



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

KANSER TEDAVİşİ GÖREN ÇOCUKLARDA ANTİBİYOTİK
BAşLAMA SÜRESİNİN FEBRİL NÖTROPENİ PROGNOZU
ÜZERİNE ETKİSİNİN PROSPEKTİF DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Aybike Koç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

KANSER TEDAVİşİ GÖREN ÇOCUKLARDA ANTİBİYOTİK
BAşLAMA SÜRESİNİN FEBRİL NÖTROPENİ PROGNOZU
ÜZERİNE ETKİSİNİN PROSPEKTİF DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Aybike Koç

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Dildar Bahar Genç
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim sürecinde her türlü bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, eğitimim süresince bilimsel desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, tezimin yapım ve yazım aşamasında değerli fikirlerini ve desteğini esirgemeyen, bana her konuda yol gösteren güler yüzlü ve anlayışlı tez danışman hocam Prof. Dr. Dildar Bahar GENÇ'e, mesleki disiplin ve çalışkanlığıyla her zaman örnek alacağım yardımcı tez hocam Prof. Dr. Zeynep Yıldız Yıldırım'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresinceengin bilgi ve deneyimleri ile eğitimime sayısız katkıda bulunan, her daim yanımda olduklarını hissettiren tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlık sürecini kolaylaştıran, acı tatlı her anımda yanımda olan, birlikte birçok anı paylaştığım eşkıdemlerime ve sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde karşılıksız destek ve fedakârlıklarıyla her daim yanımda olan, manevi desteklerini her zaman hissettiğim ve sonsuz minnet duyduğum canım aileme

Teşekkürlerimi sunarım

Dr. Aybike KOÇ

İstanbul,2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. FEBRİL NÖTROPENİ TANIMI.....	3
2.2. FEBRİL NÖTROPENİDE RİSK GRUPLARININ BELİRLENMESİ.....	3
2.3. FEBRİL NÖTROPENİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ.....	5
2.4.FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTAYA YAKLAŞIM.....	7
2.4.1. Febril Nötropenili Hastanın İlk Değerlendirmesi (Anamnez ve Fizik Muayene).....	8
2.4.2. Febril Nötropenili Hastada Bakılması Gereken Temel Laboratuvar Tetkikleri.....	8
2.4.3.Radyolojik Görüntülemeler.....	9
2.5.FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTADA İNFEKSİYONUN ALT TİPLERİ.....	9
2.6.KANSERLİ ÇOCUKLARDA FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARINDA ANTİBİYOTİK BAŞLAMA SÜRESİNİN ÖNEMİ.....	11
2.7. FEBRİL NÖTROPENİ TANILI HASTALARDA TEDAVİ YÖNETİMİ	17
2.7.1. Febril Nötropenili Hastalarda Ampirik Antibiyoterapi Seçimi.....	17
2.7.2. Febril Nötropenili Hastalarda Tedavi Modifikasyonu.....	18
2.7.3. Febril Nötropenili Hastalarda Antifungal Tedaviler.....	19
2.7.4. Febril Nötropenili Hastalarda Antibiyotik Tedavisinin Kesilmesi.....	20

3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. ÇALIŞMANIN AMACI VE YÖNTEMİ.....	21
3.2. OLGU SEÇİMİ	21
3.3. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ	21
3.4. ÇALIŞMANIN PLANI	21
3.4.1. Çalışmada Dahil Edilme Kriterleri.....	22
3.4.2. Çalışmada Hariç Tutma Kriterleri.....	22
3.4.3. FN Atak Bilgilerinin ve Hasta Verilerinin Toplanması.....	22
3.4.4. Ataklara İlişkin Laboratuvar ve Radyolojik Verilerinin Düzeni.....	24
3.4.5. Ataklardaki Tedavi Planı.....	24
3.5. TEDAVİ BAŞARISIZLIK KRİTERLERİ.....	24
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	24
3.7. TEZ ONAMI VE ETİK KURUL ONAYI.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER.....	77
EK 1: HASTA DEĞERLENDİRME FORMU.....	77
EK 2: ETİK KURUL ONAYI	79
EK 3: TEZ KONUSU ONAY FORMU	80
9. ÖZGEÇMİŞ	87

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1: Febril nötropenide yüksek riskli kabul edilen durumlar.....	4
Tablo 2: Febril nötropenili hastalarda enfeksiyona yol açan etkenler	7
Tablo 3: Pediatrik kanser hastalarında FN ataklarında ABS ile ilişkili çalışmalar...14	
Tablo 4: Kanser tanılı çocuklarda FN ataklarında ABS'nin değerlendirilmesi.....16	
Tablo 5: Tedavi Yoğunluğu Derecelendirme Ölçeği gruplaması (Intensity of Treatment Rate, ITR)	26
Tablo 6: Hastaların primer tanıları, kanser türleri ve ITR gruplarının dağılımları	27
Tablo 7: Hastaların primer tanılarına göre FN atak dağılımları.....	28
Tablo 8: FN ataklarında hastaların primer hastalıklarıyla ilişkili durumlar.....	28
Tablo 9: Hastaların ailelerin araçlarının olma durumunun değerlendirilmesi.....	29
Tablo 10: FN ataklarında başvuru ilişkili karakteristik özellikler.....	30
Tablo 11: Hastaların başvuru anında ilk ölçülen vital bulgularının değerlendirilmesi.	30
Tablo 12: FN atağında ilk bakılan tam kan sayımının yaşa göre dağılımları.....	31
Tablo 13: FN atağında ilk bakılan akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi.....	32
Tablo 14: FN sırasında klinik, mikrobiyolojik ya da radyolojik olarak dokümanite edilmiş olası enfeksiyon odakları ve dağılımları.....	33
Tablo 15: Kültürlerde üreme durumu ve üreyen mikroorganizmaların dağılımları...14	
Tablo 16: Solunum yolu enfeksiyon paneli.....	35
Tablo 17: Ampirik başlanan antibiyotikler ve dağılımları.....	35
Tablo 18: Antifungal ve antiviral tedavi kullanım durumu ve dağılımları.....	36
Tablo 19: FN ile ilişkili sonuç değişkenleri.....	36
Tablo 20: Tedavi başarı durumunun değerlendirilmesi.....	37
Tablo 21: Tedavi başarı durumu ile son kemoterapi tarihi ile FN atağı arasında geçen sürenin karşılaştırılması.....	37
Tablo 22: Zaman dilimlerine göre antibiyotik başlama süreleri.....	37
Tablo 23: Hasta başvuru şekline göre ABS'ni etkileyen zaman dilimlerinin dağılımları.....	38
Tablo 24: Tedavi başarı durumu ile ABS'ni etkileyen zaman dilimlerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 25: FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süreyi (ABS) etkileyen faktörler.....	40

Tablo 26: Antibiyotik başlama süresi (ABS) ile hastaneye başvuruya kadar geçen süreyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması.....	41
Tablo 27: Hastanede antibiyotik başlama süresini etkileyen faktörler.....	42
Tablo 28: Antibiyotik başlama süresi ile olumsuz olaylar arasındaki ilişki.....	43
Tablo 29: Tedavi başarı durumu ile ataklar sırasında hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 30: Tedavi başarı durumu ile atak sırasındaki başvuru yeri, zamanı ve gününün karşılaştırılması.....	45
Tablo 31: Tedavi başarı durumu ile ataklarda ilk ölçülen vital bulguların karşılaştırılması.....	45
Tablo 32: Tedavi başarı durumu ile tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 33: Tedavi başarı durumu ile ataklarda ilk ölçülen biyokimya değerlerinin karşılaştırılması.....	47
Tablo 34: Tam kan sayımı parametrelerinin sayısal değerlerinin radyoterapi alma durumuna göre karşılaştırılması.....	48
Tablo 35: Tedaviyle ilişkili sürelerin tedavi başarı durumuyla karşılaştırılması.....	48
Tablo 36: Tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ saptanan değişkenlerin tedavi başarısızlığına çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hastaların ailelerinin eğitim düzeylerinin dağılımı.....	29
Şekil 2: FN atağında ilk bakılan nötrofil değerlerine göre nötropeni derinliğinin dağılımı.....	31
Şekil 3: Kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....	33



KISALTMALAR

ABS	: Antibiyotik Başlama Süresi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
<i>C. albicans</i>	: Candida albicans
CFU	: Colony Forming Unit
CMV	: Sitomegalovirüs
COVID-19	: Coronavirus Disease-19
CPG	: Klinik Uygulama Kılavuzu
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇYBÜ	: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
<i>E. coli</i>	: Escherichia coli
FN	: Febril Nötropeni
G-CSF	: Granulosit-Koloni Stimulan Faktör
GİS E.	: Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonu
GSBL	: Genişletilmiş Spektrumlu B-Laktamaz
HCT	: Hematopoietic Cell Transplantation (Hematopoetik kök hücre nakli)
HSV	: Herpes Simplex Virüs
IDSA	: Infectious Diseases Society of America (Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
MASCC	: Multinational Association for Supportive Care in Cancer

MNS	: Mutlak Nötrofil sayısı
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i>
NCCN	: The National Comprehensive Cancer Network
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVK	: Santral Venöz Katater
TKS	: Tam Kan Sayımı
USG	: Ultrasonografi
ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu
ÜSYE	: Üst Solunum yolu enfeksiyonu
VRE	: Vancomycin Resistant <i>Enterococci</i> (Vankomisine Dirençli <i>Enterokok</i>)
VZV	: Varicella Zoster Virüs

ÖZET

Amaç: Çocukluk çağı kanserlerinde febril nötropeni (FN), hastaların kemoterapi dönemleri dışındaki hastane yatışlarının en sık sebebidir ve ciddi mortalite ile morbiditeye yol açan onkolojik bir acildir. Özellikle gelişmiş ülkelerde pediatrik hastalarda FN’de antibiyotiğin ilk bir saat içinde başlanması sağlık hizmetlerinin kalitesinin bir ölçütü olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada birincil amaç, kanser tedavisi gören çocuklarda antibiyotik başlama süresinin (ABS) FN prognozu üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. İkincil amaç ise dünyanın en yoğun trafiğine sahip 10 şehirden biri olan İstanbul’da gerçek hayat verisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, tek merkezli prospektif klinik araştırma olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nisan 2022 ile Eylül 2023 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğinde, Polikliniğinde veya Çocuk Acilde FN tablosu saptanan 1 ay-18 yaş grubunda kanser tedavisi gören tüm hastalar ve ataklar dahil edildi. ABS’nin belirlenmesi için FN bulgularının başladığı saat, hastaneye başvuru saati ve ilk doz antibiyotiğin uygulandığı saat kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri, ilk başvuru anındaki vital bulguları, laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntüleme sonuçları, enfeksiyon kaynakları, kullandığı antibiyotikler, farklı tedavi gereksinimleri, ateş, hastanede yatış, antibiyotik uygulanma ve nötropeniden çıkış süreleri takip edildi. Ayrıca ABS’nin tedavi başarısızlığı (antibiyotik modifikasyonu, çocuk yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olması ve mortalite), sepsis ve septik şok ile ilişkisi karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya ortanca yaşı 6,45 yıl (0,8-17,1) olan 13 kız (%32,5) ve 27 erkek (%67,5) olmak üzere toplam 40 hastanın 81 FN atağı dahil edildi. Hastaneye başvuruya kadar geçen ortanca süre 176 dk (min-maks: 10-4129), hastanede antibiyotik başlama süresi ortanca 120 dakika (min-maks:15-728), FN bulgularının başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen ortanca süre 195 dakika (min-maks: 15-4320 dk) bulundu. Atakların sadece %16’sında ABS’nin ≤ 60 dk

olduğu saptandı. Yatan hastalarda ya da klinik, mikrobiyolojik veya radyolojik olarak dokümanite edilmiş olası enfeksiyon odağı olmayan ataklarda ilk bir saat içinde antibiyotik başlanma oranının anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü. Annenin eğitim durumu, ailenin aracının olma durumu, başvuru zamanı, başvuru günü ile ABS arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Atakların 37'sinde (%45,7) tedavi başarısızlığı gözlemlendi. Tedavi başarısızlığı olan ataklarda ABS'nin ortanca değeri anlamlı olarak daha düşük bulundu. ABS ile sepsis, septik şok, ölüm, çocuk yoğun bakım ünitesi ihtiyacı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Radyoterapi alma öyküsü olanların, ilk başvuruda sistolik ve diyastolik tansiyon değeri, lenfosit, monosit ve trombosit sayısı ve fosfor değeri düşük olanların daha fazla tedavi başarısızlığı olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda FN bulgularının başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süre tedavi başarısızlığı olanlarda daha kısa bulundu. FN'de antibiyotik başlama süresinin önerilenden daha uzun olduğu saptandı. Kalabalık metropol şehirlerindeki trafik faktörü nedeniyle gerçek hayat verilerinin ideal verilerden gözle görülür şekilde farklı olduğu görüldü. İdeal hedeflere ulaşılması için ailelere ve sağlık personeline yönelik FN konusunda eğitim programlarının geliştirilmesi gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: febril nötropeni, çocuk, kanser, antibiyotik başlama süresi

ABSTRACT

Purpose: Febrile neutropenia (FN) is a common reason for hospital admissions in pediatric cancer patients during non-chemotherapy periods, and it represents an oncological emergency associated with significant morbidity and mortality. Particularly in developed countries, antibiotic administration to FN patients within an hour is an increasingly important quality-of-care measure for children with cancer. The primary objective of this study is to evaluate the impact of time to antibiotic (TTA) administration on the prognosis of pediatric cancer patients. The secondary objective is to investigate real-world data from Istanbul, one of the world's most congested cities.

Materials and Methods: Our study was conducted as a single-center prospective clinical research. It included all pediatric patients and FN episodes between the ages of 1 month to 18 years undergoing cancer treatment who were diagnosed with febrile neutropenia (FN) at the Pediatric Hematology and Oncology Clinic, Polyclinic, or Pediatric Emergency Department of Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, affiliated with University of Health Sciences, between April 2022 and September 2023. To determine the time to antibiotic initiation (TTA), we recorded the time when FN symptoms started, the time of hospital admission, and the time of administration of the first dose of antibiotics. Patients' demographic characteristics, vital signs at initial presentation, laboratory results, radiological findings, sources of infection, antibiotics administered, different treatment requirements, fever duration, hospitalization, duration until antibiotic administration, and time to recovery from neutropenia were monitored. Additionally, we compared TTA according to presence of treatment failure (antibiotic modification, need for pediatric intensive care unit admission, and mortality), sepsis, and septic shock.

Results: The study included a total of 40 patients, with a median age of 6.45 years (range: 0.8-17.1), including 13 girls (32.5%) and 27 boys (67.5%), and comprising a total of 81 FN episodes. The median time from the onset of FN symptoms to hospital admission was 176 minutes (range: 10-4129), while the median time from hospital

admission to the initiation of antibiotics was 120 minutes (range: 15-728). The median duration from the onset of FN symptoms to the initiation of antibiotics was 195 minutes (range: 15-4320 minutes). It was observed that in 16% of the episodes, the time from symptom onset to antibiotic initiation was less than or equal to 60 minutes. The rate of antibiotic initiation within the first hour was significantly higher in episodes where patients were hospitalized or in cases without an identified or documented focus of infection. There was no significant relationship found between the mother's educational level, family's vehicle ownership, time of admission, admission day, and the time to antibiotic initiation. Treatment failure was observed in 37 episodes (45.7%). In episodes with treatment failure, the median time to antibiotic initiation was significantly shorter. No significant associations were found between time to antibiotic initiation and sepsis, septic shock, death, or the need for pediatric intensive care unit admission. It was observed that patients with a history of radiotherapy, lower systolic and diastolic blood pressure values at the first presentation, lower lymphocyte, monocyte, and platelet counts, and lower phosphorus levels had a higher rate of treatment failure.

Conclusion: In our study, the time from the onset of FN symptoms to the initiation of antibiotics was found to be shorter in those with treatment failure. It was observed that the time to antibiotic initiation in FN was longer than recommended. This discrepancy was attributed to the significant traffic-related delays in large metropolitan cities, leading to notable differences between real-life data and idealized scenarios. As a result, it was concluded that there is a need to develop educational programs on FN for both families and healthcare personnel to achieve the desired ideal targets.

Keywords: febrile neutropenia, pediatric, cancer, time to antibiotic

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser hastalığı dünya çapında giderek artan sıklıkla karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin kayıtlarına göre ülkemizde her yıl yaklaşık 2000 yeni pediatrik kanser vakası bildirilmiştir. (1). Son yıllarda kanser tedavisindeki gelişmelerle çocukluk çağı kanserlerinde beş yıllık sağ kalım hızı %80'e ulaşmış olsa da, beş ile 14 yaş arasındaki çocuk ölüm sebepleri arasında kanser ikinci sıradadır (2). Gelişmekte olan bir ülke olan Türkiye'de ise çocuk ölümlerinin dördüncü sebebinin kanser oluşturmaktadır (1).

Çocukluk çağı kanserlerinde febril nötropeni (FN), hastaların kemoterapi dönemleri dışındaki hastane yatışlarının en sık sebebidir ve ciddi mortalite ile morbiditeye yol açan onkolojik bir acildir (3). Sağ kalımı artırmak için kullanılan yoğunlaştırılmış kemoterapi protokolleri, vücutta kanserli hücreleri yok ederken, kemik iliğini baskılayarak kan hücrelerinin üretilip olgunlaşmasını engellemektedir. Dolayısıyla nötrofillerin sayısı azalmakta, enfeksiyon riski artmaktadır. Nötropeni nedeniyle inflamasyon bulguları sınırlandığı için enfeksiyon belirtileri de maskelenebilir (4). Kanser tedavilerinin yoğunluğu, türü, süresi, hastaların yetersiz beslenmesi, mukoz membran bozuklukları, kalıcı kataterlerin olması da enfeksiyon riskini artırır (5). FN'li hastalar için yayınlanan kılavuzlarda kısa sürede uygun ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması önerilmektedir (6-10) ve FN'li hastalar için önerilen standart antibiyotik tedavisine başlama zamanı ilk 60 dakikadır (7, 8). Farklı çalışmalarda ise FN'de antibiyotik tedavisinin başlanmasındaki gecikmelerin sepsis riskinde ve yoğun bakım ihtiyacında artışa sebep olduğu bildirilmiştir (11). Bununla birlikte Koenig ve ark.'nın 2022'de yaptıkları bir çalışmanın sonucunda yüksek riskli hastalığı olmayan FN'li pediatrik kanser hastalarında antibiyotik başlama süresi ile sepsis, yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm gibi olumsuz sonuçlar arasında ilişki görülmemiştir (12). Çalışmalara dahil edilen hasta/hastalık grupları ve çalışma çıktısı kriterlerindeki farklılıklar, çalışma merkezlerinin alt yapısal olanakları sonuçların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Zamanında antibiyotik tedavisine başlanması genellikle yüksek geliri olan ülkelerdeki kanser tedavisi veren birimlerin sağlık hizmetlerinin kalitesinin ölçüsüne eşdeğerdir (13).

Çalışmamızda; ulaşımın zorlu olduğu İstanbul metropolünde hastaların hastaneye ulaşımında yaşanabilen gecikmeler de gözönünde bulundurularak kanser tanılı çocuklarda antibiyotik başlanma süresinin febril nötropeni tedavi başarısına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.FEBRİL NÖTROPENİ TANIMI

Nötrofil düzeyinin $<500/\text{mm}^3$ olan ya da nötrofil değeri $500-1000/\text{mm}^3$ iken 24-48 saat içinde nötrofil değerinin $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hasta grubu nötropenik hasta olarak değerlendirilir (14, 15, 16, 17). “Türk Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu” na göre FN, nötropeniyle birlikte ateşin koltuk altından bir defa $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde ölçülmesi ya da en az bir saatten daha fazla süreyle $37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde seyretmesi şeklinde tanımlanmaktadır (18).

Ateş olmadan sistemik ya da lokal infeksiyonun belirti ve bulgularının (ciddi derecede karın ağrısı, rektal bölgede apse, şiddetli mukozit, klinik anlamda sepsis, katater ilişkili infeksiyon, şok) olması da febril nötropeni olarak değerlendirilir (19, 20).

2.2.FEBRİL NÖTROPENİDE RİSK GRUPLARININ BELİRLENMESİ

Pediatrik solid tümörlerde ve hematolojik malignitelerin tedavisinde sıklığı giderek artan yüksek dozda kemoterapi uygulamaları, enfeksiyon riskini, şiddetini ve sıklığını arttırmaktadır (21). Kansere hastalarında nötropeninin süresi ve derinliği enfeksiyonların riskini artıran önemli etkenlerdendir. Enfeksiyona yakalanma riski nötrofil düzeyi düştükçe artmakta, nötropeni süresi uzadıkça fungal enfeksiyonlar gibi çeşitli ağır enfeksiyonların meydana geldiği görülmektedir (22-27).

Erişkinlerde riske bağlı FN yönetimi konusunda çok sayıda kılavuz ve yayın olmakla birlikte, çocuklarda bu konuda kanıt düzeyi yüksek çalışmalar nispeten azdır. “*The National Comprehensive Cancer Network*” (NCCN), “Türk Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu”, “Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği” (IDSA) FN kılavuzlarında kılavuzlarında komplikasyonları önleyebilmek ve uygun tedaviyi seçebilmek için birçok prognostik faktör tanımlanmıştır (18, 27-29, 30). Risk değerlendirmesinde: nötropeninin süresi, derinliği, hastalığın durumu (remisyon, progresyon, nüks), kanserin tipi (solid tümör, lenfoma, lösemi), tedavinin türü (geleneksel kemoterapi, hematopoetik kök hücre nakli), ek sağlık sorunları (solunumsal, nörolojik sorunlar, hipoksi, hipotansiyon vs) göz önünde

bulundurulmaktadır (9, 10, 23, 28, 29, 31-36). Çocuk hastalar için “Türk Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu”nda tanımlanan yüksek risk kriterleri Tablo 1’de gösterilmiştir (37).

Erişkin hastalarda düşük risk ve yüksek risk gruplarını belirlemek için *Klastersky ve ark.* tarafından oluşturulan “Multinational Association for Supportive Care in Cancer” (MASCC) risk belirleme sistemi günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (27). Klastersky ve arkadaşlarının çalışmasında MASCC skorunun hematolojik malignitelerde solid tümörlere göre daha az faydalı olduğu görülmüştür (27, 38). Çocuklarda en çok karşılaşılan kanser türünün hematolojik maligniteler olması, çocuk hastalara daha agresif kemoterapi rejimleri uygulanması gibi farklılıklardan dolayı bu risk belirleme sisteminin çocuklarda kullanılmasının uygun olmadığı görülmektedir. Ayrıca IDSA’nın da önermesiyle kullanılan erişkin yaş grubundaki hastalar için oluşturulmuş MASCC risk belirleme sistemine göre hastanın yaşının 60’ın altında olması, kronik obstrüktif akciğer hastalığının bulunmaması gibi çocuklarda kullanılması zor olan belirteçler, çocuklara özgü yeni bir risk belirleme yönteminin oluşturulmasını gerekli kılmaktadır (39). Bu yönde son yıllarda önemli çalışmalar yapılmasına rağmen halen çocuk hastalar için uygulanabilir standardize edilmiş bir risk skorlaması mevcut değildir.

Tablo 1. Febril nötropenide yüksek riskli kabul edilen durumlar (37)

Mutlak nötrofil sayısı (MNS) <100/mm ³
Beklenen nötropeni süresinin 10 günden uzun olması
Birincil hastalıkta remisyon sağlanamaması ya da nüks varlığı
Remisyonunda olmayan lösemi tanısı
Yüksek doz kemoterapi uygulamaları (sitozin arabinozid gibi)
Ciddi mukozit varlığı
Derin doku veya organ enfeksiyonlarının varlığı (pnömoni, apse vs.)
Organ disfonksiyonu (kardiyak, karaciğer, böbrek)
Mental durum değişiklikleri
Şok ve / veya hipotansiyon varlığı
Solunum sıkıntısı / ventilatör desteğine ihtiyaç duyulması
Tiflitin varlığı

2.3.FEBRİL NÖTROPENİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ

Kanser hastalarında ateş genellikle kemoterapiye ikincil gelişen nötropeni döneminde saptanır. Solid tümörü olan hastaların %10 ila %50'si, hematolojik malignitesi olan hastaların %80'den fazlasında bir veya birden fazla kemoterapi döneminden sonra nötropenik ateş gelişebilmektedir (40). En iyi teknik olanaklara rağmen ateşli nötropenik hastaların sadece %10-30'unda mikrobiyolojik incelemelerde etken patojen gösterilebilmiştir (28).

Febril nötropenili hastalarda tespit edilebilen patojenler bakteri, virüs, mantar ya da protozoalardır. Enfeksiyonun kaynağı ise %80 oranında gastrointestinal sistemin (GİS) florasında bulunan *Gram negatif aerob basiller* ve *Candida*'lardır (17, 41). Kemoterapötiklerin yeni geliştirildiği 1960-1970'li yıllarda FN'li hastalardan elde edilen izolatlarda Gram negatif bakteriler bildirilmişken, 1980-1990'lı yıllardan sonra artan santral venöz katater kullanımı sonucunda cilt florasındaki kolonizasyondan dolayı, Gram pozitif bakteri sıklığı artış göstermiştir (42-44). Güncel çalışmalarda kan kültüründe en sık koagülaz negatif stafilokokların ürediği bildirilmekte iken (45) (Tablo 2), non-fermantatif Gram negatif basiller (*Stenotrophomonas* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa*) ve enterobakterler (Enterobakter türleri, *Klebsiella* türleri, *Escherichia coli*) daha az sıklıkla izole edilmektedir (28).

Son yıllarda tanımlanan Gram pozitif bakterilerin metisilin dahil β -laktam grubu antibiyotiklere direnç (MRSA) gelişmesi önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır ve tedavide bazen tek seçenek glikopeptid antibiyotikler olabilmektedir. Bunun yanında vankomisin dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonlarının sıklığı giderek artan bir sağlık tehdidi yaratmaktadır (28, 46, 47). Bazı merkezlerde dirençli izolatların %20'sini MRSA, >%50'sini VRE oluşturduğu bildirilmiştir (48, 49).

Klebsiella türleri ve *Escherichia coli*'deki kazanılmış genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) genleri β -laktam antibiyotiklerine olan direnci göstermektedir. Bu GSBL taşıyan patojenler genellikle imipenem ve meropenem gibi karbapenemlere duyarlıdır (42, 43). Bu nedenle komorbid durumu olan pediatrik kanser hastalarında FN ataklarında etken olarak dirençli gram negatif bakteriler ön görülüyorsa tedavide meropenem veya imipenem tercih edilebilir (9, 50).

Fungal etkenler FN’li çocuk hastalarda hayatı tehdit eden ciddi infeksiyon sebeplerindendir. Özellikle ampirik antibiyoterapiye rağmen 7 günden uzun süreli ateş ve uzamış nötropeni mantar infeksiyonlarını akla getirmelidir ve tedavi planı yeniden düzenlenmelidir. Uzun süre hastanede yatmak, yüksek doz / uzun süre steroid tedavisi almak, hastalık relapsı, kateter kullanımı, kök hücre transplantasyonundan sonra kronik immunsupresyon durumu, inşaat çalışmasının olduğu bir çevrede bulunmak fungal infeksiyonlar için risk faktörüdür (28, 51). Nötropenik hastalarda öncelikle %60 oranında *Candida* türleri ve %30 oranında *Aspergillus* türleri görülmektedir. Kemoterapiye bağlı mukozit sonucunda mukozal sınırın bozulması nedeniyle özellikle kandida infeksiyonlarına (başta *Candida albicans*) daha sık rastlanmaktadır (46, 51).

FN’li hastalarda viral infeksiyonlar diğer etkenlere oranla daha az görülmekle birlikte *Herpes Simplex Virüs* (“HSV”) en sık görülen viral etkindir (Tablo 2) ve özellikle mukozal yüzeylerde ve deride ülseratif lezyonlara yol açmaktadır. Lösemi tanılı hastalarda ve kök hücre transplantasyonundan sonra *Varicella Zoster Virüs* (“VZV”) ve *Sitomegalovirüs* (“CMV”) akciğer ve diğer organların tutulumuna yol açmakta ve ciddi, ölümcül infeksiyonlara neden olabilmektedir (51-53).

Tablo 2. Febril nötropenili hastalarda infeksiyona yol açan etkenler (28, 45)

BAKTERİLER		MANTARLAR
Sık Rastlanan Etkenler	Daha Nadir Rastlanan Etkenler	<i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>)
Gram pozitif	<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Aspergillus</i> spp. (<i>A. Flavus</i> , <i>A. Fumigatus</i>)
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
KNS ¹ türleri	<i>Bacillus</i> spp.	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Streptokoklar (alfa-hemolitik ve grup D)	<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>
	<i>Salmonella</i>	<i>Trichosporon</i>
Enterekoklar	<i>Campylobacter</i>	<i>Alternaria</i> , <i>Fusarium</i> ,
	<i>Aeromonas</i>	VİRÜSLER
Gram negatif	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Herpes simplex virus</i> (1,2)
<i>Escherichia coli</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Varicella zoster virus</i> (VZV)
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Cytomegalovirus</i> (CMV)
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Epstein Barr virus</i> (EBV)
<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Mycobacterium</i> spp.	<i>Human herpes virus 6</i> (HPV 6)
		<i>Enterovirusler</i>
Anaeroplara		<i>Respiratory syncytial virus</i>
<i>Peptostreptokoklar</i>		<i>Influenza/Parainfluenza virus</i>
<i>Bacteroides</i> spp.		<i>Adenovirüs</i>
<i>Clostridium</i> spp.		<i>Hepatit A/B virüs</i>
		PARAZİTLER
		<i>Toxoplasma gondii</i>
		<i>Strongyloides stercoralis</i>
¹ KNS: Koagülaz-negatif stafilokoklar		

2.4.FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Febril nötropenili pediatrik kanserli hastalardan ayrıntılı öykü alınması, dikkatli bir şekilde fizik muayenelerini yapılması ve uygun tetkiklerin planlanması başarılı bir febril nötropeni yönetimi için en önemli basamaklardır (28,54). Buna göre atakların başlangıcında ve sonrasında hastaların değerlendirmeleri üç aşamada yapılmaktadır (28, 54).

2.4.1. Febril Nötropenili Hastanın İlk Değerlendirmesi (Anamnez ve Fizik Muayene)

Anamnezde hastanın primer tanısı, şikayetleri, hastalığına ilişkin risk faktörleri, önceki FN atağını ne zaman geçirdiği ve en son FN atağı sırasında aldığı antibiyotik tedavisinin içeriği ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Hastanın şikayetleri ve buna yönelik bulguları değerlendirilerek tüm sistem muayeneleri yapılmalıdır. Hastanın tüm yaşamsal bulguları (vücut ısısı, kalp tepe atımı, solunum sayısı, kan basıncı, kapiller dolum zamanı) kayıt altına alınmalı, patolojik saptanan bulgulara göre ilk müdahaleler yapılmalıdır. Ayrıca nötropeni varlığında inflamasyon/infeksiyon bulgu ve belirtilerin hiç olmayabileceği ya da net olmayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. (28, 55, 56).

2.4.2. Febril Nötropenili Hastada Bakılması Gereken Temel Laboratuvar Tetkikleri

a. Tam Kan Sayımı (TKS) ve Biyokimyasal Tetkikler

Febril nötropeni ile başvuran hastalarda, hasta ayırt etmeksizin tam kan sayımı, periferik yayma (PY), rutin kan biyokimya tetkikleri [tüm elektrolitler (sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum, fosfor) kan üre azotu (BUN), kreatinin, alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST)] bakılmalıdır (18). Akut faz reaktanları olan ve prokalsitonin (PCT) ve C-reaktif protein (CRP) de bakılabilir. Ancak sepsisi diğer inflamatuvar süreçlerden ayırmada, hastalığın prognozunu belirlemede düşünüldüğü kadar etkili değildir (57).

b. Mikrobiyolojik tetkikler

Kültürler (Kan, idrar, katater ve diğer kültürler)

Hastaların antibiyotik tedavisi başlanmadan önce tüm hastalardan periferik kan kültürü, varsa kan kültürüyle eş zamanlı katater kültürü ve idrar kültürü alınmalıdır. Eğer hastanın santral venöz kateter (SVK) varsa kataterin her lümeninden ve periferik venden olmak üzere toplam en az iki kan kültürü alınmalı, SVK yoksa farklı iki periferik venden kan kültürü alınmalıdır (28, 37).

Solunum Yolu Viral Etkenlere Yönelik İncelemeleri

Antineoplastik tedavi alan çocuklarda febril nötropeni sırasında solunum yolu virüsleri sıklıkla etken olabilmektedir (58). Alt solunum yolu (ASYE) ya da ÜSYE semptomları olan veya bunu destekleyecek şekilde radyolojik bulguları saptanan FN'li hastalardan eğer mümkünse nazofaringeal sürüntü örneği alınarak direk antijene yönelik testler, polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testleri yapılmalıdır (28, 58).

Diğer Mikrobiyolojik Tetkikler

Hastaların başvuru sırasındaki semptom ve bulgularına göre ek tetkikler ve diğer mikrobiyolojik incelemeler için kültür örnekleri (gaita, yara yeri, boğaz, trakea, balgam, beyin omurilik sıvısı, kateter giriş yeri, solunum yolu paneli vb.) alınmalıdır (28, 37). İshali olan hastalarda dışkı kültürünün yanı sıra *Clostridium difficile* için Toksin A ve Toksin B ve diğer ishal etkenlerinin de (rotavirus/adenovirus antijeni, parazit, lökosit) de araştırılması önerilmektedir.

2.4.3. Radyolojik Görüntülemeler

Güncel çalışmalarda FN'li her hastaya rutin akciğer grafisinin çekilmesinin gerekmediği belirtilmektedir (18, 37). Eğer FN'li hastada ÜSYE ya da ASYE ile ilgili bulgular varsa akciğer grafisi (AC grafisi) çekilebilir ancak lökosit sayısındaki düşüklük nedeniyle enfeksiyon bulgularının silik olabileceği unutulmamalıdır (59, 60). Hastanın akciğer grafisinde solunum yolu enfeksiyonları ile ilgili bulgular saptanmış ancak hastada mevcut tedavi ile düzelme sağlanamıyorsa bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Tiflitten şüphe ediliyorsa batin ultrasonografisi (USG) çekilebilir (59). Ancak ultrasonografinin tifliti göstermede duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik şüphenin devam etmesi durumunda oral ve intravenöz kontrastlı BT tercih edilebilir. Diğer görüntüleme yöntemleri hastanın klinik durumuna ve tedaviye yanıtına göre gereklilik halinde kullanılmalıdır.

2.5.FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTADA İNFEKSİYONUN ALT TİPLERİ

Febril nötropenili hastaların klinik tablosu; başvuru anamnezi, fizik muayene ve tetkik sonuçlarına göre üç ana grupta incelenmektedir (28, 54).

1. Nedeni açıklanamayan / bilinmeyen ateş (FUO): Klinik ve laboratuvar infeksiyon göstergesi bulunmayan, izole ateştir.

2. Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon: Klinik olarak infeksiyon belirtilerinin olduğu (selülit, pnömoni, perianal infeksiyon gibi) ancak mikrobiyolojik incelemelerde etken patojenin gösterilemediği infeksiyondur.

3. Mikrobiyolojik kanıtlı infeksiyon: Kan kültüründe etken patojenin üretilmediği ancak klinik olarak odak saptanmayan ya da kan kültüründeki üremeden bağımsız olarak klinik odakta mikrobiyolojik incelemelerde etken patojenin saptandığı infeksiyondur.

Katater ile ilişkili infeksiyonların Tanımlamaları: FN'li hastaların izlemlerinde kataterle ilişkili infeksiyonlarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu infeksiyonlara ilişkin tanımlamalar aşağıda belirtilmiştir (37).

Kolonize olmuş katater: Klinik bulgu olmaksızın kataterin ucuna veya cilt altı katater segmentine ait kültürlerde ≥ 15 “colony-forming unit” (CFU) (semi kantitatif kültürde) ya da $>10^3$ CFU (kantitatif kültürde) şeklinde üremenin olması ya da kataterin birleşme noktasında üremenin olmasıdır.

Katater çıkış yeri infeksiyonu: Kataterin çıkış yerinin <2 cm'lik çevresindeki cilt yüzeyinde hassasiyet, eritem, endurasyon ya da pürülan akıntının olmasıdır. Klinik ya da mikrobiyolojik değerlendirmede saptanabilen katater çıkış yeri infeksiyonuna ateş ve kan kültüründe üreme de eşlik edebilir.

Cep infeksiyonu: Port kataterin rezervuar kısmının üstündeki cilt bölgesinde eritemle birlikte nekroz ya da portun etrafında pürülan eksüdatif alanın olmasıdır.

Tünel infeksiyonu: Kataterinin çıkış yerinden başlanarak katater boyunca 2 cm'den daha fazla uzaklıkta ya da katater trasesi üzerinde bulunan dokularda hassasiyet, eritem veya endurasyonun olmasıdır.

Katater ile ilişkili kan akımı enfeksiyonu (Catheter-related bloodstream infection (CLABSI)): Sepsis belirtileri olup başka enfeksiyon odağı belirlenemediğinde periferik vende ve kataterde aynı etken üremesinin olmasıdır. Etken mikrobiyolojik olarak elde edilemediğinde katater çıkarıldığında sepsis belirlilerinin gerilemesi de katater ile ilişkili enfeksiyon olarak kabul edilebilir.

Febril nütropenide ateşin enfeksiyon dışı nedenleri: Febril nütropenili hastalarda ateş her zaman enfeksiyona bağlı olmayabilir. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu, bazı kemoterapi ilaçları (özellikle sitarabin) sonrasında da ateş gözlenebilir. Bu durumda ateşin nedenini açıklayacak bir enfeksiyon bulgusu yoksa ve hastanın durumu stabil ise beklenebilir ancak bu sırada hastanın dikkatle izlenmesi gerekir. Kanserin kendisine bağlı olarak da ateş olabilir. Fakat bu hastalarda enfeksiyon dışlanması mümkün olmadığından olası enfeksiyonlara yönelik tedavi yine de başlanmalıdır (18, 37).

2.6. KANSERLİ ÇOCUKLARDA FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARINDA ANTİBİYOTİK BAŞLAMA SÜRESİNİN ÖNEMİ

Günümüzde modern multimodal tedavi yöntemlerinin geliştirilmesiyle çocuk kanserlerinde gelişmiş olan ülkelere sağ kalım oranı %80'ler düzeyine ulaşmıştır. Tedavi başarısının yükselmesindeki diğer bir etmen, destek tedavinin öneminin anlaşılması ve bu konudaki gelişmelerdir (61).

Enfeksiyonların etkin ve süratle tedavi edilmesiyle mortalite oranları azalırken, birçok komplikasyon da engellenebilir (62). Bu nedenle çocukluk çağı kanserlerinde FN'nin doğru yönetilmesi, özellikle kanserli çocuklarda enfeksiyonlara ikincil olan ölüm oranlarının yüksek gelirli ülkelere kıyasla daha fazla olduğu gelişmekte olan ülkelere önemli bir husustur (10, 63).

Febril nütropenin seyrinde mortalite ve morbidite açısından riskler incelendiğinde kemoterapi fazı, enfeksiyon odağı, ateşin süresi gibi çeşitli faktörlere göre değişmekle birlikte tüm dünyada yapılan çalışmalarda da gösterildiği üzere ilk doz antibiyotik tedavisinin zamanında uygulanmasıyla sepsis, yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm önemli ölçüde önlenabilmektedir (10-12, 28, 64-66).

FN'li hastalarda infeksiyonun hızla ilerleme potansiyeli olduğundan global kılavuzlara göre hem erişkinlerde hem çocuklarda ampirik antibiyoterapiye en kısa sürede başlanması önerilmektedir (8, 13, 29). Özellikle gelişmiş ülkelerde pediatrik hastalarda antibiyotik başlama zamanı sağlık hizmetlerinin kalitesinin bir ölçütü olarak kullanılmaktadır (67). NCCN, IDSA ve “*American Society of Clinical Oncology*” (ASCO) kılavuzlarında nötropenik ateşli hastalarda ilk doz ampirik intravenöz antibiyotiğin hastaneye başvuru sırasında triyaj değerlendirmesinden sonraki ilk 60 dakika içinde kültürler alınır alınmaz başlanması önerilmektedir (28, 68, 69).

Antibiyotik tedavisinin erken başlamasının genel olarak sağ kalıma ve FN yönetimine olumlu katkıda bulunduğu bildirilse de çocuk kanser hastalarında yapılan çalışmalarda farklı hasta gruplarının dahil edilmesi, tedavi başarı değişkenlerinin farklı olması çalışma sonuçlarının tüm kanserli hastalar için geçerli olup olmadığı sorusunu doğurmaktadır.

Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki pediatrik kanser merkezlerinde yapılan çalışmalarda ilk doz antibiyotik yapılma zamanındaki gecikmenin birçok nedeni olduğu bildirilmiştir (70). Geleneksel tıp uygulamaları, düşük sosyoekonomik durum, ulaşım yetersizliği, sağlık çalışanlarının yetersizliği, ebeveynlerin okuryazarlık seviyesinin düşük olması gibi faktörler bu nedenlerden bazılarıdır (70, 71). Ulaşımın zorlu olduğu metropol şehirlerinde trafikte geçen sürenin uzaması sonucu antibiyotik başlama süresinde gecikmeler daha fazla olabilir. Diğer yandan yüksek gelirli ülkelerdeki pediatrik kanser kliniklerinde ilk doz antibiyotik uygulama zamanındaki gecikmeleri önlemek için çeşitli merkezlerde kalite geliştirme projeleri uygulanmıştır (67). Bu amaçla yapılan FN uyarı kartları, elektronik sağlık kaydı uygulamaları, FN kılavuz uygulaması ve personele performansla ilgili geri bildirim yapılması gibi sağlık çalışanlarının tutumlarını hedefleyen uygulamaların antibiyotik uygulamasındaki gecikmeleri azalttığı deneyimlenmiştir (65, 72-74).

Rosa ve arkadaşlarının FN'li hastaların ilk FN gününden itibaren 28 günlük süreçteki ölümleri incelediği bir çalışmada, antibiyotiğin ilk dozunun 31 ile 60 dakika içinde başlanan hastalarda ölüm oranlarını (%18,1) antibiyotik ilk dozunun 30 dakika içinde başlananların ölüm oranlarına (%3) göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Ayrıca antibiyotik başlama süresindeki her bir saatlik gecikme ile ölüm riskinde %18 oranında bir artış olduğu ilişkilendirilmiştir (74).

Gonzalez ve ark. tarafından Meksika’da yapılan bir başka çalışmada kanser tedavisi alan febril nütropenili çocuklarda antibiyotik tedavisinin hastane başvurusundan sonra 60 dakika içinde başlananların ilk 24 saat içinde sepsise girme riskinin daha az olduğu tespit edilmiştir (75).

Koenig ve ark.’nın 2022’de katıldıkları bir çalışmada kemoterapi alan kanserli çocuklardaki antibiyotik başlama süresinin olumsuz sonuçlarla ilişkisi incelenmiş, sadece şiddetli hastalığı olan hastalarda erken antibiyotik başlama süresi ile bakteriyemi ve/veya ciddi komplikasyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (76).

Günümüze kadar yapılan febril nütropenili pediatrik kanser hastalarında antibiyotik başlama süresinin farklı şekillerde analiz edildiği çalışmalar ve bunların sonuçları Tablo 3’te derlenmiştir (11, 12, 71, 75, 77-79).

Gelişmişlik düzeyi farklı olan ülkelerdeki pediatrik ve erişkin kanser hastalarında FN sırasında antibiyotik başlama süresiyle ilgili yapılan bazı çalışmalar incelenmiştir. Pediatrik FN çalışmalarda ilk bir saat içinde antibiyotik başlanma oranı %12-88 arasında değişmektedir. İncelenen erişkin çalışmalarında ise bu oran %7-9 arasındadır. Pediatrik çalışmalarda ortalama ABS ise 35 dk ile 2,31 gün arasında değişmekte olup geniş bir dağılım göstermektedir (11-13, 70, 71, 75, 77-84) (Tablo 4).

Tablo 3: Pediatrik kanser hastalarında FN ataklarında ABS ile ilişkili çalışmalar

Yazarlar (Yıl)	Çalışmadan elde edilen sonuçlar	Tanımlanmış birincil sonuçlar	Tanımlanmış ikincil sonuçlar	Karşılaştırılan veriler	Çalışma sonuçları
Gavidia ve ark. (2012)	Ölüm, sepsis, ÇYBÜ ihtiyacı, invaziv enfeksiyon	-Güvenlik: Ölüm, sepsis, ÇYBÜ ihtiyacı -Tedavi yeterliliği: <i>bilgi verilmemiş</i>	-İnvaziv enfeksiyon	Sürekli değişken olarak antibiyotik başlama süresi	-ABS, hastaneye ulaşma süresi sepsis veya mortaliteyi öngören faktörler olarak bulunmadı. -Sepsisi olan hastalarda ABS anlamlı olarak daha kısa bulundu. -Ateş başlangıcından antibiyotik başlangıcına kadar geçen süre ve sepsis arasında ilişkili bulunmadı.
Fletcher ve ark. (2013)	-Olumsuz olaylar: hastanede ölüm ve/veya ÇYBÜ ihtiyacı ve/veya başvurudan 24 saat içinde ≥ 40 ml/kg sıvı resisütasyon ihtiyacı -ÇYBÜ ihtiyacı, yatış süresi	-Güvenlik: Ölüm, ÇYBÜ ihtiyacı -Tedavi yeterliliği: <i>bilgi verilmemiş</i>	-Yatış süresi -Bakteriyemi	-60≤ dk vs. 61-120 dk -ABS'nin 60 dk'lık aralıkları -Sürekli değişken olarak antibiyotik başlama süresi	-Tekli analizde: Olumsuz olaylarda hastaların ABS'nin daha yüksek ortanca süreye sahip oldukları görüldü. -Çoklu analizde: ABS ile olumsuz olaylar arasında ilişki bulunmadı. -ABS'nde 60 dk'lık aralıklar, olumsuz olay görülme olasılığının artmasıyla bağımsız olarak ilişkilendirildi. -Acil servise başvuruları olumsuz olaylar için risk faktörü olarak bulundu. -Hafta sonu başvuran hastalarda hafta içi başvuran hastalara göre daha fazla olumsuz olay saptandı. -ÇYBÜ ihtiyacı ile hastane yatış süresi arasında ilişki saptanmadı.
De la Maza ve ark. (2015)	Ölüm, ÇYBÜ ihtiyacı, sepsis, hipotansiyon, ateş süresi, hastanede yatış süresi	-Güvenlik: ölüm, ÇYBÜ ihtiyacı, sepsis -Tedavi yeterliliği: <i>bilgi verilmemiş</i>	-Ateş süresi -Yatış süresi	>60 dk vs. ≤60 dk	-ABS >60 dk olması ateş süresi, hipotansiyon sıklığı, ÇYBÜ ihtiyacı veya mortalite artışıyla ilişkili bulunmadı. -ABS ≤60 dk olan hastalarda yatış süresi ve sepsis sıklığında anlamlı artış saptandı. -Acil servise başvuranların ABS en uzun saptandı. -Farklı hastanelerin ABS arasında anlamlı farklılık saptandı.
Salstrom ve ark. (2015)	Ölüm, ÇYBÜ ihtiyacı, yatış süresi, ateş süresi, bakteriyemi, gizli enfeksiyonu araştırmak için görüntüleme ihtiyacı	-Güvenlik: Ölüm, ÇYBÜ ihtiyacı -Tedavi yeterliliği: <i>bilgi verilmemiş</i>	-Ateş süresi -Yatış süresi -Bakteriyemi	>60 dk vs. <60 dk	-ABS <60 dk olması azalmış mortalite ile ilişkilendirildi. - Bakım fazı dahil edildiğinde, ABS<60 dk için ÇYBÜ istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterildi. -Ölüm, yatış süresi, ateş süresi, görüntüleme ihtiyacı ve bakteriyemi sonuçları ile ABS<60 dk arasında ilişki bulunmadı.

Tablo 3'ün devamı

Yazarlar (Yıl)	Çalışmadan elde edilen sonuçlar	Tanımlanmış birincil sonuçlar	Tanımlanmış ikincil sonuçlar	Karşılaştırılan veriler	Çalışma sonuçları
Gonzalez ve ark. (2021)	Yatış süresi, ÇYBÜ ihtiyacı, sepsis, septik şok, ölüm	Güvenlik: Yatış süresi, ÇYBÜ ihtiyacı, sepsis, septik şok, ölüm -Tedavi yeterliliği: <i>bilgi verilmemiş</i>	-Yatış süresi -Sürdürülebilirlik -ABS'ndeki değişim	-Üç aşamalı iyileştirme aşamaları (Faz I: uygulama, Faz II: konsolidasyon, Faz III: sürdürülebilirlik) -Sürekli değişken olarak antibiyotik başlama süresi	-ABS'nın ortanca süresinde bazal gruba göre Faz I ve Faz II'de belirgin bir azalma bulundu. -ABS'ndeki iyileşme yatan/ayaktan hastalarda müdahalenin her aşamasında anlamlı bulundu. -İyileştirme aşamaları ile başvuru sonrası ilk 24 saat içinde sepsis gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü. -ABS<60 dk olan hastalarda sepsis anlamlı olarak azaldığı görüldü -ABS<60 dk ile ÇYBÜ ihtiyacı ve ölüm arasında ilişki bulunmadı.
Todurkar ve ark. (2021)	Olumsuz sonuçlar: Ölüm, yatış süresi, hastane başvurusundan 24 saat içinde ÇYBÜ ihtiyacı	Güvenlik: Ölüm, antibiyotik gecikmesi, triyajdan sonraki ilk 60 dk içinde antibiyotik başlanması	-Yatış süresi, ÇYBÜ ihtiyacı, ölüm	≤60 dk >60 dk	-ABS'nda gecikme olasılığı gündüz saatlerinde akşam ve geceye göre anlamlı olmamakla beraber daha uzun bulundu. -Gece başvuran hastalarda ABS'nde gecikme diğer zaman dilimlerine göre daha az bulundu (ama anlamlı değildi). -ABS'nde gecikme olasılığı polikliniğe başvuranlarda diğer başvuru yerlerine göre anlamlı olmamakla beraber daha yüksek bulundu. -Enfeksiyon odağı olan hastaların ABS'nin odak olmayanlara göre daha erken olduğu görüldü ancak anlamlı bulunmadı. -ABS'nin gecikmesi ile olumsuz olaylar (ölüm, yatış süresi, ÇYBÜ ihtiyacı) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
Koenig ve ark. (2022)	Ölüm, ÇYBÜ ihtiyacı, ciddi sepsis, bakteriyemi	Güvenlik ilişkili olaylar: Ölüm, ÇYBÜ ihtiyacı, ciddi sepsis (septik şok dahil), bakteriyemi	-Yatış süresi -Trijaj önyargısı -Bakteriyemi -38.5 °C veya 39.0 °C 'ye ateşten ABS'ne kadar geçen süre -38,5 °C ateşten hastaneye varış süresi -Hastaneye varıştan ABS'na kadar geçen süre	≤ 30 dk, 31–60 dk, 61–120dk, 121–180 dk, 181–240 dk, > 240 dk ≤ 15 dk, 16–150 dk, 151–180 dk, 181–240 dk, > 240 dk ≤ 60 dk vs.> 60 dk (ciddi hastalık olma durumuna göre)	-GİO olan vakalarda ortanca ABS (94 dk) GİO olmayanlara (125 dk) göre daha kısa bulundu. -ABS ile GİO arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. -Sadece ABS daha uzun olanların daha düşük GİO riskine eğilimi olduğu görüldü. -Ciddi hastalığı olanlarda ABS daha fazla olanların daha az olasılıkla GİO geçirme eğiliminde olduğu saptandı.
ABS: Antibiyotik başlama süresi, ÇYBÜ: Çocuk yoğun bakım ünitesi					

Tablo 4: Kansere tanılı çocuklarda FN ataklarında ABS'nin değerlendirilmesi

Yazarlar (Çalışma Yılı)	Çalışmanın Yapıldığı Ülke, Şehir	Antibiyotik Başlama Süresi (ABS) Tanımı	Ortanca (dk/saat/gün) (IQR ¹)	İlk Bir Saat İçinde Antibiyotik Başlanma Oranı (%)
Kansere Tanılı Çocuklarda FN Atakları				
Fletcher ve ark. (2013)	ABD ² , Dallas	Triyaj→Antibiyotik ilk doz	114 dk (71-167)	%20
Gonzalez ve ark. (2021)	Meksika, Tijuana	Hekimin ilacı yazması→ Antibiyotik ilk doz	67,5 dk → 35 dk (müdahale öncesi→sonrası) (IQR belirtilmemiş)	%50 → %88 (müdahale öncesi→sonrası)
Koenig ve ark. (2022)	İsviçre ³	Ateş başlangıcı→ Antibiyotik ilk doz	120 dk (49-180)	%20
Uçak ve ark. (2021)	Türkiye, Kocaeli	Ateş başlangıcı→ Hastaneye varış	60 dk (IQR belirtilmemiş)	%47,8
Todurkar ve ark. (2021)	Hindistan, Chandigarh	Triyaj→Antibiyotik ilk doz	60 dk (30-120)	%66
Mccavit ve ark. (2012)	ABD ² , Teksas ⁴	Hastaneye varış → Antibiyotik ilk doz	Belirtilmemiş	%75 (yatan hasta) %45 (acil servis)
Geerlinkss ve ark. (2020)	Kanada, Halifax	Triyaj→Antibiyotik ilk doz	99 dk (72-132)→ 59 dk (38,5-77,5) (müdahale öncesi→sonrası)	%12→%47 (müdahale öncesi→sonrası)
De la Maza ve ark. (2015)	Şili, Santiago	Hastaneye varış → Antibiyotik ilk doz	132 dk (60-246)	%25
Gavidia ve ark. (2012)	El Salvador, San Salvador	-Hastaneye varış → Antibiyotik ilk doz -Ateş başlangıcı→ Hastaneye varış	-3,5 saat (2,5-5,5) -16,0 saat (8,3-26,0) (Ayaktan hasta)	Belirtilmemiş
Salstrom ve ark. (2015)	ABD ² , Denver	Hastaneye varış → Antibiyotik ilk doz	134 dk→43 dk	%19→%74 (müdahale öncesi→sonrası)
Kirby ve ark. (2014)	Filipinler, Davao	Ateş başlangıcı→ Antibiyotik ilk doz	2,31 gün (2,89)	Belirtilmemiş

¹IQR: Interquartile range, ²ABD: Amerika Birleşik Devletleri

³Çalışmaya İsviçre Pediatrik Onkoloji Grubu (SPOG)'nun 6 üyesi katılmıştır

⁴Çalışmaya Çocuk Onkoloji Grubu üyesi yedi pediatrik kanser merkezi katılmıştır.

Tablo 4'ün devamı

Yazarlar (Çalışma Yılı)	Çalışmanın Yapıldığı Ülke, Şehir	Antibiyotik Başlama Süresi (ABS) Tanımı	Ortanca (dk/saat/gün) (IQR ¹)	İlk Bir Saat İçinde Antibiyotik Başlanma Oranı (%)
Kanser Tanılı Erişkinlerde FN Atakları				
Ko ve ark. (2015)	Kore, Seul	Triyaj→Antibiyotik ilk doz	140 dk (110-180)	%7
Perron ve ark. (2014)	Kanada, Saskatoon	Triyaj→Antibiyotik ilk doz	2,5 saat (0,03-50)	%9
Johannesm eyer ve ark. (2019)	ABD ² , Teksas	Hastaneye varış → Antibiyotik ilk doz	3,7 saat (2,32–6,27)	Belirtilmemiş

¹IQR: Interquartile range, ²ABD: Amerika Birleşik Devletleri

2.7. FEBRİL NÖTROPENİ TANILI HASTALARDA TEDAVİ YÖNETİMİ

Kanser hastalarında FN ataklarında antibiyotik başlama süresi geciktiğinde mortalite oranlarının arttığı bilinmektedir. Hastanın başvurusundan itibaren hızlı ve ayrıntılı değerlendirmeden sonra kurumun ve ülkenin enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik direnci de göz önünde bulundurularak uygun ampirik antibiyotik seçimi yapılır (85). Direnç gelişmesini önlemek için hastaya en son FN atağında uygulanan antibiyotikler ve hastanın alerjik durumu da göz önüne alınarak en uygun geniş spektrumlu antibiyotik mümkün olan en kısa sürede, en geç 60 ile 120 dakika içinde gerekli tüm kültürler alındıktan sonra hastanın kilosuna uygun dozda başlanmalıdır (85, 86). Penisilinlere alerjisi olan çoğu hastada sefalosporin grubu antibiyotikler kullanılabilir. Ancak Tip 1 hipersensitivitesi geçirmiş olan çocuklarda karbapenem ve β -laktamlar kullanılmamalı, vankomisin ve aztreonam ya da siprofloksasin ve klindamisin kombinasyonlarından biri tercih edilmelidir (28).

2.7.1. Febril Nötropenili Hastalarda Ampirik Antibiyoterapi Seçimi

Hastanın FN atağına sepsis, hipotansiyon, organ disfonksiyonu gibi ciddi komorbid durumlar eşlik etmiyorsa FN'li pediatrik kanser hastalarında monoterapi olarak penisilin grubundan piperasilin-tazobaktam, antipsödomonal etkinliği olan sefalosporinlerden sefaperazon-sulbaktam ya da sefepim antibiyotiklerinden biri tercih

edilir. Monoterapi, ek risk faktörü olmayan hastalarda yeterlidir. Febril nötropeni etkeni olarak dirençli Gram negatif bakteriler ön görülüyorsa tedavide meropenem veya imipenem tercih edilebilir veya antipsödomonal ve aminoglikozid şeklinde çoklu ilaç kombinasyonu seçilebilir. Gram negatif etkenlerin neden olduğu sepsis ya da septik şok durumunda aminoglikozidli ilaç kombinasyonu ön planda düşünülür (9, 28, 87).

Klinik durumunda bozulma olan, ciddi mukozit saptanan, katater ilişkili infeksiyondan şüphelenilen ve enfeksiyon etkeni olarak *MRSA* düşünülen hastaların başlangıç tedavisinde, normalde standart ampirik tedavide tercih edilmeyen glikopeptid ajanlar (vankomisin ya da teikoplanin) febril nötropeni tedavisine eklenebilir. Etken olarak GSBL düşünülüyorsa meropenem, VRE düşünülüyorsa linezolid, karbapenem dirençli *Klebsiella* türleri düşünülüyorsa tigesiklin ya da kolistin antibiyotiklerinden biri ampirik tedavide tercih edilebilir. Ayrıca her merkez kendi verilerini ve enfeksiyon etkeni olarak en sık saptanan mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıkları göz önünde bulundurarak ampirik antibiyotik tedavisini belirlenmelidir (88-90).

2.7.2. Febril Nötropenili Hastalarda Tedavi Modifikasyonu

Febril nötropenide başlangıçtaki ampirik tedavi süresi hastaların klinik durumu ve mikrobiyolojik olarak kanıtlı bir enfeksiyon olup olmadığına göre değerlendirilip karar verilmelidir (9).

Hastanın 24-72 saat sonraki izlemlerinde kombinasyon tedavisine devam etmeyi gerektiren spesifik bir mikroorganizma izole edilememişse, hastanın genel durumu iyi ve ampirik antibiyotik tedavisine yanıt veriyorsa ampirik kombinasyon tedavisi olarak başlanan gram-negatiflere yönelik tedavinin veya ampirik olarak glikopeptid başlandıysa glikopeptidin kesilmesi önerilmektedir. Kombinasyon tedavinin erken dönemde kesilmesi, ampirik glikopeptid veya aminoglikozid eklenmeden olan başlangıçtaki monoterapi rejimini destekleyen verilere dayanmaktadır (76).

Sadece klinik izlemlerinde stabil olan hastalarda ateşin devamlılığına dayanarak ampirik başlanan antibakteriyel tedavi genişletilmemelidir (76).

İnatçı ateşi olup hipotansiyon gibi klinik olarak stabilitenin bozulduğu hastalarda ampirik başlanan antibakteriyel tedavinin dirençli gram-pozitif, gram-negatif ve anaerob bakterileri de kapsayacak şekilde genişletilmesi veya mikrobiyoloji sonuçlarına göre izole edilen patojene yönelik modifiye edilmesi gerekmektedir (76).
Örneğin:

-MRSA etkeni için; vankomisin, linezolid veya teikoplanin,

-VRE etkeni için: linezolid,

-Karbapenem dirençli *Klebsiella* türleri için: tigesiklin ya da polimiksin-kolistin tedavilerinden biri seçilebilir (28).

Nötropenisi olan fakat ateş saptanmayan hastalar, enfeksiyonu düşündüren yeni bulguların saptanması halinde yüksek risk grubundaki hastalar gibi düşünülmeli ve tedavileri klinik bulgularına göre düzenlenmelidir (28).

İkinci olarak başlanan glikopeptid ya da antipsödomonal tedavi varsa kültürlerde üreme olmaması, hastanın ateşinin düşmesi, yeni saptanan bir enfeksiyon odağının olmaması ve hastanın genel durumunun iyi olması durumlarında kesilir (28).

2.7.3. Febril Nötropenili Hastalarda Antifungal Tedaviler

Febril nötropenili hastalarda nötropenik sürecin uzaması, invaziv fungal enfeksiyon (İFE) görülme riskini arttırmaktadır. Relaps ALL, AML, yüksek doz kemik iliği baskılayıcı ajan tedavisi alan malignite hastalarında ve allojenik transplant alıcılarında İFE görülme riski daha fazladır. Yedi günden uzun süreceği öngörülen nötropenik hastalarda, dört-yedi günlük antibiyotik tedavisine rağmen ateşi tekrarlayan ya da devam eden yüksek riskli olgularda ampirik olarak antifungal tedavinin başlanması ve İFE kanıtının araştırılması gerekmektedir.

Süre dikkate alınmadan geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen ateşin hala devam etmesi durumunda aşağıdaki seçeneklerden en az birinin pozitif olması, antifungal tedavi başlamayı gerektirmektedir.

-İnvaziv fungal enfeksiyonla ilgili yapılan serolojik testler

-Mantar enfeksiyonuyla ilişkili klinik bulgu ve belirtiler

-Mantar enfeksiyonuyla ilişkili akciğer ve/veya sinüs bilgisayarlı tomografisi bulguları

-Vücudun herhangi bir yerinde *Aspergillus* ya da *Candida* gibi bir mantarın üretilmesi

Klinik izlem tedavi sürecinin karar verilmesinde etkilidir. Nötropeniden çıkan, genel durumunda iyileşme olan ve klinik, laboratuvar ya da radyolojik İFE bulgusu saptanmayan hastaların antifungal tedavisi kesilebilir (9, 28, 87).

2.7.4. Febril Nötropenili Hastalarda Antibiyotik Tedavisinin Kesilmesi

Febril nötropeni için ideal tedavi süresi hala tam olarak netlik kazanmayan konulardan birisidir. Antibiyoterapinin süresi; klinik ya da mikrobiyolojik olarak dokümanite edilmiş enfeksiyon varlığı, nötrofil sayısı, tedaviye verilen cevap ve hastanın bağışıklığının baskılanma durumu göz önüne alınarak belirlenmelidir. Güncel kılavuzlara göre bu konudaki öneriler şu şekildedir:

-Klinik ya da mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyon yoksa, son 48 saat içinde ateş sebat etmediyse ve kemik iliğinin aplaziden çıkma evresindeyken nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'den büyük olması durumunda antibiyotik tedavileri kesilebilir.

-Kanıtlı enfeksiyon varlığında, diğer kriterler düzeldiyse, etken ve enfeksiyona göre antibiyotik düzenlemesi yapılır.

-Hastanın ateşi düşmüş ancak nötropenisi hala varsa antibiyotikler kesilmez. Nötrofil sayısı düzelirse antibiyotikler kesilebilir ancak nötrofil sayısında düzelme yoksa risk faktörleri göz önüne alınarak antibiyoterapiye devam edilir (9, 28).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMANIN AMACI VE YÖNTEMİ

Bu çalışmada kanser tedavisi sırasında febril nötropeni gelişen çocuklarda febril nötropenin başlangıcından antibiyotik başlanana kadar geçen sürenin febril nötropeni prognozuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Dünyanın en yoğun trafiğine sahip 10 şehirden biri olan ve denizle ayrılan iki kıta üzerinde yerleşen İstanbul'da gerçek hayat verisinin araştırılması ikincil amaçtır. Çalışma tek merkezli, kesitsel ve prospektif klinik çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.2.OLGU SEÇİMİ

Çalışmaya Nisan 2022-Eylül 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk hematoloji ve onkoloji kliniğinde, polikliniğinde veya çocuk acil serviste FN tablosu saptanan, daha önceden hematolojik ve onkolojik malignite tanısı olan ve kanser tedavisi alan 1 ay-18 yaş grubundaki tüm hastalar ve tüm FN atakları dahil edildi.

3.3.ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Literatürdeki FN tanılı hastalarda antibiyotik başlama süresinin prognoza (sepsis olma durumu vs.) etkisini araştıran çalışmalar incelenmiştir. Bu çalışmalar ve hastanemize başvuran önceki FN tanılı hasta sayıları baz alınarak etki büyüklüğü hesaplanmış ve 0,6163987 olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle Pearson ki kare testi için büyük etki büyüklüğü değeri olan 0,5 kullanılmıştır. Tip 1 hata düzeyi 0,05, güç 0,90 alınmış, df (degrees of freedom: serbestlik derecesi) 5 alınarak örneklem büyüklüğü 66 kişi hesaplanmıştır. Örneklem büyüklüğü hesabı G*Power 3.1 programı ile yapılmıştır (Faul et al., 2011.)

3.4.ÇALIŞMANIN PLANI

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların verileri Çocuk Hematoloji ve Onkoloji kliniğine ait hasta dosyaları ve hastanemizin PANATES bilgisayar işletim sistemi kullanılarak oluşturulan hasta değerlendirme formlarına kaydedilmiştir.

3.4.1 Çalışmada Dahil Edilme Kriterleri:

a) Oral veya aksiller yolla ölçülen ateşin $>38^{\circ}\text{C}$ ya da $>37.5^{\circ}\text{C}$ olup bir saatten uzun süre devam eden ve nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya nötrofil sayısının $500-1000/\text{mm}^3$ aralığında olup 48 saat içinde $<500/\text{mm}^3$ altına düşmesinin beklendiği 1 ay-18 yaş arası , hematolojik ya da onkolojik malignite tanılı hastalar

b) Ateş olmadan gelişen enfeksiyonla uyumlu klinik tablo saptanan (idrar yaparken yanma veya şiddetli karın ağrısı veya odaklı bir enfeksiyon varlığı gibi) ve nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya nötrofil sayısının $500-1000/\text{mm}^3$ aralığında olup 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ altına düşmesinin beklendiği 1 ay-18 yaş arası, hematolojik ya da onkolojik malignite tanılı hastalar

3.4.2 Çalışmada Hariç Tutma Kriterleri:

- a) Yeni tanı hematolojik ya da onkolojik malignite hastaları
- b) Nötrofil sayısı $>1000/\text{mm}^3$ olan hastalar
- c) Nötrofil sayısı $500-1000/\text{mm}^3$ aralığında olup 48 saat içinde $<500/\text{mm}^3$ altına düşmesinin beklenmeyen hastalar
- d) <1 ay hastalar ile >18 yaş hastalar
- e) Bilinen primer immun yetersizlik hastaları
- f) Kayıt bilgileri eksik olanlar

3.4.3 FN Atak Bilgilerinin ve Hasta Verilerinin Toplanması

Hasta değerlendirme formları şu özellikler içermektedir:

- Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) ve primer tanıları,
- Hastaların primer tanılarına ilişki özellikler; nüks/refrakter hastalık varlığı, kemik iliği transplantasyonu olma durumu, radyoterapi alma durumu, solid tümör tanısı olan hastaların kemik iliği tutulumu olma durumu, FN atağı sırasında büyüme faktörü kullanma durumu,

- FN ataklarına ait özellikler; atak sırasında başvuru alan yer [çocuk acil servis, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniği, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji servisi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi (ÇYBÜ)], haftanın günlerine göre başvuru dağılımı (hafta içi/hafta sonu), başvuru zamanı [gündüz (08:00-16:00), akşam (16:00-00:00), ve gece (00:00-08:00)], son kemoterapi tarihi ile febril nötropeni atağı arasında geçen

süre (hematolojik maligniteler için kemoterapinin ilk günü, solid tümörler için kemoterapinin son günü baz alınmıştır), enfeksiyon odağı, ilk başvuru anındaki vital bulguları (ateş, kan basıncı, nabız, dakikadaki solunum sayısı, oksijen saturasyonu, kapiller dolum zamanı), tanı anındaki ilk tam kan sayımı ve birinci basamak biyokimyasal testler, FN atağında ilk bakılan nötrofil düzeylerine göre nütropeni derinliği, radyolojik görüntüleme sonuçları, kullanılan antibiyotikler, farklı tedavi gereksinimi, FN sonuç değişkenleri (ateş süresi, hastanede yatış süresi, ÇYBÜ ihtiyacı olduysa ÇYBÜ’de yatış süresi, toplam antibiyotik uygulanma süresi, nütropeniden çıkış süresi) hasta değerlendirme formlarına kaydedildi.

- Antibiyotik başlama süresi (ABS) (dakika)üç farklı şekilde ele alındı;

1. Hastaneye başvuruya kadar geçen süre: Ateş ya da ateş olmadan febril nütropeni ile uyumlu klinik bulguların başlangıç zamanı ile hastaneye başvuru zamanı arasında geçen süre olarak tanımlandı.

2. Hastanede antibiyotik başlama süresi: Hastaneye başvuru zamanı ile antibiyotik başlangıç zamanı arasında geçen süre olarak tanımlandı.

3. Febril nütropeni başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süre (ABS) olarak tanımlandı. Hastaların klinik bulgularının ilk başladığı saat hastanın ebeveynlerine sorularak, hastaların hastaneye başvuru saati ise hastane PANATES sistemindeki kayıt zamanına bakılarak numerik olarak kaydedildi. İlk başlanan antibiyotiğin adı ve antibiyotiğin ilk dozunun uygulandığı saat hemşire gözlem dosyaları incelenerek kaydedildi.

Ayrıca tanımlanan bu üç farklı zaman dilimi, literatürde daha önce tanımlanan prognostik süre önerilerine göre gruplara (≤ 60 dk, 60-120 dk, >120 dk) ayrıldı.

- Annenin eğitim durumu (ilkokul/lise/yüksekokul) ve ailenin kendi aracı olma durumu hastaların ailelerinden alınan bilgiye göre kaydedildi.

- Hastanın ikamet adresi ile hastane arasındaki mesafe (dakika ve kilometre olarak) trafiğin orta yoğun olduğu saatlerde “Google Maps” aracılığı ile kaydedildi.

- Çocukluk çağı kanserlerine yönelik tedavi protokolleri arasında tedavi yoğunluğunu karşılaştırmak, kemoterapinin yoğunluk derecesini göstermek, tedavinin yan etkileri hakkında tahminde bulunulmasını sağlamak için pediatrik onkoloji uzmanları için geliştirilen bir ölçek olan Intensity of Treatment Rate (ITR, Tedavi

Yoğunluğu Derecelendirme Ölçeği) gruplamasını ve revize edilmiş versiyonu ITR 3.0 (Tablo 5) kullanıldı (91).

3.4.4 Ataklara İlişkin Laboratuvar ve Radyolojik Verilerinin Düzeni

Tüm hastalardan FN atağı sırasından rutin olarak alınan tam kan sayımı, kan biyokimyası, kan kültürü, idrar kültürü, katater varsa katater kültürü, klinik bulgulara göre viral, fungal ve diğer mikrobiyolojik testler (gaita tetkikleri, bronkoalveolar lavaj, serum galaktomannan düzeyi, trakeal aspirat kültürü, solunum yolu enfeksiyon paneli) hastanemiz Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi merkez biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarında bakıldı. Yaşa göre değişkenlik gösteren parametreler sağlıklı çocukların yaşa göre belirlenen referans değerlerine göre hastalarımızın laboratuvar değerleri gruplandırıldı.

Hastaların klinik durumuna göre istenen radyolojik görüntüleme yöntemleri [posterioranterior akciğer grafisi (PAAC), Ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT)] Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi radyoloji birimlerinde çalışıldı.

3.4.5. Ataklardaki Tedavi Planı

Dahil edilen hastaların hepsine kılavuzlara uygun şekilde monoterapi başlandı. Kültürlerdeki antibiyotik duyarlıklarına, klinik bulgulara ve güncel kılavuz önerilerine göre tedavi modifikasyonları yapıldı.

3.5.TEDAVİ BAŞARISIZLIK KRİTERLERİ

Hastalarda uygulanan tedavi sonucunda tek antibiyotik ile şifa sağlanamaması ve antibiyotik değişikliğine gidilmesi (antibiyotik revizyonu veya eklenmesi), ÇYBÜ ihtiyacı olması ya da ölümle sonuçlanması tedavi için başarısızlık kriteri olarak kabul edildi.

3.6.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Gruplarda oranlar

Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. Belirleyici faktörler Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.7.TEZ ONAMI VE ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 10.05.2022 tarihinde onaylanmıştır (Sayı: 3549). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi akademik kurulunda 19.05.2022 tarihinde tez konusu onaylanmıştır.

Tablo 5: Tedavi Yoğunluğu Derecelendirme Ölçeği gruplaması (Intensity of Treatment Rate, ITR) (91)

Düzey 1: En Düşük Yoğunluklu Tedavi - Sadece cerrahi tedavi- Tüm tümör türleri (Beyin tümörü hariç) - Retinablastom - Enükleasyon (tek taraflı hastalık) /kemoterapisiz - Wilm's Tümörü (Evre 1, 2) - Kronik Myeloid Lösemi (KML)- Tirozin kinaz inhibitörleri dahil herhangi bir kemoterapi - Langerhans Hücreli Histiyoitoz (LCH)- Cerrahi veya sadece steroid enjeksiyonu	Düzey 3: Yüksek Yoğunluklu Tedavi - Sadece Hodgkin / Wilm's Tümörü için Relaps Protokolü (ilk relaps için) - ALL (T-hücreli, Yüksek Risk, Çok Yüksek Risk) - Akut myeloid Lösemi (AML) ve Down Sendromu - Bifenotipik lösemi- ALL gibi değerlendirilir - Akut Promyelositik Lösemi (APL) - HL- (Evre 3B ya da 4 / Yüksek Risk) - NHL- (Grup C veya Evre 4) - Beyin tümörü- İki ya da daha fazla tedavi yöntemi kullanılanlar - Nöroblastom / Gangliyonöroblastom (Evre 3,4)- Transplant olmayan - Hepatoblastom – Metastatik hastalık - Hemofagositik lenfhistiyoitoz (HLH)- sadece kemoterapi alan - Ewing Sarkomu - Juvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML)- Transplant öncesi / sadece kemoterapi alanlar - Nazofarinks Kanseri - Rabdomiyosarkom (evre 3,4) - Osteosarkom - Wilms Tümörü (Evre 3, 4)-Üç tedavi yöntemi kullanılan - Yumuşak Doku Tümörü- İki veya daha fazla tedavi yöntemi kullanılan - Diğer tümörler- 2 veya 3 tedavi yöntemi kullanılan
Düzey 2: Orta Yoğunluklu Tedavi - Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) (Düşük / Standart ya da Orta risk; prekürsör B hücreli) - Hodgkin Lenfoma (HL) (Düşük risk/ Orta risk: evre 3B, 4B dışındaki tüm evreler) - Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) (Evre 1, 2, 3 ve Grup A, B) - Beyin tümörü- Tek tedavi modeli (biyopsi içermeyen) - Nöroblastom / Gangliyonöroblastom (Evre 1, 2 kemoterapi alan ve evre 4S) - Germ hücreli tümör- Radyasyon veya kemoterapi alan - Hepatoblastom- Cerrahi rezeksiyon yapılan ya da kemoterapi alan (Metastatik olmayan hastalık) - LCH- Kemoterapi alan - Rabdomiyosarkom (Evre 1, 2) - Retinoblastom- Kemoterapi alan - Tiroit kanseri - Diğer Tümörler- Sadece kemoterapi veya radyasyon alan	Düzey 4: Çok Yüksek Yoğunluklu Tedavi - Relaps olan hastalıklar- (İlk relaps olan Wilms Tümörü, HL, sistemik tedavi uygulanan LCH veya farklı bir tirozin kinaz inhibitörü alan KML dışında) - Bifenotipik Lösemi (AML gibi tedavi edilenler) - AML - Hematopoetik kök hücre transplantı olan tüm hastalıklar - Beyin Tümörü- Hematopoetik kök hücre transplantı yapılanlar - JMML- Transplant olanlar

4. BULGULAR

Çalışmamıza 13'ü (%32,5) kız, 27'si (%67,5) erkek olmak üzere toplam 40 hastanın 81 FN atağı dahil edildi. Hastaların atak sırasındaki ortalama yaşı 6,45 (minimum 0,8, maksimum 17,1) yıl olarak saptandı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların primer tanıları incelendiğinde 24'ünün (%60) hematolojik malignite, 13'ünün (%32,5) ekstrakranial solid tümörler ve 3'ünün (%7,5) santral sinir sistemi tümörü olduğu görüldü. Hastaların kanser türleri ve bunların dahil olduğu ITR grupları Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6: Hastaların primer tanıları, kanser türleri ve ITR gruplarının dağılımları

Primer Tanılar	n (%)	Kanserin türü	n (%)	Tedavi Yoğunluk Derecesi (Intensity of Treatment Rating (ITR), n (%))		
				ITR-2	ITR-3	ITR-4
Hematolojik Malignite	24 (60,0)	Lösemi	17 (42,5)	11 (27,5)	4 (10,0)	2 (5,0)
		Lenfoma	7 (17,5)	4 (10)	2 (5,0)	1 (2,5)
Ekstrakranial Solid Tümörler	13 (32,5)	Ewing Sarkom	4 (10,0)	0 (0)	2 (5,0)	2 (5,0)
		Nöroblastom	6 (15,0)	0 (0)	2 (5,0)	4 (10,0)
		Osteosarkom	1 (2,5)	0 (0)	0 (0,0)	1 (2,5)
		Rabdomiyosarkom	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	1 (2,5)
		Pankreatoblastom	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	1 (2,5)
		Medulloblastom	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)	1 (2,5)
Santral Sinir Sistemi (SSS) Tümörleri	3 (7,5)	Ependimom	1 (2,5)	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)
		Atipik Teratoid Rabdoid Tümör	1 (2,5)	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)
Toplam	40 (100,0)	Toplam	40 (100,0)	15 (37,5)	12 (30)	13 (32,5)

Hastaların FN atak sayısı incelendiğinde hasta başına ortalama atak sayısı 1 (minimum 1, maksimum 5) olarak bulundu. Hastaların primer tanılarına göre FN atak sayısı incelendiğinde atakların çoğunu hematolojik maligniteli (%49,4) hastalarda

gözlendiği saptandı. Ancak hasta başına atak sayısının (ortanca atak sayısı:3) en fazla olduğu grup ekstrakranial solid tümörler olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların primer tanılarına göre FN atak dağılımları

Primer Tanılar	Hasta sayısı n (%)	Atak Sayısı n (%)	Ortanca Atak Sayısı (min-maks)
Hematolojik Malignite	24 (60)	40 (49,4)	1 (1-5)
Ekstrakranial Solid Tümörler	13 (32,5)	37 (45,7)	3 (1-5)
Santral Sinir Sistemi (SSS) Tümörleri	3 (7,5)	4 (4,9)	1 (1-2)
Toplam	40 (100,0)	81 (100,0)	1 (1-5)

Febril nötropeni atakları sırasında hastaların primer kanser tanılarıyla ilişkili durumları incelendiğinde; 30 atağın (%37) en yoğun tedavi grubunda olduğu (ITR-4), 27 atakta (%33,3) nüks hastalık olduğu, 9 atakta (%11,1) kemik iliği transplantasyonu olduğu, 34 atakta (%42) hastaların radyoterapi aldığı, hematolojik maligniteli hastalar dışında kalanların 16 atakta (%33,3) kemik iliği tutulumu olduğu, 24 atakta (%29,6) büyüme faktörü kullandığı görüldü (Tablo 8).

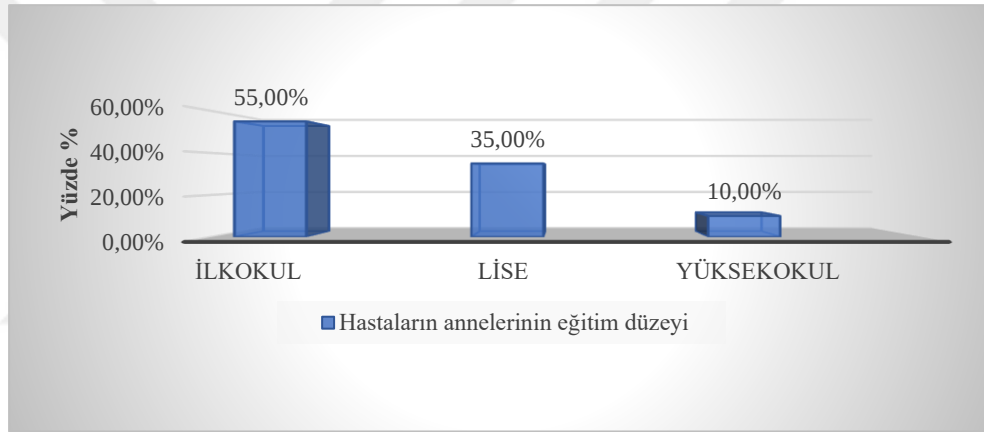
Tablo 8: FN ataklarında hastaların primer hastalıklarıyla ilişkili durumlar

	n (%)	Toplam: 81 (100,0)
Tedavi Yoğunluk Derecesi (Intensity of Treatment Rating (ITR))	ITR-1	-
	ITR-2	26 (32,1)
	ITR-3	25 (30,9)
	ITR-4	30 (37,0)
Nüks / Refrakter Hastalık	Yok	54 (66,7)
	Var	27 (33,3)
Kemik İliği Transplantasyonu	Olmadı	72 (88,9)
	Oldu	9 (11,1)
Radyoterapi	Almadı	47 (58,0)
	Aldı	34 (42,0)
Kemik İliği Tutulumu (Primer Tanısı Ekstrakranial solid tümör veya Santral sinir sistemi tümörü olanlarda)	Yok	32 (66,7)
	Var	16 (33,3)
FN Atağı Sırasında Büyüme Faktörü Kullanımı	Yok	57 (70,4)
	Var	24 (29,6)

Çalışmaya dahil edilen hastaların annelerinin 22'sinin (%55) eğitim düzeyinin ilkokul, 4'ünün (%10) eğitim düzeyinin yüksekokul olduğu saptandı (Şekil 1). Atakların 53'ünde (%65,4) ailelerin kendi aracı ile hastaneye geldiği görüldü (Tablo 9). Hastaların evlerinin hastaneye bireysel taşıtla olan uzaklığının ortalama süresi 26 dakika (minimum 9, maksimum 87) ve ortalama mesafesi 19 kilometre (minimum 4, maksimum 110) olarak hesaplandı.

Tablo 9: Hastaların ailelerin araçlarının olma durumunun değerlendirilmesi

		n (%)
Ataklarda ailenin kendi aracının olma durumu	Yok	53 (65,4)
	Var	28 (34,6)
	Toplam	81 (100)



Şekil 1: Hastaların annelerinin eğitim düzeylerinin dağılımı

Hastaların FN atağı sırasında başvurdukları yerler incelendiğinde 41'inin (%50,6) acil serviste, 26'sının (%32,1) Çocuk Hematoloji ve Onkoloji servisimizde ya da çocuk yoğun bakım ünitemizde (ÇYBÜ) yatarken tanı aldığı görüldü. FN ataklarının en sık 65 atak (%80,2) ile hafta içi ve 38 (%46,9) atak ile akşam (16.00-00.00) olduğu saptandı. FN ataklarında başvuru ilişkili diğer karakteristik özellikler Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: FN ataklarında başvuru ilişkili karakteristik özellikler

		n (%)	
FN Tanısı Sırasında Başvurulan yer	Acil Servis	41 (50,6)	
	Poliklinik	14 (17,3)	
	Yatan Hasta (Servis veya ÇYBÜ ¹)	26 (32,1)	
Haftanın Günlerine Göre Başvurulan Günü	Hafta içi	65 (80,2)	
	Hafta sonu	16 (19,8)	
Başvuru Zamanı	Gündüz (08.00-16.00)	36 (44,4)	
	Akşam (16.00-00.00)	38 (46,9)	
	Gece (00.00-08.00)	7 (8,7)	
Son Kemoterapi Tarihi ile Febril Nötropeni Atağı Arasında Geçen Süre (Gün)		Ortalama (SD)	Ortanca (min-maks)
	Lösemiler	7,9 (4,9)	7 (1-21)
	Ekstrakranial Solid Tümörler, SSS Tümörleri veya Lenfomalar	9,8 (16,1)	6 (1-89)

¹ÇYBÜ: Çocuk yoğun bakım ünitesi

Hastaların başvuru anında ölçülen ilk yaşamsal bulguları değerlendirildiğinde hastaların 76'sının (%93,8) kalp tepe atımının yaşa göre yüksek olduğu görüldü. Başvuru anındaki ilk ateş değeri ortalama $38,3 \pm 0,8$ °C (min 36,5, maks 40,2) olarak ölçüldü. Diğer bulgular Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: Hastaların başvuru anında ilk ölçülen vital bulgularının değerlendirilmesi

	Ortalama (SD)	Ortanca (min-maks)	
Ateş (°C) (aksiller)	38,3 (0,8)	38,2 (36,5-40,2)	
n (%)			
Ateş (°C) (aksiller)	≤ 38,5	58 (71,6)	
	>38,5	23 (28,4)	
Kapiller Dolum Zamanı (sn)	Normal ≤ 2 sn)	75 (92,6)	
	Uzamış (>2 sn)	6 (7,4)	
Oksijen Saturasyonu (%)	≥ %94	77 (95,1)	
	< %94	4 (4,9)	
	Düşük, n (%)	Normal, n (%)	Yüksek, n (%)
Kalp Tepe atımı (/dk) ¹	-	5 (6,2)	76 (93,8)
Solunum Sayısı (/dk) ¹	-	38 (46,9)	43 (53,1)
Sistolik Tansiyon (mmHg) ¹	32 (39,5)	45 (55,6)	4 (4,9)
Diastolik Tansiyon (mmHg) ¹	34 (42,0)	42 (51,9)	5 (6,2)

¹Her değer yaşa göre belirlenmiştir.

FN atağında başvuru anındaki ortalama nötrofil değeri 140/mm³ (min-maks:0-950), ortalama hemoglobin değeri 8,3 g/dL (min-maks:2,8-15,2), ortalama lenfosit değeri 360/mm³ (min-maks:0-1590), ortalama trombosit değeri 53000/mm³ (min-maks: 2000-490000) olduğu görüldü.

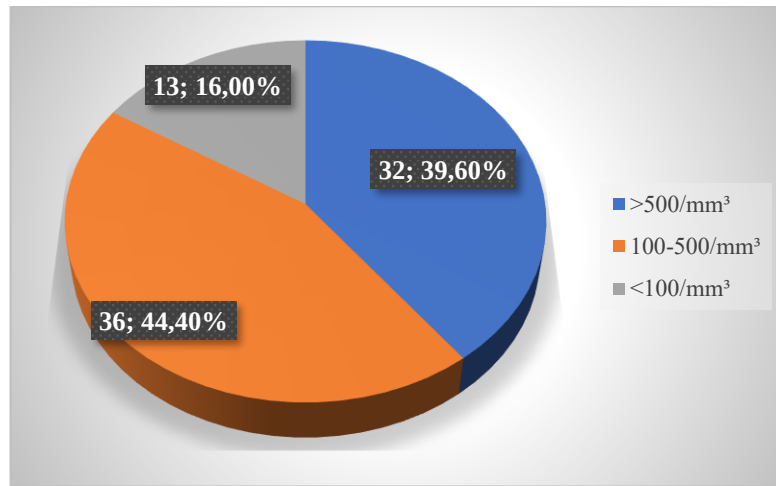
Atakların %97,5'inde (79/81) hemoglobin, %97,5'inde (79/81) lökosit, %92,6'sında (75/81) lenfosit değerlerinin hastaların yaşa göre referans değerlerinden düşük olarak bulundu (Tablo 12).

Tablo 12: FN atağında ilk bakılan tam kan sayımının yaşa göre dağılımları

	Düşük, n (%)	Normal, n (%)	Yüksek, n (%)
Hemoglobin (g/dL)¹	79 (97,5)	2 (2,5)	0 (0,0)
Lökosit (/mm³)¹	79 (97,5)	2 (2,5)	0 (0,0)
Nötrofil (/mm³)¹	81 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lenfosit (/mm³)¹	75 (92,6)	5 (6,2)	1 (1,2)
Monosit (/mm³)¹	67 (82,7)	11 (13,6)	3 (3,7)
Trombosit (/mm³)¹	67 (82,7)	12 (14,8)	2 (2,5)

¹Her değer yaşa göre bakılan referans aralığına göre belirlenmiştir.

FN atağı başvurusundaki nötropeni derinliğine bakıldığında en sık 36 atakta nötrofil değerinin 100-500/mm³ arasında (%44,44) olduğu görüldü (Şekil 2).



Şekil 2: FN atağında ilk bakılan nötrofil değerlerine göre nötropeni derinliğinin dağılımı

Ataklarda ilk bakılan biyokimya tetkiklerinin 20'sinde (%24,7) fosforun (P), 51'inde (%63,0) sodyumun (Na) hastaların yaşa göre referans değerlerinden düşük olduğu saptandı.

Ataktaki ilk alınan laboratuvar tetkikleri incelendiğinde 58 atakta (%71,6) C-Reaktif protein (CRP) ve 11 atakta (%13,6) prokalsitonin bakıldığı tespit edildi (Tablo 12). CRP bakılanların %94,8'i (55/58), prokalsitonin bakılanların %81,8'inde (9/11) değerlerin referans aralığından yüksek olduğu görüldü (Tablo 13).

Tablo 13: FN atağında ilk bakılan akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi

			Ortalama (SD)	Ortanca (min-maks)
CRP (mg/L)	Bakılmadı, n (%)	23 (28,4)		
	Bakıldı, n (%)	58 (71,6)	76,4 (78,3)	59,1 (0,6-386,7)
Prokalsitonin (ug/L)	Bakılmadı, n (%)	70 (86,4)		
	Bakıldı, n (%)	11 (13,6)	13,0 (29,8)	1,68 (0,23-100,0)

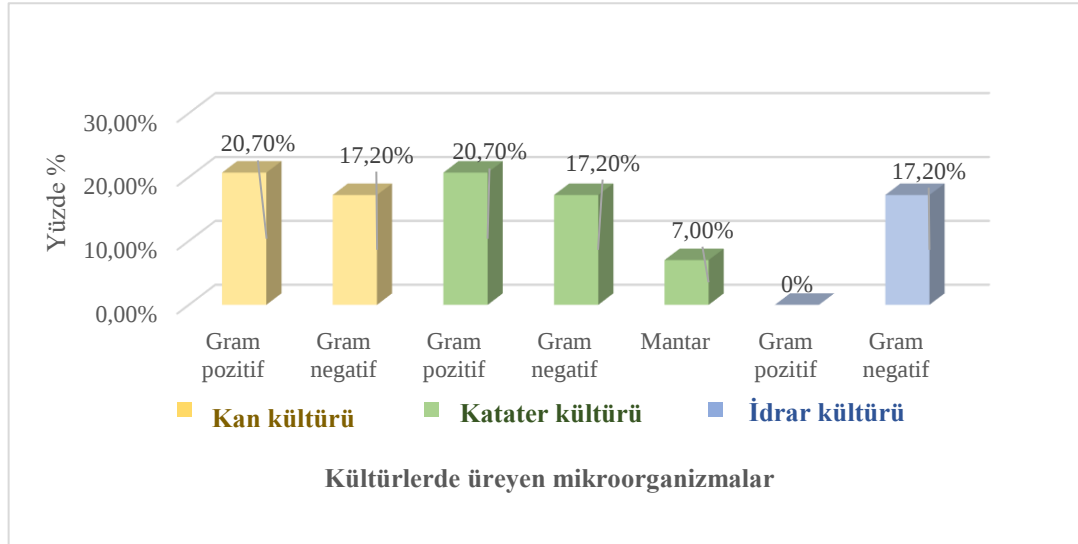
Atakların 51'inde (%63) FN sırasında klinik, mikrobiyolojik ya da radyolojik olarak dokümanite edilmiş olası enfeksiyon odağı saptandı. Tekli odaklı enfeksiyonlarda en sık enfeksiyon odağının 11 atak (%13,6) ile gastrointestinal sistem enfeksiyonu ve 10 atak (%12,4) ile üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu görüldü. Çoklu odakta enfeksiyon varlığında ise en sık enfeksiyon odağı 4 atak (%4,9) ile kan ve katater enfeksiyonu olduğu saptandı. Diğer enfeksiyon odakları Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14: FN sırasında klinik, mikrobiyolojik ya da radyolojik olarak doküman edilmiş olası enfeksiyon odakları ve dağılımları

Enfeksiyon Odağı n (%)	Yok 30 (37,0)		n (%)
	Tek Odak 40 (49,4)	GİS E.	11 (13,6)
		ÜSYE	10 (12,4)
		ASYE	7 (8,7)
		Katater E.	5 (6,1)
		ÜSE	4 (4,9)
		Kan E.	3 (3,7)
	Çoklu Odak 11 (13,6)	Kan E.ve Katater E.	5 (6,1)
		Kan E. ve ÜSYE/ASYE/ÜSE	3 (3,7)
		Katater ve GİS E.	2 (2,5)
Kan E., Katater E ve ÜSYE		1 (1,3)	

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, ASYE: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu, GİS E.: Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonu (Diyare/ Tiflit/ Mukozit/ Oral Kandidiyazis/ Anal Fissür/ Herpes Özofajiti), ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu, Kan E.: Kan Enfeksiyonu, Katater E.: Katater Enfeksiyonu

Kan, katater ve idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların gram boyamalarına göre dağılımları Şekil 3’te gösterilmiştir.



Şekil 3: Kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon varlığı atakların 41'inde (%50,6) saptandı. On atakta (%12,3) kan, 12 atakta (%14,8) katater, 5 atakta (%6,2) idrar kültüründe üreme olduğu görüldü (Tablo 15).

Tablo 15: Kùltürlerde üreme durumu ve üreyen mikroorganizmaların dağılımları

	Üreme	n (%)	n (%)
Kan Kùltürü	Yok 71 (87,7)		
	Var 10 (12,3)	<i>Escherichia coli</i>	3 (3,7)
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (2,5)
		<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (1,2)
		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (1,2)
		<i>Streptococcus mitis oralis</i>	1 (1,2)
		<i>Staphylococcus epidermidis</i> ve <i>Staphylococcus hominis</i>	1 (1,2) ¹
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1,2)
Katater Kùltürü	Yok (85,2)	Katater yok	34 (42,0)
		Katater var, ancak üreme yok	35 (43,2)
	Var 12 (14,8)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (2,5)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (2,5)
		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (1,2)
		<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (1,2)
		<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1 (1,2)
		<i>Streptococcus vestibularis</i>	1 (1,2)
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1,2)
		<i>Escherichia coli</i> ve <i>Candida parapsilosis</i>	1 (1,2) ¹
		<i>Campylobacter jejuni</i>	1 (1,2)
		<i>Candida parapsilosis</i>	1 (1,2)
İdrar Kùltürü	Yok 76 (93,8)		
	Var 5 (6,2)	<i>Escherichia coli</i>	3 (3,8)
		<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1,2)
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ve <i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (1,2) ¹

¹Bir hastada birden çok etken üremesi olmuştur.

Seçili olgularda yapılan ek tetkiklerde 2 atakta (%2,5) gaitada rotavirüs/adenovirüs pozitifliği, 2 atakta (%2,5) gaitada *Clostridium difficile* toksin A

pozitifliği, 1 atakta (%1,2) bronkoalveolar lavajda *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* üremesi, 1 atakta (%1,2) trakeal aspirat kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üremesi saptandı.

Solunum yolu enfeksiyonu paneli bakılan 46 atak (%56,8) incelendiğinde sırasıyla en çok 6 atakta (%7,4) COVID-19 (Coronavirus disease-19), 4 atakta (%4,9) rinovirus/enterovirus ve 3 atakta (%3,7) influenza A/B pozitifliği olduğu saptandı. Diğer solunum yolu etkenleri Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16: Solunum yolu enfeksiyon paneli

	n (%)	n(%)
Bakılmadı	35 (43,2)	
Bakıldı	46 (56,8)	Negatif
		29 (35,8)
		COVID-19
		6 (7,5)
		İnfluenza A/B
		3 (3,7)
		Rhinovirüs/Enterovirüs
		3 (3,7)
		Parainfluenza; Pozitif
		2 (2,5)
		Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)
		1 (1,2)
		<i>Bordetella Parapertussis</i>
		1 (1,2)
		Rhinovirüs/Enterovirüs ve Parainfluenza
		1 (1,2) ¹

¹Bir hastada birden çok etken pozitif saptanmıştır.

FN ataklarında ilk başvuruda ampirik olarak 56 atakta (%69,1) piperasilin-tazobaktam antibiyoterapisi başlandı. Diğer ampirik başlanan antibiyotiklerin dağılımı Tablo 17’de sunulmuştur.

Tablo 17: Ampirik başlanan antibiyotikler ve dağılımları

Ampirik olarak ilk tercih edilen antibiyotik dağılımları, n (%)	
Piperasilin tazobaktam	56 (69,1)
Sefaperazon sülbaktam	23 (28,4)
Meropenem	2 (2,5)

Hastaların izleminde klinik ve mikrobiyolojik değerlendirilmeleri sonucu atakların 17'sine (%21,0) antifungal tedavi başlandı, en sık 8 atakta (%9,9) kaspofungin tercih edildi. Atakların 5'ine (%6,2) antiviral tedavi başlandı ve mikrobiyolojik tetkikler sonucu atakların 3'ünde (%3,7) oseltamivir kullanıldı (Tablo 18).

Tablo 18: Antifungal ve antiviral tedavi kullanım durumu ve dağılımları

		n (%)	n (%)
Antifungal Kullanımı	Yok	64 (79,0)	
	Var	17 (21,0)	Kaspofungin 8 (9,9)
			Amfoterisin B 6 (7,4) *
			Flukonazol 5 (6,2)
			Vorikonazol 1 (1,2) **
Antiviral Kullanımı	Yok	76 (93,8)	
	Var	5 (6,2)	Oseltamivir 3 (3,7)
			Asiklovir 2 (2,4)
			Valgansiklovir 1 (1,2)

*Bir hastada hem amfoterisin B hem flukonazol kullanılmıştır.

**Bir hastada hem amfoterisin B hem vorikonazol kullanılmıştır.

FN ataklarında ortalanca ateş süresi 2 gün (min-maks:1-14), hastanede yatış süresi ise ortalanca 10 (min-maks:4-34) gün, olarak bulundu. Diğer FN ile ilişkili sonuç değişkenleri Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: FN ile ilişkili sonuç değişkenleri

	Ortalama (SD)	Ortanca (min-maks)
Ateş süresi (gün)	2,8 (2,4)	2 (1-14)
Antibiyotik uygulanma süresi (gün)	10,9 (6,1)	9 (4-33)
Nötropeniden çıkış süresi (gün)	12,8 (8,1)	10 (2-40)
Hastanede yatış süresi (gün)	11,4 (5,9)	10 (4-34)

FN ataklarının 37'sinde (%45,7) tedavi başarısızlığı saptandı. Bu başarısızlığın en sık nedeni 26 atak (%32,1) ile antibiyotik modifikasyonu olarak saptandı (Tablo 20).

Tablo 20: Tedavi başarı durumunun değerlendirilmesi

			Başarısızlık Sebebi	n (%)
Tedavi Başarısızlığı	Var	37 (45,7)	Antibiyotik modifikasyonu	26 (32,1)
			ÇYBÜ ihtiyacı olması	8 (9,9)
			ÇYBÜ’de yatış ve sonrasında ölüm	3 (3,7)
	Yok	44 (54,3)		

Tedavi başarısızlığı gözlenen ataklarda; son kemoterapi tarihi ile FN atağı arasında geçen ortalama süre (5 gün), tedavisi başarılı olan gruba göre (7 gün) istatistiksel anlamlı olarak daha kısa bulundu ($p=0,019$) (Tablo 21).

Tablo 21: Tedavi başarı durumu ile son kemoterapi tarihi ile FN atağı arasında geçen sürenin karşılaştırılması

	Başarılı Tedavi	Başarısız Tedavi	p[£]
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Son Kemoterapi Tarihi ile FN Atağı Arasında Geçen Süre (Gün)	7 (1-21)	5 (1-89)	0,019

[£]Mann Whitney U testi

FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süre (ABS) ortalama 195 dakika (min-maks:15-4320), hastanede antibiyotik başlama süresi ortalama 120 dakika (min-maks:15-728) olarak bulundu. Bu sürelerin zaman dilimlerine göre sınıflanmış hali Tablo 22’de sunulmuştur.

Tablo 22: Zaman dilimlerine göre antibiyotik başlama süreleri

Antibiyotik Başlama Süreleri (dk)	Ortanca (dk) (min-maks)	Zaman Dilimleri		
		≤60 dk n (%)	60-120 dk n (%)	>120 dk n (%)
Hastaneye başvuruya kadar geçen süre	176 (10-4129)	15 (27,3)	8 (14,5)	32 (58,2)
Hastanede antibiyotik başlama süresi	120 (15-728)	24 (29,6)	24 (29,6)	33 (40,8)
FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süre (ABS)	195 (15-4320)	13 (16,0)	17 (21,0)	51 (63,0)

Ayaktan başvuran hastaların FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süre (ABS) acil servis başvurularında ortalama 270 dakika (min-maks: 45-2880), poliklinik başvurularında ortalama 500 dakika (min-maks: 90-4320), yatan hastalarda ise ortalama 75 dakika (min-maks:15-460) hesaplandı (Tablo 23).

Tablo 23: Hasta başvuru şekline göre ABS’ni etkileyen zaman dilimlerinin dağılımları

Antibiyotik Başlama Süreleri (dk)	Hastaların Başvuru Şekli		
	Ayaktan hasta		Yatan hasta ¹ (n:26)
	Acil servis (n:41)	Poliklinik (n:14)	
Hastaneye başvuruya kadar geçen süre, ortalama (min-maks)	141 (27-2152)	307,5 (10-4129)	-
Hastanede antibiyotik başlama süresi, ortalama (min-maks)	83 (17-728)	165,5 (75-554)	75 (15-460)
FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süre (ABS), ortalama (min-maks)	270 (45-2880)	500 (90-4320)	

¹Servis ya da ÇYBÜ’de yatan hastalar dahil edilmiştir.

FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen sürenin (ABS) ortalama değeri tedavi başarısızlığı olan hastalarda (150; min-maks: 20-1440), başarılı olanlara göre (253,5; min-maks:15-4320) anlamlı olarak daha az bulundu (p=0,005) (Tablo 24).

Tablo 24: Tedavi başarı durumu ile ABS'ni etkileyen zaman dilimlerinin karşılaştırılması

Antibiyotik Başlama Süreleri (dk)		Tedavi Başarı Durumu		p
		Başarılı Tedavi	Başarısız Tedavi	
FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süre (ABS)	n (%)	44 (%54,3)	37 (%45,7)	0,005
	Ortalama (SD)	657,8±937,2	233,1±276,6	
	Ortanca (min-maks)	253,5 (15-4320)	150 (20-1440)	
Hastaneye başvuruya kadar geçen süre	n (%)	37 (%62,8)	18 (%32,7)	0,093
	Ortalama (SD)	480,4±632,2	203,0±220,5	
	Ortanca (min-maks)	219 (26-2326)	107 (10-660)	
Hastanede antibiyotik başlama süresi	n (%)	44 (%54,3)	37 (%45,7)	0,386
	Ortalama (SD)	155,9±164,3	202,4±336,6	
	Ortanca (min-maks)	99 (17-728)	133 (30-1680)	
	Ortanca (min-maks)	253,5 (15-4320)	150 (20-1440)	

£Mann Whitney U Testi ve °Ki Kare Testi

FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süre (ABS) ilk başvurunun yapıldığı yere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0,001$). Yatan hastalarda 60 dakikadan kısa sürede antibiyotik başlanma oranı daha fazla iken, acil servis ve polikliniğe başvuranlarda ABS >120 dk olan ataklar fazla bulundu (Tablo 25).

Hastaların primer tanıları, tanı anında ilk başvuru yeri, günün saatlerine göre başvuru zamanı, haftanın günlerine göre başvuru şekli, annenin eğitim düzeyi, ailenin aracının olma durumu, hastaların radyoterapi alması ve kemik iliği tutulumu olmasının ABS üzerine istatistiksel anlamlı etkisi gözlenmedi (Tablo 25).

Tablo 25: FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süreyi (ABS) etkileyen faktörler

Parametre	Parametrenin özellikleri	Antibiyotik başlama süresi (ABS)			P ^o
		≤ 60 dk n (%) n:13	60-120 dk n (%) n:17	>120 dk n (%) n:51	
Primer tanı	Hematolojik malignite	7 (53,8)	8 (47,1)	25 (49,0)	0,932
	Ekstrakranial solid tümörler	6 (46,2)	8 (47,1)	23 (45,1)	
	SSS tümörleri	0 (0,0)	1 (5,9)	3 (5,9)	
Tanı anında ilk başvuru yer	Acil servis	1 (7,7)	6 (35,3)	34 (66,6)	<0,001
	Poliklinik	0 (0,0)	4 (23,5)	10 (19,6)	
	Yatan hasta	12 (92,3)	7 (41,2)	7 (13,8)	
Başvuru zamanı	Gündüz (08.00-16.00)	7 (53,8)	8 (47,1)	21 (41,2)	0,741
	Akşam (16.00-00.00)	6 (46,2)	7 (41,1)	25 (49,0)	
	Gece (00.00-08.00)	0 (0,0)	2 (11,8)	5(9,8)	
Haftanın günlerine göre başvuru günleri	Hafta içi	11 (84,6)	16 (94,1)	38 (74,5)	0,194
	Hafta sonu	2 (15,4)	1 (5,9)	13 (25,5)	
Annenin eğitim düzeyi	İlkokul	7 (53,8)	10 (58,8)	31 (60,8)	0,666
	Lise	6 (46,2)	5 (29,4)	14 (27,5)	
	Yüksekokul	0 (0,0)	2 (11,8)	6 (11,8)	
Ailenin kendi aracının olma durumu	Yok	9 (69,2)	11 (64,7)	33 (64,7)	0,952
	Var	4 (30,8)	6 (35,3)	18 (35,3)	
Radyoterapi	Almadı	8 (61,5)	10 (58,8)	29 (56,9)	0,952
	Aldı	5 (38,5)	7 (41,2)	22 (43,1)	
Kemik iliği tutulumu ¹	Yok	3 (42,9)	7 (63,6)	22 (73,3)	0,297
	Var	4 (57,1)	4 (36,4)	8 (26,7)	
	Toplam (n:48)	7 (100,0)	11 (100,0)	30 (100,0)	
Olası Enfeksiyon Odağı ²	Yok	5 (38,5)	8 (47,0)	17 (33,3)	0,593
	Var	8 (61,5)	9 (53,0)	34 (66,7)	

¹Primer tanısı ekstrakranial solid tümör veya santral sinir sistemi tümörü olanlar dahil edilmiştir.

²FN sırasında klinik, mikrobiyolojik ya da radyolojik olarak dokümanite edilmiş olası enfeksiyon odağı

^oKi Kare Testi

Hastaneye başvuruya kadar geçen süreyi etkileyen faktörlerden ataklar sırasında ABS ≤60 dk olan hastaların ailelerinin yarısından fazlasının kendi aracının olmadığı görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 26).

Tablo 26: Antibiyotik başlama süresi (ABS) ile hastaneye başvuruya kadar geçen süreyi etkileyen faktörlerin karşılaştırılması

Parametre	Parametrenin özellikleri	Antibiyotik başlama süresi (ABS)			p ^o
		≤ 60 dk n (%) n:15	60-120 dk, n (%) n:8	>120 dk, n (%) n:32	
Başvuru Zamanı	Gündüz (08.00-16.00)	8 (53,3)	2 (25,0)	14 (43,6)	0,710
	Akşam (16.00-00.00)	5 (33,3)	5 (62,5)	15 (45,5)	
	Gece (00.00-08.00)	2 (13,3)	1 (12,5)	3 (10,9)	
Evin hastaneye uzaklığı (dk)	Ortanca (min-maks)	25 (9-42)	23,5 (12-45)	31 (9-87)	0,200
Evin hastaneye uzaklığı (km)	Ortanca (min-maks)	19 (6-39)	16,5 (9-43)	21 (4-110)	0,635
Haftanın günlerine göre başvuru günleri	Hafta içi	11 (73,3)	7 (87,5)	26 (81,3)	0,694
	Hafta sonu	4 (26,7)	1 (12,5)	6 (18,7)	
Annenin eğitim düzeyi	İlkokul	8 (53,3)	4 (50,0)	18 (56,3)	0,248
	Lise	7 (46,7)	3 (37,5)	8 (25,0)	
	Yüksekokul	0 (0,0)	1 (12,5)	6 (18,8)	
Ailenin kendi aracının olma durumu	Yok	10 (66,7)	5 (62,5)	18 (56,3)	0,784
	Var	5 (33,3)	3 (37,5)	14 (43,8)	
Olası Enfeksiyon Odağı ¹	Yok	8 (53,3)	5 (62,5)	13 (40,6)	0,536
	Var	7 (46,7)	3 (37,5)	19 (59,4)	

¹FN sırasında klinik, mikrobiyolojik ya da radyolojik olarak dokümanite edilmiş olası enfeksiyon odağı

^oKi Kare Testi

Hastanede antibiyotik başlama süresinin etkileyen faktörler incelendiğinde, ayaktan başvuru sırasında FN tanısı alan hastalar (acil servis ve polikliniğe başvuranlar) arasında ABS ≤ 60 dk olanların tamamının acil servis başvuruları olduğu görüldü. Bununla beraber yatan hasta grubunda ABS'nin acil servis ve poliklinik başvurularına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa olduğu görüldü (p=0,042). Olası enfeksiyon odağı olan hastaların hastane başvurusundan ABS'ne

kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulundu ($p=0,048$) (Tablo 27).

Tablo 27: Hastanede antibiyotik başlama süresini etkileyen faktörler

Parametre	Parametrenin özellikleri	Antibiyotik başlama süresi (ABS)			p^o
		≤ 60 dk n (%) n:24	60-120 dk n (%) n:24	>120 dk n (%) n:33	
Tanı Anında İlk Başvurulan Yer	Acil servis	12 (50)	12 (50,0)	17 (51,5)	0,042
	Poliklinik	0 (0,0)	5 (20,8)	9 (27,3)	
	Yatan hasta	12 (50)	7 (29,2)	7 (21,2)	
Başvuru Zamanı	Gündüz (08.00-16.00)	9 (37,5)	11 (45,8)	16 (48,5)	0,935
	Akşam (16.00-00.00)	13 (54,2)	11 (45,8)	14 (42,4)	
	Gece (00.00-08.00)	2 (8,3)	2 (8,3)	3 (9,1)	
Haftanın Günlerine Göre Başvuru Günü	Hafta içi	19 (79,2)	22 (91,7)	24 (72,7)	0,205
	Hafta sonu	5 (20,8)	2 (8,3)	9 (27,3)	
Olası Enfeksiyon Odağı¹	Yok	14 (58,3)	6 (25,0)	11 (33,3)	0,045
	Var	10 (41,7)	18 (75,0)	22 (66,7)	

¹FN sırasında klinik, mikrobiyolojik ya da radyolojik olarak dokümanite edilmiş olası enfeksiyon odağı

^oKi Kare Testi

Antibiyotik başlama süresi ile olumsuz olaylar arasındaki ilişki incelendiğinde; tedavi başarısızlığı, antibiyotik modifikasyonu, sepsis, septik şok, ÇYBÜ ihtiyacı ve ölüm varlığı ile ABS'nin istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı (Tablo 28).

Tablo 28: Antibiyotik başlama süresi ile olumsuz olaylar arasındaki ilişki

Parametre	Parametrenin özellikleri	Antibiyotik başlama süresi (ABS)			p ^o
		≤ 60 dk	60-120 dk	>120 dk	
		n (%) n:13	n (%) n:17	n (%) n:51	
Tedavi Başarısızlığı	Yok	4 (30,8)	9 (52,9)	31 (60,8)	0,151
	Var	9 (69,2)	8 (47,1)	20 (39,2)	
Antibiyotik modifikasyonu	Yok	4 (30,8)	9 (52,9)	32 (62,7)	0,114
	Var	9 (69,2)	8 (47,1)	19 (37,3)	
Çocuk yoğun bakım ünitesi ihtiyacı	Yok	12 (92,3)	13 (76,5)	44 (86,3)	0,451
	Var	1 (7,7)	4 (2,5)	7 (13,7)	
Sepsis	Yok	6 (46,2)	10 (58,8)	25 (49,0)	0,736
	Var	7 (53,8)	7 (41,2)	26 (51,0)	
Septik şok	Yok	13 (100)	14 (82,4)	48 (94,1)	0,189
	Var	0 (0,0)	3 (17,6)	3 (5,9)	
Ölüm	Yok	13 (100)	15 (88,2)	50 (98,0)	0,173
	Var	0 (0,0)	2 (11,8)	1 (2,0)	

^oKi Kare Testi

Tedavi başarı durumu ile hastaların yaşı, cinsiyeti, primer tanıları, ITR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Tedavi başarısızlığı olan ataklarda radyoterapi, kemik iliği tutulumu oranları başarılı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,043, p=0,002) (Tablo 29).

Tablo 29: Tedavi başarı durumu ile ataklar sırasında hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Ataklar sırasında hastaların demografik özellikleri		Tedavi Başarı Durumu		P
		Başarılı Tedavi	Başarısız Tedavi	
Yaş	Ortalama (SD)	8,3 (5,2)	9,6 (6,0)	0,401
	Ortanca (min-maks)	6,4 (1-17,4)	10,7 (0,8-17,9)	
Cinsiyet	Kız	24 (54,5)	20 (54,1)	0,965
	Erkek	20 (45,5)	17 (45,9)	
Primer tanıları		Başarılı Tedavi n (%) (n:44)	Başarısız Tedavi n (%) (n:37)	0,312
	Hematolojik malignite	25 (56,8)	15 (40,5)	
	Ektrakranial solid tümörler	17 (38,6)	20 (54,1)	
	SSS Tümörleri	2 (4,5)	2 (5,4)	
ITR düzeyleri	ITR-2	17 (38,6)	9 (24,3)	0,360
	ITR-3	13 (29,5)	12 (32,4)	
	ITR-4	14 (31,8)	16 (43,2)	
Radyoterapi	Almadı	30 (68,2)	17 (45,9)	0,043
	Aldı	14 (31,8)	20 (54,1)	
Kemik iliği Tutulumu ¹	Yok	21 (87,5)	11 (45,8)	0,002
	Var	3 (12,5)	13 (54,2)	
	Toplam	24 (100,0)	48 (100,0)	

¹Primer tanısı ektraknial solid tümör veya santral sinir sistemi tümörü olanlar dahil edilmiştir.

[‡]Mann Whitney U Testi ve [°]Ki Kare Testi

Yatan hastaların tedavi başarısızlığı acil servis ve poliklinik başvurularına göre anlamlı olarak daha fazla bulundu (p=0,001). Febril nötropeni atakları sırasında tedavi başarı durumu ile başvuru zamanı, haftanın günlerine göre başvuru günü arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 30).

Tablo 30: Tedavi başarı durumu ile atak sırasındaki başvuru yeri, zamanı ve gününün karşılaştırılması

Başvuru yeri, zamanı ve günü		Tedavi Başarı Durumu		P
		Başarılı Tedavi n (%) (n:44)	Başarısız Tedavi n (%) (n:37)	
Başvuru zamanı	Gündüz (08.00-6.00)	19 (43,2)	17 (45,9)	0,740
	Akşam (16.00-00.00)	22 (50,0)	16 (43,2)	
	Gece (00.00-08.00)	3 (6,8)	4 (10,8)	
İlk başvuru yeri	Acil servis	26 (59,1)	14 (37,8)	0,001
	Poliklinik	11 (25,0)	3 (8,1)	
	Yatan hasta	7 (15,9)	20 (54,1)	
Haftanın Günlerine Göre Başvuru Günü	Hafta içi	38 (86,4)	27 (73,0)	0,132
	Hafta sonu	6 (13,6)	10 (27,0)	

^oKi Kare Testi

Hastaların ilk ölçülen vital bulguların tedavi başarısıyla ilişkisi incelendiğinde, sistolik ve diastolik kan basınçları düşük olan ataklarda tedavi başarısızlığı daha sık görüldü. (p=0,028, p=0,013) (Tablo 31).

Tablo 31: Tedavi başarı durumu ile ataklarda ilk ölçülen vital bulguların karşılaştırılması

İlk Ölçülen Vital Bulgular		Tedavi Başarı Durumu		P
		Başarılı Tedavi n (%) (n:44)	Başarısız Tedavi n (%) (n:37)	
Kalp tepe atımı (/dk) ¹	Normal	1 (2,3)	4 (10,8)	0,173
	Yüksek	43 (97,7)	33 (89,2)	
Solunum sayısı ¹	Normal	20 (45,5)	18 (48,6)	0,774
	Yüksek	24 (54,5)	19 (51,4)	
Sistolik Tansiyon (mmHg) ¹	Düşük	12 (27,3)	20 (54,1)	0,028
	Normal	30 (68,2)	15 (40,5)	
	Yüksek	2 (4,5)	2 (5,4)	
Diastolik Tansiyon (mmHg) ¹	Düşük	13 (29,5)	21 (56,8)	0,013
	Normal	26 (59,1)	16 (43,2)	
	Yüksek	5 (11,4)	0 (0,0)	

¹Her değer yaşa göre belirlenmiştir.

^oKi Kare Testi

Tedavi başarı durumuyla tam kan sayımı değerlerinin ilişkisine bakıldığında lenfosit, monosit ve trombosit değerlerinin tedavinin başarısız olduğu hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p=0,026 p=0,001 p=0,026) (Tablo 32).

Tablo 32: Tedavi başarı durumu ile tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması

	Başarılı Tedavi		Başarısız Tedavi		P
	Ortalama (SD)	Ortanca (min-maks)	Ortalama (SD)	Ortanca (min-maks)	
Hemoglobin (g/dL)	8,15 (1,65)	7,95 (4-11,1)	8,65 (1,98)	8,60 (2,80-15,20)	0,212
Lökosit (/mm³)	1135,6 (1040,0)	700 (50-4790)	890,0 (1559,95)	480 (30-9,49)	0,061
Nötrofil (/mm³)	243,41 (249,31)	175 (0-880)	226,76 (269,93)	130 (0-950)	0,728
Lenfosit (/mm³)	627,50 (645,24)	435 (0-2760)	565,14 (1469,1)	160 (0-8,96)	0,026
Monosit (/mm³)	227,5 (336,88)	60 (0-1590)	57,03 (121,93)	10 (0-550)	0,001
Trombosit (/mm³)	1025405,45 (108554,02)	7100 (4000-490000)	63405,41 (83797,86)	36,00 (2,00-454,00)	0,026

Bağımsız t testi †Mann Whitney U testi

Biyokimya değerlerinin tedavi başarısıyla ilişkisine bakıldığında yaşa göre referans fosfor (P) ve klor (Cl) değerleri tedavi başarısızlığı olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,037, p=0,002) (Tablo 33).

Tedavisi başarısız olan grupta akut faz reaktanlarından olan CRP değerini anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (p=0,012). Prokalsitonin değeri ile tedavi başarı durumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 33).

Tablo 33: Tedavi başarı durumu ile ataklarda ilk ölçülen biyokimya değerlerinin karşılaştırılması

Biyokimya Değerleri		Tedavi Başarı Durumu		P
		Başarılı Tedavi n (%) (n:44)	Başarısız Tedavi n (%) (n:37)	
Sodyum (mmol/L)	Düşük	25 (56,8)	26 (70,3)	0,160
	Normal	19 (43,2)	10 (27,0)	
	Yüksek	0 (0,0)	1 (2,7)	
Klor (Cl) (mmol/L)¹	Düşük	3 (6,8)	8 (21,6)	0,037
	Normal	41 (93,2)	28 (75,7)	
	Yüksek	0 (0,0)	1 (2,7)	
Fosfor (P) (mg/dL)¹	Düşük	5 (11,4)	15 (40,5)	0,002
	Normal	39 (88,6)	22 (59,5)	
	Yüksek	0 (0,0)	0 (0,0)	
CRP (mg/dL)	Ortalama (SD)	54,8 (51,5)	103,1 (96,6)	0,012
	Ortanca (min-maks)	40,2 (4,45-208)	73 (0,6-386,7)	
Prokalsitonin (ug/L)	Ortalama (SD)	2,80 (3,63)	15,30 (32,84)	0,201
	Ortanca (min-maks)	2,80 (0,23-5,36)	1,68 (0,37-100)	

¹Her değer yaşa göre belirlenmiştir.

[‡]Mann Whitney U Testi ve [°]Ki Kare Testi

Radyoterapi alma durumu tedavi başarısını etkilediği için radyoterapi alan ve almayan grupların hemogram parametreleri karşılaştırıldı. Lökosit sayısı, lenfosit sayısı ve monosit sayısı radyoterapi alanlarda almayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,004, p=0,006, p=0,02) (Tablo 34).

Tablo 34: Tam kan sayımı parametrelerinin sayısal değerlerinin radyoterapi alma durumuna göre karşılaştırılması

	Radyoterapi almayanlar		Radyoterapi alanlar		p
	Ortalama (SD)	Ortanca (min.-max.)	Ortalama (SD)	Ortanca (min.-max.)	
Hemoglobin (g/dL)	8,1 (1,7)	8 (2,8-10,9)	1335,5 (7736,0)	8,55 (5,3-45117)	0,073
Lökosit (/mm³)	1271,9 (1530,7)	940 (60-9,490)	679,9 (788,8)	385 (30-3100)	0,004
Nötrofil (/mm³)	239,6 (207,1)	190 (0-700)	230,6 (317,5)	30 (0-950)	0,171
Lenfosit (/mm³)	803,6 (1368,0)	480 (0-8960)	316,2 (385,7)	180 (0-1320)	0,006
Monosit (/mm³)	187,0 (309,0)	60 (0-1590)	97,9 (209,7)	10 (0-900)	0,020
Trombosit (/mm³)	89000,0 (97098,1)	69000 (4000-490000)	78676,5 (103646,2)	40500 (2000-454000)	0,219

≠Mann Whitney U Testi

Tedavi başarısızlığı olanlarda ateş süresi, hastaneden yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve antibiyotik uygulanma süresinin istatistiksel olarak anlamlı ve uzun olduğu görüldü ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,019$) (Tablo 35).

Tablo 35: Tedaviyle ilişkili sürelerin tedavi başarı durumuyla karşılaştırılması

	Başarılı Tedavi		Başarısız Tedavi		p [≠]
	Ortalama (SD)	Ortanca (min-maks)	Ortalama (SD)	Ortanca (min-maks)	
Ateş süresi (gün)	1,48 (0,76)	1 (1-4)	4,32 (2,84)	4 (1-14)	<0,001
Hastanede yatış süresi (gün)	7,75 (1,88)	8 (4-11)	15,70 (6,25)	14 (5-34)	<0,001
Antibiyotik uygulanma süresi (gün)	7,30 (1,89)	7 (4-11)	15,39 (6,56)	14 (5-33)	<0,001
Nötropeniden çıkış süresi (gün)	10,64 (6,04)	10 (3-32)	15,50 (9,54)	12,5 (2-40)	0,019

≠Mann Whitney U Testi

Tek değişkenli analizlerde hastanın radyoterapi alması, kemik iliği tutulumu olması, FN tanısında ilk başvuru yeri, FN başlangıcından ABZ'na kadar geçen süre, sistolik ve diastolik kan basıncı düşüklüğü, fosfor değerinin, monosit sayısının, lenfosit sayısının ve trombosit sayısının düşüklüğü ile CRP yüksekliği anlamlı ($p<0,05$) bulundu.

Bununla beraber bu parametrelerle tedavi başarısızlığına etkisi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldığında sadece yatan hasta olmak istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,036$) (Tablo 36).

Tablo 36: Tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ saptanan değişkenlerin tedavi başarısızlığına çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

	p	OR	95% C.I.	
Radyoterapi (Ref:Yok) Var	0,751	1,459	0,141	15,093
Kemik İliği Tutulumu (Ref:Yok) Var	0,713	1,686	0,104	27,318
Ateşin ya da Ateş Olmadan FN ile Uyumlu KB Başlama Zamanı ile Parenteral ABZ Arasında Geçen Süre (Ref:<60)	0,304			
60-120 dk	0,286	5,019	0,260	97,000
>120 dk	0,134	7,522	0,537	105,369
Tanı Anında İlk Başvuru Yeri (Ref:Acil Servis)	0,058			
Poliklinik	0,303	0,191	0,008	4,468
Yatan Hasta (Servis ya da ÇYBÜ)	0,036	22,283	1,231	403,224
Başvuru Anında İlk Ölçülen Sistolik Tansiyon (Ref:Normal)	0,869			
Düşük	0,810	0,779	0,101	5,999
Yüksek (Hipertansif)	0,672	2,828	0,023	348,547
Başvuru Anında İlk Ölçülen Diastolik Tansiyon (Ref:Normal)	1,000			
Düşük	0,996	0,995	0,140	7,053
Yüksek (Hipertansif)	0,999	0,000	0,000	.
Klor (Ref:Normal)	0,450			
Düşük	0,206	7,440	0,331	167,133
Yüksek (Hipertansif)	1,000			.
Fosfor (Ref:Normal) Düşük	0,984	1,024	0,102	10,248
Lenfosit mm ³	0,398	1,000	0,999	1,000
Monosit mm ³	0,298	0,997	0,992	1,003
CRP mg/L	0,221	0,253	0,028	2,289

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinde zamanla gelişen yeni tedavi modelleriyle sağ kalım oranı önemli ölçüde artmıştır ancak kemoterapötiklerin sebep olduğu kemik iliğinin baskılanması sonucu bakteri, virüs ve fungus enfeksiyonlarının sıklığı artmaktadır. Bu nedenle kanser tedavisi alan çocuk hastalarda febril nütropeni halen önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir (28, 92).

Ülkemizde prospektif olarak yapılan 24 pediatrik hematoloji/onkoloji merkezinin katıldığı bir çalışmada, altı aylık süreçte ortanca yaşı altı olan 472 kanser tanılı çocuk hastanın saptanmış ve 829 febril nütropeni atağı incelenmiştir. Primer tanılarına göre hastaların %61,8'inin hematolojik malignite %38,1'inin solid tümörlü olgular olduğu görülmüştür (93). Toplam 40 hastanın dahil olduğu 81 FN atağının incelendiği çalışmamızda hastaların primer tanıların dağılımı ve atak sırasındaki ortanca yaşları literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan pediatrik FN araştırmalarında, klinik olarak gösterilmiş enfeksiyon odağı olan olgularda mukozit %27-33, ÜSYE %12-33, pnömoni %14-24, AGE %8-16 arasında değişen oranlarda görülmektedir (94-96). Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda ise klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon odağı olarak mukozit sıklığının %13-37, ÜSYE %10-49, pnömoni sıklığının %4-33, AGE sıklığının %10-18 arasında değiştiği gösterilmiştir (26, 34, 35, 97, 98). Araştırmamızda klinik, mikrobiyolojik veya radyolojik enfeksiyon odakları bir arada değerlendirilmiştir. GİS (mukozit dahil) %13,6, ÜSYE %12,4, ASYE %8,7 olarak saptandığı ve literatür verileriyle uyumlu olduğu görülmüştür. Özellikle sıklıkta mukozitin görülme sebebi uygulanan kemoterapötiklerin primer mukozal hasara yol açması ve bağışıklık sisteminin zayıflaması sonucu enfeksiyonlara açık hale gelmesiyle açıklanabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre kanserli çocuklarda FN'deki etken spektrumunda gram pozitiflerin gram negatiflerin önüne geçtiği görülmektedir. Yoğun kemoterapötiklere bağlı mukozit gelişmesi, kataterlerin daha sık ve daha uzun süre kullanılması gram pozitif enfeksiyonlar açısından önemli risk faktörleridir. Kanser tanılı pediatrik hastalarda FN atakları sırasında yapılan dünya çapındaki çalışmalarda %46-58 arası değişen oranda gram pozitif etken üremesi bildirilmiştir (98-100). Ülkemizdeki yapılan kanser tanılı çocuklardaki FN çalışmalarında ise %63-80 arası

değişen oranda gram pozitif mikroorganizma izole edilmiştir (80, 101, 102). Bunun yanında izole edilen etkenlerden gram negatiflerin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Bothra ve ark. (103) %78,2, Rondinelli ve ark. (34) %54, Kar ve ark. (95) %47,2 oranı ile en fazla gram negatif bakteri üremesi saptamışlardır. Etken dağılımındaki farklılık dahil edilen hastalık grupları, kemoterapiler ve katater kullanımına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Çalışmamızda da en fazla katater kültüründe üreme saptanmış olup 12 atakta mikroorganizma izole edilmiştir. Kan ve katater kültüründen izole edilen mikroorganizmaların çoğunu (%41,4) gram pozitif bakterilerin oluşturduğu görüldü. Literatürlerle paralellik göstererek çalışmamızda gram pozitif bakterilerden en sık *Staphylococcus* türleri, gram negatif bakterilerden en sık *Escherichia coli* izole edilmiştir.

Çalışmamızda febril nötropenide sık gözlenebilen solunum yolu enfeksiyon patojenlerini tanımlamak için yapılan viral tarama testlerinde atakların %56,8'ine solunum yolu enfeksiyon paneli bakılmıştır Pozitif bulunan etkenler içinde en sık COVID-19 virüsünün daha sonra influenza ve rinovirus/enterovirus'un olduğu görülmüştür. FN'li pediatrik kanser hastalarında yapılan çalışmalarda solunum yolu etken dağılımlarına bakıldığında 2021'de Bozkurt ve ark. (104) ile Hamdy ve ark. (105) en sık coronavirus (sırasıyla %23,7 ve %29), 2016'da Söderman ve ark. (106) ile Köker ve ark. (107) en sık rinovirus (sırasıyla %46,5 ve %33,1) etken olarak izole edilmiştir. Etkenlerin dağılımlarının farklı olmasının nedeni COVID-19 pandemisi örneğinde olduğu gibi o döneme ait enfeksiyonların epidemiyolojik dağılımından ya da örneklemin yapıldığı mevsimden kaynaklanması olabilir. İlk görüldüğü yıllara göre COVID-19 enfeksiyonun görülme sıklığı azalmış olsa da risk grubundaki hastalarda halen sıklıkla pozitif saptanabilmektedir.

Farklı ülkelerdeki pediatrik kanser hastalarında FN sırasında antibiyotik başlama süresiyle ilgili yapılan çalışmalar incelenmiştir. Hastaneye başvurudan antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süreyi ABS olarak tanımlayan çalışmalarda ABS'nin altın standardı olan ilk 60 dk içinde antibiyotik başlama oranlarının %12-88 arasında değiştiği görülmüştür (11, 13, 75, 78, 80, 81). FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süreyi ABS olarak tanımlayan çalışmalarda ise ilk 60 dk'da antibiyotik başlama oranının %20-47 arasında değiştiği saptanmıştır (12, 79). Bizim hastanemizde FN başlangıcında

antibiyotik başlangıç zamanına kadar ilk 60'dk'da antibiyotik başlama oranı %16,04, hastaneye başvurudan antibiyotik başlangıç zamanına kadar ilk 60 dk'da antibiyotik başlama oranı %29,6 bulunmuştur. Literatürdeki bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda ABS'nin ortalama değerinin 60-134 dk arasında değiştiği görülmüştür (11, 12, 75, 77, 78, 79-81). Gelişmekte olan ülkeler içinde Filipinler'de ise ABS ortalama 2,31 gün (70), El Salvador'da 3,5 gün (71) olduğu bildirilmiştir. Çalışmalardaki sonuçların oldukça geniş bir aralıkta dağılım göstermesinin sebebi ülkelerin farklı sosyoekonomik düzeylerinin olması, ülkelerin sağlık hizmeti kalitesinin değişkenlik göstermesi, ABS tanımının farklı yapılması gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda toplam ABS ortalama 195 dk, hastanede antibiyotik başlama süresi ortalama 120 dk bulunmuştur. Çalışmamız sınırlı sayıda hasta katılımı ile yapılmış olsa da kanser tanımlı çocuklarda FN ataklarında İstanbul için ABS'ni yansıtmada öncül bir çalışma olabilir.

Dünyanın en kalabalık metropol şehirlerindeki sürücülerin yıl boyunca trafik yoğunluğu nedeniyle kaybettikleri süreyi karşılaştırmak için 2022 yılında yapılan bir araştırmada yaklaşık 600 milyon cihazdan (mobil telefonlar, kişisel navigasyon cihazları ve otomobil içi navigasyon sistemleri) alınan veriler kullanılmıştır. Bunun sonucunda İstanbul, sürücülerin yıl boyunca ortalama 84 saat kaybettiği dünyanın en kalabalık sekizinci metropol şehri olarak listede ilk 10'a girmiştir (108). Araştırmamızda trafiğin orta yoğun olduğu saatlerde Google Haritalar programı ile elde edilmiş verilere göre hastaların evlerinin hastaneye uzaklığının ortalama değeri 26 dakika (min-maks: 9-87) olarak bulunmuştur. Gerçek verilerde ise hastaların FN başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen ortalama süre 176 dakika (min-maks: 10-4129) olduğu görülmüştür. Gerçek hayat verilerinin ideal verilerden gözle görülür şekilde farklı olmasında kalabalık şehirlerdeki trafik sorununun önemli bir faktör olduğu gözlenmiştir. Bunun için özellikle kanser hastalığı gibi ciddi sağlık sorunları olan hastaların trafik faktörü nedeniyle tedavilerindeki gecikmeleri azaltmak için bu hastalara hastane yakınlarında konaklama imkanları sağlanabileceği, ikamet adreslerine yakın olan çevre hastanelerde acil tedavileri yapılarak sevk edilebilecekleri düşünülmüştür.

Ulaşımın zorlu olduğu metropollerde antibiyotik başlama süresindeki gecikmenin nedeni ailelerin kendi aracının olup olmama durumu olabilir. Ailelerin

sosyoekonomik durumu ile FN tedavisinin başlanmasına kadar geçen sürenin sepsise ve mortaliteye etkisini araştırmak için Gavidia ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada FN'de ateş başlangıcından antibiyotik başlanmasına kadar geçen süredeki gecikmenin enfeksiyöz nedenli mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu gecikmenin nedenlerinden biri de toplu taşımayla hastaneye ulaşımın zor olmasıdır (71). Çalışmamızdaki hastaların ailelerinin yarısından fazlasının kendi aracının olmadığı (%65,4) görülmüştür. ABS $\leq$ 60 dk olan ebeveynlerin de çoğunun kendi aracının olmadığı; hastaneye taksi, toplu taşıma ya da özel ambulans gibi imkanlarla ulaştığı sözel olarak aileler tarafından bildirilmiştir. Bu duruma kendi aracı olmayan ebeveynlerin daha fazla endişe ile hastaneye ulaşmak için daha hızlı davranmalarının sebep olduğu düşünülebilir.

Febril nötropeni ile ilişkili morbidite ve mortalite gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir. Bunun sebebi sağlık hizmetlerinin düzeni, çevre, sosyoekonomik durum, ailelerin eğitim düzeyi, ırk ve etnik köken farklılıkları olabilir (62, 109). El Salvador'da Gavidia ve ark.'nın yaptığı hastaların annelerinin eğitim düzeyi ele alındığı bir çalışmada sırasıyla en fazla %48,3'ünün ilkökul, %37,8'inin ortaokul ve lise, %13,9'unun yüksekokul olduğu bulunmuştur ve eğitim düzeyi düşük ebeveyni olan ALL'li çocukların tedavi ile ilişkili mortalite oranları daha yüksek saptanmıştır (71). Araştırmamızda FN atağı geçiren annelerin eğitim düzeylerini karşılaştırdığımızda literatürden farklı olarak ilkökul mezunu anne oranı daha yüksek bulunurken (%59,3), yüksekokul mezunu anne oranı literatürlere göre daha düşük oranda (%9,9) saptanmıştır. Bunun nedeni çalışmamızın kısıtlı zamanda daha az veri ile yapılması ya da son yıllarda artan dış göçlerin eğitim seviyesinde düşmeye yol açması olabilir.

Uçak ve ark.'nın 2021'de yayınladıkları bir makalede lise ve yüksek okul eğitimi almış annelerin evde FN atağı geçiren çocuklarını hastaneye ulaştırma sürelerinin, eğitim düzeyleri daha düşük olanlara göre istatistiksel olarak daha uzun olduğu saptanmıştır ($p<0,01$) (79). Çalışmamızda da benzer şekilde FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen sürenin daha kısa (≤ 60 dk) olduğu hastaların annelerinin eğitim düzeyi (ilkokul %53,8, yüksekokul %0,0) anlamlı olmamakla birlikte daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebi ebeveynlerin ateşi önce evde düşürmeye çalışması, çalışan annelerin yoğunluğundan kaynaklanan gecikmeler

ya da eğitim düzeyi düşük olan kesimin daha çok korkması sonucu hastaneye daha erken başvurmasıyla ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda ABS'indeki gecikmeyi etkileyebilecek zamansal ve mekânsal tahmin edilebilir değişkenler, atak sırasında başvuru zamanı (gündüz, akşam, gece) ve haftanın günlerine göre başvurulmuş gün (hafta içi, hafta sonu) şeklinde karşılaştırılmıştır. Gündüz değerlendirilen hastalarda ABS'indeki gecikme (%58,3) gece değerlendirilen hastalara (%71,4) göre daha fazla saptanırken, hafta sonu değerlendirilen hastalarda ABS'indeki gecikmenin (%81,2) hafta içi değerlendirilenlere (%58,4) kıyasla daha fazla olduğu görülmüştür, ancak istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Gece saatlerinde başvuran hastalarda daha ciddi bir hastalığının olma ihtimalinin daha yüksek olduğu algısı, hafta sonu daha az doktorun görevde, deneyimli uzmanların ya da pediatrik hematoloji-onkoloji uzmanlarının olmaması bu durumun muhtemel nedeni olabilir. Ayrıca çalışmamızda tedavi başarısı ile başvuru zamanı ve haftanın günlerine göre başvurulmuş gün arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürdeki veriler de çalışmamızla benzerlik göstermekle birlikte (80). Fletcher ve ark.'nın çalışmasında hasta başvurularının hafta sonu olması daha yüksek oranda olumsuz sonuçların meydana gelmesiyle ilişkili bulunmuş ve istatistiksel şekilde anlamlı olduğu görülmüştür (11).

Fletcher ve ark.'nın çalışmasında acil servise başvuran hastaların ABS'nin (ortanca 145 dk) yatan hasta (ortanca 60 dk) ve kliniğe başvuran hastalardan (ortanca 93 dk) anlamlı olarak daha uzun olduğu görülmüştür ($p < 0,0001$). Ayrıca ek olarak acil servise başvuran hastalarda olumsuz olayların (yoğun bakım ihtiyacı, ölüm, uzamış hastane yatışı) anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır ($p < 0,0001$) (11). Çalışmamızdaki acil servisimize başvuran hastalarda FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen sürenin (ABS) literatürle paralellik göstererek diğer başvuru yerlerine göre istatistiksel anlamlı olarak daha geç olduğu saptanmıştır. Literatürden farklı olarak çalışmamızda atak sırasında yatan hastaların tedavi başarısızlığı acil servis ve poliklinik başvurularına göre anlamlı olarak daha fazla bulundu. Bunun sebebinin hastanın hastanede yatmasını gerektiren genel durum bozukluğundan ya da taburcu olmasına engel klinik, laboratuvar sonuçlarının olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Yatan hastaların yatış sebepleri

ayrıca analiz edilmediği için bu konuda kanıta dayalı bir yorumda bulunmak mümkün değildir.

Febril nötropenik hastalarda başvuruda enfeksiyon odağının olması prognostik faktörlerden biridir. Çalışmamızda 81 hastanın %63'ünde enfeksiyon odağı saptanırken (klinik, mikrobiyolojik veya radyolojik olarak), %37 hastada enfeksiyon odağı bulunamamıştır. Hastaneye başvurusunda enfeksiyon odağı olan FN'li hastalara enfeksiyon odağı olmayanlardan daha geç antibiyotik ilk dozu uygulanmıştır. Bunun sebebi enfeksiyon odağı olan hastalara hastalık seyrinin daha iyi olacağı düşüncesiyle daha geç müdahale edilmiş olması olabilir. Literatürde enfeksiyon odağı olmasının kötü prognostik faktör olduğu görülmüştür (34, 97, 110).

Pediyatrik FN'nin uygun ve zamanında tedavi edilmemesi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yol açabileceği gibi ateşli gün sayısı, hastanede yatış süresi, antibiyotik uygulanma süresi ve ÇYBÜ ihtiyacı parametrelerini olumsuz yönde etkileyebilir. Bahsi geçen bu parametreler birçok çalışmada tedavi başarı kriteri olarak belirlenmiştir. Kanserli çocuklarda FN ataklarında ABS ile FN prognozunu etkileyen faktörlerin arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çeşitli sebeplerden dolayı farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda sepsise giren ya da hastanede yatış süresi uzayan hastaların ABS'nin beklenenin tam tersi daha erken olduğu görülmüştür (71, 77). Pediyatrik kanser hastalarında FN sırasında ABS'ni etkileyen faktörlerin değerlendirildiği 2012 ile 2022 yılları arasında yapılmış sekiz çalışma incelenmiştir. Erken antibiyotik tedavisi başlamanın başarılı tedaviyle sonuçlandığı araştırmalar olmakla birlikte tam tersini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda antibiyotik başlama süresi 60 dk ya da 120 dk gibi kategorize edilmiş saat dilimlerine göre belirlenmiştir. İncelenen çalışmalarda olumsuz olayların alt başlıkları farklı olsa da araştırılmak istenen temel düşünce ortaktır. Çalışmalarda ABS ile hastanede yatış süresi, ÇYBÜ ihtiyacı, bakteriyemi, ciddi sepsis ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (11, 12, 71, 77, 78, 79, 80, 111). Bunun yanında Gonzalez ve ark. ABS kısa olan hastaların sepsise girme oranının daha az olduğunu, Fletcher ve ark. ABS uzun olanlarda olumsuz olayların daha sık görüldüğünü, Salstrom ve ark. ise ABS uzun olanların ÇYBÜ ihtiyacının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (11, 75, 78). Her ne kadar kısa sürede antibiyotik başlanmasının febril nötropeni prognozu üzerine olumlu etkisi hakkında ortak bir kanıt

oluşmasa da geç başlanan antibiyotik süresinin olumsuz etkisinin olmadığına dair de kanıt yoktur. Bu nedenle antibiyotik başlangıç zamanının 60 dakikadan kısa olması halen kabul gören kalite hedefi olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda antibiyotik başlama süresini etkileyen zaman dilimleri; hastaneye başvuruya kadar geçen süre, hastanede antibiyotik başlama süresi, FN başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen süre (ABS) olarak üçe ayrılmıştır. Prognostik faktörler bu zaman dilimlerine göre karşılaştırılmıştır. Tanımlanan ABS'leri ile sepsis, septik şok, ÇYBÜ ihtiyacı, antibiyotik modifikasyonu ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürdeki ve bizim çalışmamızdaki tedavi başarı kriterleri farklı olarak tanımlandığı için ve hasta popülasyonları da birbirinden farklı olduğu için çocukluk çağında yapılmış FN çalışmaları birebir birbirleriyle karşılaştırmak mümkün değildir. Farklı bir bakış açısı ile bu sonuç değerlendirildiğinde gelişmiş ülkelerde altyapısal, sosyokültürel ve hijyenik sorunların daha çözülmüş olduğu düşünüldüğünde antibiyotik başlama süresi tek değişken olarak FN üzerine daha etkili olabilir. Çalışmamızda ateş süresi, hastanede yatış süresi, antibiyotik uygulanma süresi ve nötropeniden çıkış süresi tedavisi başarılı olan hastalarda başarısız olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Tedavisi başarılı olanlarda belirtilen parametrelerin kısa olması beklenen bir sonuçtur.

Febril nötropeniye yönetirken başarıyı etkileyen en önemli faktörler nötropeninin süresi ve derinliğidir. Kanser hastalarına uygulanan kemoterapi tedavilerinin yoğunluğunun nütrofil baskılanma süresini ön görmede ve risk gruplarının önceden belirlenmesinde çocuklar için uygulanan standardize edilmiş bir skorumlama sistemi henüz yoktur. Tedavi Yoğunluğu Derecelendirme Ölçeği (ITR)'nin revize edilmiş versiyonu olan ITR 3.0 farklı kanser türlerine yönelik protokoller arasında tedavi yoğunluğunun karşılaştırılmasını sağlamak amacıyla pediatrik onkoloji hastaları için geliştirilmiştir. Hedman ve ark. ITR 3.0'ı genç yetişkinlerde kanser tedavisi sırasında ve sonrasında tedavi yoğunluğunu değerlendirmeye uyarlamak için bir çalışma yapmışlardır (112). Bu çalışmaya katılan kanser hastalarının %46 ile en yüksek oranda ITR-3 (yüksek yoğunlukta kemoterapi tedavisi) olan hastalar olduğu görülmüştür (102). Çalışmamızdaki hastaların ITR düzeyleri incelendiğinde sırasıyla en sık ITR-Düzye 2 (%37,5) ile orta yoğunlukta ve ITR-Düzye

4 (%32,5) ile çok yüksek yoğunlukta kemoterapi tedavisi aldıkları görülmüştür. Çalışmamızda ITR düzeyleri ile tedavi ilişkisi anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde kanserli çocuklardaki ITR düzeylerinin FN prognozuna etkisiyle ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan öncül kabul edilebilir.

Kanserli çocuklarda FN'de inflamatuvar yanıt ciddi şekilde değişir ve enfeksiyonları teşhis etmek zorlaşır. Bu nedenle hastalarda enfeksiyonlara bağlı yüksek mortalite ve morbidite oranlarını önlemek için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Hastaların başvuru anındaki vital bulgularının değerlendirilmesinin ileriye yönelik olumsuz sonuçları öngörmeye etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Uçak ve ark. başvuru anında ateşi daha yüksek olanların antibiyotik değişikliği ihtiyacının daha fazla olduğunu saptanmışlardır ($p=0,01$) (79). FN'li hastaların ilk değerlendirmesinde çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleriyle invaziv bakteriyel enfeksiyon riskini belirlemek için Santolaya ve ark.'nın yaptığı çalışmada CRP değerinin ≥ 90 mg/L olması ve hipotansiyon varlığı sistemik bakteriyel enfeksiyonu öngörmeye en etkili parametreler olarak bulunmuştur (35). Rondinelli ve ark. (34) başvuru ateşinin >38.5 °C olmasını septik şok için, Das ve ark. (113) ateşin ≥ 39 °C olmasını mikrobiyolojik olarak dokümanite edilmiş enfeksiyon varlığı için, Villarroel ve ark. (114) hipotansiyon ve kapiller dolum zamanının uzamasını invaziv fungal enfeksiyonlar için güçlü risk faktörleri olarak vurgulamışlardır. Bakteriyemi riski için Bate ve ark. (115) hipotansiyon, taşikardi ve takipneyi, West ve ark. (116) hipotansiyon kapiller dolum zamanının uzamasını (>3 sn) ve ateşin ≥ 39.5 °C olmasını, Kara ve ark. (96) hipotansiyon, taşikardi ve takipneyi risk faktörü olarak tanımlamışlardır. Bizim çalışmamızda da sistolik ve diyastolik kan basıncının düşük olması ve CRP yüksekliğinin olması tedavi başarısızlığını göstermede anlamlı bulunmuştur. Febril nötropeni atağında yaşamsal bulguların başvuru sırasında bozuk olmasının bu hastalarda enfeksiyon açısından daha riskli grupları temsil ettiğini düşündürmektedir ve bu bulgu febril nötropeni prognozunu öngörmeye ilk değerlendirmenin önemini ortaya koymaktadır.

Ateşli nötropenisi olan kanserli pediatrik hastalarda sepsis riskini ve olumsuz sonuçları öngörmek için başvuru sırasında son kemoterapinin üzerinden geçen süre, radyoterapi tedavisi veya kemik iliği transplantasyon öyküsü gibi etkenler sorgulanması gereken önemli risk faktörlerindendir (117). Santolaya ve ark.'nın

yaptığı çalışmada son kemoterapi zamanından sonra geçen sürenin ≤ 7 gün olması, bakteriyel sepsisin artması için anlamlı bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (35). Arjantin’den yapılan başka bir çalışmada Paganini ve ark., FN atağı ile son kemoterapi arasında geçen sürenin daha kısa olduğu hastalarda (median 6,4 gün) süperinfeksiyon riskinin daha yüksek olduğunu saptamıştır (118). Das ve ark.’nın Hindistan’daki çalışmasında son kemoterapinin ardından ilk yedi günde olan FN ataklarının mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (113). Çalışmamızda da literatürle paralel olarak tedavi başarısızlığı olanların son kemoterapi tarihi ile FN atağı arasında geçen sürenin ortalama değeri (5 gün), başarılı olanların ortalama süresine (7 gün) göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Radyoterapi sırasında tedavi sahasında bulunan lenfatik dokular ve kemikteki kemik iliği kök hücreleri radyasyondan etkilenir. Ölümcül olmayan dozlarda bile kemik iliği zarar görebilir ve hematopoetik hücreler azalabilir veya öncül hücrelerin maturasyonu olumsuz etkilenir ve sonucunda sitopeniler gözlenebilir (119). Radyasyon kaynaklı sitopeniyi bir prognostik faktör olarak tahmin etmek, tedavileri optimize etmek için faydalı olabilir (120, 121). Ayrıca radyoterapi ve kemoterapi alan çocuk kanser hastalarında radyoterapi bittikten sonra dahi uzun süreli ve şiddetli lenfopeninin sık olduğu görülmüştür (122). Araştırmamız sonucunda beklenildiği gibi radyoterapi alma öyküsü olanların tedavi başarısızlığının almayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Literatüre benzer olarak lökosit sayısı, lenfosit sayısı ve monosit sayısı radyoterapi alanlarda almayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Ateşli nötropenisi olan kanserli pediatrik hastalarda sepsis riskini, mortalite, tedavi başarısızlığı gibi olumsuz sonuçları öngörmeye ve bunları azaltmaya yönelik literatürlere bakıldığında birçok laboratuvar parametresi araştırılmıştır. Febril nötropeni ataklarında nötropeni şiddeti ve süresi, sepsis gelişimi ile doğrudan ilişkilidir, ancak bu konuda çalışma sonuçları çelişkilidir. Kanserli çocuklarda FN ataklarında Kara ve ark. düşük lökosit sayısı ve nötrofil sayısının $100/\text{mm}^3$ ’ten düşük olmasının bakteriyemi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (96). Rondinelli ve ark.’nın yaptığı çalışmada FN hastalarında nötrofil sayısının $\leq 500/\text{mm}^3$ olması ciddi komplikasyonlar için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (34). Erişkin kanser hastalarında Ahn ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada nötrofil sayısının prognozla ilişkili

bulunmamıştır (123). Vural ve ark. da çocuklarda yaptıkları çalışmada nötrofil sayısı ile ampirik antibiyotik başarısı arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (124). Araştırmamızda doğal immun sistemin bir elemanı olan nötrofil sayılarının düşüklüğü ile tedavi başarısı arasında ilişki saptanmamıştır. Nötrofil sayısı düşük olan katılımcılardan oluşan çalışmamızda zaten nötrofil sayısının ortanca değerinin oldukça düşük olması, nötrofil düşüklüğü ile tedavi başarısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki kurulamayacağını düşündürmüştür. Nötropeninin yanında, mutlak monosit sayısı da yüksek bakteriyemi riski olan çocukları tanımlamada faydalı olabilir. Rondinelli ve ark.'nın çalışmasında monosit sayısının ≤ 100 hücre/mm³ ve trombosit sayısının $\leq 20,000$ /mm³ olmasının artmış enfeksiyon riskiyle (34), Madsen ve ark.'nın çalışmasında başvurudaki yüksek monosit sayısının azalmış bakteriyemi riskiyle ilişkili olduğunu bildirilmiştir (125). Ebrar ve ark.'nın çalışmasında ise lökosit sayısı, lenfosit sayısı ve esas olarak CD4 (+) lenfosit sayısının başarısız tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür (126). Trombositopeni, kemik iliği baskılanmasının ve sepsiste tüketim artışının için bir işaret olarak kabul edilir. Badiei ve ark.'ı (26) ile Das ve ark.'nın (113) trombosit sayısının $<20,000$ /mm³, Santolaya ve ark.'nın (35) trombosit sayısının $\leq 50,000$ /mm³, Rondinelli ve ark.'ı (1) hemoglobin değerinin <7 g/dL, Amman ve ark.'ı (2) ise hemoglobin değerinin <9 gr/dl olmasının olumsuz risk faktörleriyle artışıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda başvurudaki ilk ölçülen lenfosit sayısı, monosit sayısı ve trombosit sayısı ile tedavi başarısı arasında istatistiksel anlamlı ilişkisi saptanırken, hemoglobin değerinin tedavi başarısıyla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hipofosfatemi kanser hastalarında yaygın görülen ve ciddi komplikasyonlara neden olan bir elektrolit bozukluğudur. Kritik hastalık, beslenme durumu, kanserin kendisi, kanser tedavileri gibi çeşitli faktörler hipofosfatemi gelişimine katkıda bulunur (127). Pediatrik kanser hastalarında görülen hipofosfateminin sebebi ise oral beslenme bozukluklarının yanı sıra ağır kemoterapi ajanlarına bağlı gelişen tübülopatidir (128, 129). Sepsis tablosundaki kanserli FN hastalarının %60 ile %80'inde hipofosfatemi görüldüğü bildirilmiştir (130). Sepsiste görülen hipofosfateminin mekanizması; önceki fosfor eksikliği, olası glukoz, insülin ve katekolamin infüzyonlarına bağlı hücreler arası değişimler ve anaerobik glikolizin artması ile açıklanabilir. Bu mekanizmalar sonucunda gelişen azalmış miyokard

kasılması, vazopressör ajanlara yanıtın bozulması ve dokulardaki oksijenizasyonun azalması sonucu hemoliz, lökosit ve trombosit işlev bozukluğu, ensefalopati, nöbet, aritmi, kardiyomiyopati, rabdomiyoliz ve koma gibi komplikasyonlar görülebilir (127, 131). Ciddi hipofosfatemi (<1 mg/dl) varlığında granülositlerdeki ATP'nin azalmasının, nötrofillerdeki kemotaktik fagositoz ve bakterisidal aktivitenin de %50 azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (132). Jeddi ve ark.'nın erişkin kanser hastalarında FN ataklarında septik şok öncesi sepsisi öngörebilmek için yaptıkları çalışma sonucunda hipofosfatemi ($P<0.8$ mmol/L= $2,48$ mg/dL) ile ciddi sepsis arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (130). Çalışmamızda tedavi başarısızlığı olan hastaların, FN ataklarında ilk bakılan fosfor (P) değerlerinin yaşa göre belirlenen referans aralığından istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Literatürde kanserli çocuklarda hipofosfateminin febril nötropeni prognozuna etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönden çalışmamız hipofosfateminin pediatrik kanser hastalarında FN sırasında prognostik faktör olarak kullanılmasında bir referans olabilir. Ayrıca FN düşünülen hastanın ilk tedavi planı yapılırken seçili hastalarda idame sıvılarına fosfor eklenmesi düşünülebilir.

Çalışmamızda FN tedavi başarısı üzerine etki eden faktörler arasında yapılan tek değişkenli analizler sonucu; tedavi başarı durumuyla hastanın radyoterapi alması, kemik iliği tutulumu olması, FN tanısında ilk başvuru yeri, ABS, sistolik ve diastolik kan basıncı, fosfor değeri, monosit sayısı, lenfosit sayısı ve trombosit sayısı ile CRP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu parametrelerin tedavi başarısızlığına etkisi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldığında sadece yatan hasta olmak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Regresyon analizinde diğer değişkenlerin etkisiz olmasının sebebi değişkenlerin birbiri ile ilişkisinin olmasının yanı sıra hastaya ve hastalığa ait ölçülemeyen bireysel biyolojik farklar olabilir.

Literatürler incelendiğinde kanser tanılı çocuklarda FN'de tedavi başarısızlığı ya da olumsuz olayların %11,1-38,7 arasında değiştiği görülmektedir (11, 12, 79, 80). Ölüm oranları ise %0,7-5 arasında değişmektedir (11, 70, 75, 77-79). Çalışmamızda tedavinin başarı kriterleri antibiyotik modifikasyonu, ÇYBÜ ihtiyacı olması ve ölüm olarak belirlenmiştir. Tedavi başarısızlık oranımız (%45,7) literatüre göre yüksek, mortalite oranımız literatürle benzer (%3,7) bulunmuştur. Tedavi başarısızlığı

tanımlarının ve hastalık gruplarının çalışmalar arasında farklı olması bu durumu açıklayabilir.

Çalışmamızda ilk bir saati içinde antibiyotik başlanan atakların tedavi başarısızlıklarının daha yüksek (%69,2) olduğu görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanında tedavi başarısızlığı olan atakların ABS'nin ortanca değerinin anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır. Fletcher ve ark.'nın çalışmasında ABS uzun olan (61-120 dk) hastalarda olumsuz olayların görülme ihtimali anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0,048$) (11). Gavidia ve ark. FN'li pediatrik hastalarda ateşin başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen süre ile enfeksiyon kaynaklı ölümler arasında anlamlı ilişki olmadığını, ancak antibiyotik başlama süresi kısa olanların sepsis sıklığının fazla olduğunu saptamışlardır (71). De la Maza ve ark.'nın çalışmasında ABS daha erken olan hastalarda (≤ 60 dk) ÇYBÜ ihtiyacı, sepsis ve mortalite oranları daha geç olan hastalardan ($ABS > 60$ dk) daha fazla bulunmuştur ve $ABS \leq 60$ olanlar ile sepsis tablosunun gelişmesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,022$) (77). Tedavi başarısızlığı olanlarda daha erken antibiyotik başlanmasının nedeni, bu hastaların genel durumlarının daha kötü olması sebebiyle ailenin, triyaj ekibinin ve doktorların kritik durumdaki hastayı daha kolay tanımları ve tedaviye daha erken başlamaları olabilir.

Çalışmamız prospektif olarak yapılmış olup hastaların başvurduğu kliniklerde çalışanların kanser tanılı FN'li çocuklarda ABS konusunda duyarlılığının yüksek olduğu bir zamanda veriler toplanmıştır. Buna rağmen hastanemizde 728 dk'ya kadar uzayan antibiyotik başlama süreleri saptanmış olup, atakların %70,3'ünde ilk doz antibiyotik literatürde altın saat olarak adlandırılan 60 dk'dan sonra uygulanmıştır. Çalışmamızın amacı tedavi başarı durumumuzu göstermeyi hedeflemekle birlikte, elde edilen veriler kendi hastanemizde farkındalığın yüksek olduğu dönemdeki gerçek sonuçlara ulaşılmasını da sağlamıştır. Bununla birlikte atakların %72,7'sinde FN başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen süre 60 dakikadan fazla olup, 4129 dk'ya kadar uzayan hastaneye başvuru süreleri saptanmıştır. Her ne kadar hem ailelerin hem de sağlık çalışanlarının pediatrik FN konusunda belirli bir düzeyde farkındalığı olsa da İstanbul metropolü gibi şehirlerde ideal hedeflerin gerçek hayat verilerine uygulanabilirliğinin gerçekçi olmadığı anlaşılmıştır.

Hem evden hastaneye kadar hem de hastanede antibiyotik başlayana kadar olan olağandışı gecikmelerin ateşsiz karın ağrısıyla başvuran nötropenik olgular olduğu saptanmıştır. Çalışma sorularından birisi olmasa da bu aşamada ailelerin ateş yüksekliği olmadan da FN gelişebileceğın farkında olmadıklarını ve hastayı ilk değerlendiren hekimin tecrübesinin tedavi yönetiminde önemli bir faktör olduğunu gözlenmiştir. Bu konuda hem ebeveynlere hem de hemşire, doktor, personel dahil sağlık çalışanlarına FN'nin önemi ve yönetimiyle ilgili eğitimlerin verilmesinin faydalı olacağını düşünülmüştür.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza Nisan 2022 ile Eylül 2023 tarihleri hastanemize başvuran ortalanca yaşı 6,45 yıl olan 13'ü (%32,5) kız, 27'si (%67,5) erkek olmak üzere toplam 40 hastanın 81 FN atağı dahil edildi.
2. Hastaların primer tanılarına göre FN ataklarının çoğunu (%49,4) hematolojik malignitelerin oluşturduğu, hasta başına atak sayısının en fazla olan grubun ekstrakranial solid tümörler olduğu ve hastaların çoğunun orta yoğunlukta kemoterapi protokolleriyle (ITR-2) tedavi edildiği saptandı.
3. Hastaların evlerinin hastaneye bireysel taşıtla olan ortalanca uzaklığı süre olarak 26 dakika ve mesafe olarak 19 kilometre olarak hesaplandı.
4. Atakların en çok %50,6'sının acil serviste, %80,2'sinin hafta içi, %46,9'unun akşam saatlerinde (16.00-00.00) olduğu saptandı.
5. Ortanca nötrofil sayısı 140/mm³ olup atakların %16'sında nötrofil sayısı 100'ün altında olduğu görüldü.
6. Atakların %63'ünde klinik, radyolojik ya da mikrobiyolojik dokümanle enfeksiyon odağı izlendi. Odak olarak en sık GİS enfeksiyonu saptanırken, en çok üretilen etken Gram (+) mikroorganizmalardır.
7. Ateş, antibiyotik uygulanma süresi, nötropeniden çıkış süresi ve hastanede ortalanca yatış süreleri sırasıyla 2, 9, 10, 10 gün olarak bulundu.
8. FN ataklarının %45,7'sinde tedavi başarısızlığı gözlemlendi.
9. Son kemoterapi tarihi ile FN atağı arasında geçen ortalanca süre, tedavisi başarısız olan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha kısa bulundu.
10. Hastaneye başvuruya kadar geçen ortalanca süre 176 dk, hastanede antibiyotik başlama süresi ortalanca 120 dakika, FN bulgularının başlangıcından antibiyotik başlangıç zamanına kadar geçen ortalanca süre 195 dakika bulundu.
11. Atakların %16'sında ABS'nin ≤ 60 dk olduğu saptandı. İlk bir saat içinde antibiyotik başlanan atakların yatan hasta grubunda anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü.
12. Olası enfeksiyon odağı olmayan ataklarda ilk bir saat içinde antibiyotik başlanma oranının anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptandı.

13. Annenin eğitim durumu, ailenin aracının olma durumu, başvuru zamanı, başvuru günü ile ABS arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
14. ABS ile sepsis, septik şok, ölüm, çocuk yoğun bakım ünitesi ihtiyacı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
15. Hastaların yaşı, cinsiyeti, primer tanıları, ITR düzeylerinin tedavi başarısıyla ilişkisinin olmadığı saptandı.
16. Radyoterapi alma öyküsü olanların, ilk başvuruda sistolik ve diyastolik tansiyon değeri, lenfosit, monosit ve trombosit sayısı ve fosfor değeri düşük olanların ve CRP değeri yüksek olanların tedavi başarısızlığının daha fazla olduğu saptandı.
17. Tedavi başarısızlığı olan ataklarda ABS'nin ortanca değeri anlamlı olarak daha az bulundu.
18. Tedavi başarısızlığı arttıkça ateş, yatış ve antibiyotik kullanım sürelerinin uzadığı görüldü. Bu durum doğal bir sonuç olarak değerlendirildi.
19. Gerçek hayat verilerinin ideal verilerden gözle görülür şekilde farklı olmasında kalabalık şehirlerdeki trafik sorununun önemli bir faktör olduğunu görüldü.
20. İstanbul metropolü gibi şehirlerde ideal hedeflerin gerçek hayat verilerine uygulanabilirliğinin gerçekçi olmadığı anlaşıldı. Trafik sorununun ideal hedeflere ulaşılmasını engelleyen önemli bir faktör olduğu görüldü.
21. Antibiyotik başlama süresinde ideal hedeflere ulaşılması için hem ebeveynlere hem de hemşire, doktor, personel dahil sağlık çalışanlarına FN'nin önemi ve yönetimiyle ilgili eğitimlerin verilmesinin faydalı olacağı düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Kebudi R. Pediatric Oncology in Turkey. Journal of Pediatric Hematology/ Oncology 2012 Mar; 34 Suppl 1:S12-4. doi:10.1097/MPH.0b013e318249aaac.
2. Semerci R. Pediyatrik Onkolojide Kanıta Dayalı Uygulamalarla Nötropeni Yönetimi, 23. Ulusal Kanser Kongresi 2019, Kongre Kitabı; s:105-107.
3. Green AL, Yi J, Bezler N, Pikman Y, Tubman VN, Obeng EA, & Billett AL. (2016). A prospective cohort quality improvement study to reduce the time to antibiotics for new fever in neutropenic pediatric oncology inpatients. Pediatric blood & cancer, 63(1), 112-117.
4. Badr M, Hassan T, Sakr H, Karam N, Rahman, D. A Shahbah, D Fehr S. (2016). Chemotherapy induced neutropenia among pediatric cancer patients in Egypt: Risks and consequences. Molecular and clinical oncology, 5(3), 300-306.
5. Nelson RC, Ivey JR, Eder AF. Delayed presentation of a septic transfusion reaction. Transfusion. 2017;57(10):2309-10.
6. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 31:431-455, 2010.
7. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al: Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 27:v111-v118, 2016 (suppl 5).
8. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al: Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline update. J Clin Oncol 36:1443-1453, 2018.
9. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, 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.

10. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. 2017; 35(18): 2082-94.
11. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, et al: Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 60:1299-1306, 2013.
12. Koenig C, et al: Time to antibiotics is unrelated to outcome in pediatric patients with fever in neutropenia presenting without severe disease during chemotherapy for cancer. *Sci Rep*. 2022 Aug 18;12(1):14028. doi: 10.1038/s41598-022-18168-x.
13. McCavit TL, Winick N: Time-to-antibiotic administration as a quality of care measure in children with febrile neutropenia: A survey of pediatric oncology centers. *Pediatr Blood Cancer* 58:303-305, 2012.
14. Hann L, Viscoli C, Paesmans M, Goya H, Glauser M and IATCG of EORTC. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: Results from four EORTC studies. *Brit J Haematol* 1997;99:580-8.
15. Klastersky J. Therapy in infections in cancer patients. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ (eds). *Handbook of Supportive Care in Cancers*. New York: Marcel Dekker Inc, 1995:1.
16. Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: JP Lippincott, 1997:1069.
17. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-50.
18. Grubu FNÇ. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora*. 2004;9(1):5-28.
19. LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-72.
20. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-50.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Badiei 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. R. Diagnosis and Treatment of febrile neutropenia in children & studies conducted in Turkey. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009; 5: 145-56.
32. 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.

33. 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.
34. Rondinelli PI, Ribeiro KdeC, 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.
35. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3415-21.
36. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41(5): 436-43.
37. Ai R, Devocioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. *Flora* 2004;9(2):73-105.
38. Pizzo PA. Where do we go from here? *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:16–17.
39. 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.
40. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 1:S32-7.
41. Sarıaloğlu F. Kanserli hastalarda infeksiyon, antikanser kemoterapi (Tunçbilek E., Kınık E., Çevik N.) *Katkı Pediatri Dergisi* 1988;9 (1-2) s:103-136
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Gürler N. Febril nötropenili çocuklarda mikrobiyolojik tanı yaklaşımı. *Ankem Dergisi*; 2001; 15 (3): 500-507.
46. Çelebi S. Çocuklarda Febril Nötropeni. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 29 (2) 35-41, 2003.

47. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother.* 1998 Jun;41 Suppl D:7-11.
48. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia-a cause for concern. *Support Care Cancer* 2008; 16:1085–8.
49. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:615–21.
50. Freifeld A.G, Bow E.J, Sepkowitz K.A, et al. Executive Summary : Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(4): 427–431.
51. Hızel K, Tunçcan ÖG. Akciğer Kanseriinde Destek Tedavisi, Febril Nötropeni Bölümü. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Haziran 2016, e-ISBN: 978-605-66161-1-2.
52. Licciardello M, Pegoraro A, Cesaro S. Prophylaxis and therapy of viral infections in pediatric patients treated for malignancy. *Pediatr Rep.* 2011 Feb 24;3(1):e5.
53. Jain R, Trehan A, Mishra B, et al. Cytomegalovirus disease in children with acute lymphoblastic leukemia leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 2016; 33(4): 239–247.
54. Baden L. R, Swaminathan S, Angarone M, et al. Prevention and Treatment of Infections. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*; 2016; 14:882-913.
55. 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.
56. Clarke RT, Jenyon T, van Hamel Parsons V, King AJ. Neutropenic sepsis: management and complications. *Clin Med (Lond).* 2013;13(2):185-7.
57. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical care.* 2010;14(1):R15
58. 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.
59. Anak S.S, Akçay A. Pedyatrik Nötropenide Değerlendirme ve Yönetim. *ANKEM Derg* 2005;19(3):154-161.

60. Virizuela JA, Carratalà J, Aguado JM, Vicente D, Salavert M, Ruiz M, Ruiz, Marco F, Lizasoain M, Jiménez-Fonseca P, Gudiol C, Cassinello J, Carmona-Bayonas A, Aguilar M, Cruz JJ. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solit cancer. Clin Transl Oncol. 2016 Jun;18(6):557-70.
61. Kutluk MT, Yeşilipek A. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008, Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society Journal of Clinical Oncology 2013 31:15_suppl, 10067-10067.
62. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. Pediatr Hematol Oncol 2008; 25: 385-92.
63. Oberoi S, Das A, Trehan A, Ray P, Bansal D. Can complications in febrile neutropenia be predicted? Report from a developing country. Support Care Cancer 2017; 25 : 3523-8.
64. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. Clin Infect Dis 2002; 35 : 678-83.
65. Cash T, Deloach T, Graham J, Shirm S, Mian A. Standardized process used in the emergency department for pediatric oncology patients with fever and neutropenia improves time to the first dose of antibiotics. Pediatr Emerg Care 2014; 30 : 91-3.
66. Lin MY, Weinstein RA, Hota B. Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: Impact of severe neutropenia. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52 : 3188-94.
67. Koenig C, Schneider C, Morgan JE, et al: Interventions aiming to reduce time to antibiotics (TTA) in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer (FN), a systematic review. Support Care Cancer 28:2369-2380, 2020.
68. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. v2.2017. 2017 Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf.
69. Flowers, C.R., Seidenfeld, J., Bow, E.J., Karten, C., Gleason, C., Hawley, D.K., Ramsey, S.D. (2013). Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 31(6), 794–810. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.8661>.
70. Kirby J, Dolendo M, Guimera D, et al: Predictors of wait-time for antibiotic initiation and association of wait-time with hospital length of stay and ICU admission among children

with cancer at the Southern Philippines Medical Center. *Pediatr Blood Cancer* 61:680-686, 2014.

71. Gavidia R, Fuentes SL, Vasquez R, et al: Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador. *PLoS One* 7:e43639, 2012.
72. Cohen C, King A, Lin CP, et al: Protocol for reducing time to antibiotics in pediatric patients presenting to an emergency department with fever and neutropenia: Efficacy and barriers. *Pediatr Emerg Care* 32:739-745, 2016.
73. Emerson BL, Prozora S, Jacob A, et al: An initiative to decrease time to antibiotics for patients with fever and neutropenia. *Am J Med Qual* 34:158-164, 2019.
74. Rosa RG, Goldani LZ. Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile neutropenia: *PLoS One*. 2014;9(10):e108969. doi:10.1371/journal.pone.0108969.
75. Gonzalez ML, et al: The Golden Hour: Sustainability and Clinical Outcomes of Adequate Time to Antibiotic Administration in Children with Cancer and Febrile Neutropenia in Northwestern Mexico. *JCO Glob Oncol*. 2021 May;7:659-670. doi: 10.1200/GO.20.00578.
76. Lehrnbecher T, Robinson P, Ammann R. et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in pediatric patients with cancer and hematopoietic cell transplantation recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 20;41(9):1774-1785.
77. De laMaza V, Simian D, CastroM, Torres JP, Lucero Y, Sepúlveda F et al (2015) Administration time for the first dose of antimicrobials in episodes of fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 34:1069–1073.
78. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K, Bojan M, Mediavilla C, Schwent W, Rannie M, Law D, Finnerty M, Hilden J (2015) Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs. *Pediatr Blood Cancer* 62:807–815.
79. Uçak K. , Azizoğlu M. , Demirsoy U. , Çorapçıoğlu F. LÖSEMİ DIŞI ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ. *Acta Med Nicomedia*. 2021; 4(2): 40-48.
80. Todurkar N, Trehan A, Bansal D. Time to antibiotic administration in children with febrile neutropenia: Report from a low middle-income country. *Indian Journal of Medical Research*. 2021;154(4):615.

81. Geerlinks A V., Digout C, Bernstein M, Chan A, MacPhee S, Pambrun C, et al. Improving Time to Antibiotics for Pediatric Oncology Patients With Fever and Suspected Neutropenia by Applying Lean Principles. *Pediatr Emerg Care*. 2020 Nov;36(11):509–14.
82. Ko BS, Ahn S, Lee YS, Kim WY, Lim KS, Lee JL. Impact of time to antibiotics on outcomes of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*. 2015 Sep 10;23(9):2799–804.
83. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res*. 2014 Dec 10;14(1):162.
84. Johannesmeyer HJ, Seifert CF. A retrospective analysis of clinical acuity markers on hospital length of stay in patients with febrile neutropenia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019 Apr 5;25(3):535–43.
85. Sepkowitz, KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40(Suppl)4:S253.
86. Adelberg DE, Bishop MR. Emergencies related to cancer chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Emerg Med Clin North Am*, 2009;27(2):311-31.
87. Henry M, Sung L. Supportive care in pediatric oncology: oncologic emergencies and management of fever and neutropenia. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:27-46.
88. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5:431-439.
89. Livadiotti S, Milano GM, Serra A, Folgori L, Jenkner A, Castagnola E, Cesaro S, Rossi MR, Barone A, Zanazzo G, Nesi F, Licciardello M, De Santis R, Ziino O, Cellini M, Porta F, Caselli D, Pontrelli G; Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centers: prophylaxis, empirical therapy and nursing prevention procedures of infectious complications. *Hematologica* 2012;97:147-150.
90. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, Hentrich M, Reinwald M, Salwender H, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Weber T, Ostermann H. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 2014;93:1083-1095.
91. Kazak AE, Hocking MC, Ittenbach RF, Meadows AT, Hobbie W, DeRosa BW, et al. A revision of the intensity of treatment rating scale: Classifying the intensity of pediatric cancer treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jul 15;59(1):96–9.

92. 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 Dec 18;10(1):6.
93. Kebudi R, Vural S, Gürler N, Anak S. Febril nötropenik kanserli çocuklarda klinik ve mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonlar ve infeksiyon etkenleri. In: Kebudi R, Anak S, Vural S, editors. *Pediyatrik hematoloji-onkoloji merkezlerinde febril nötropeni tanı ve tedavi uygulamaları, çalışmaları ve sonuçları kitabı.* İstanbul; 2004. p. 100–5.
94. Solgun HA, Turk ZG, Bayram C, Aycicek A. Etiologic, microbiologic, clinical and outcome characteristics of febrile neutropenia in children with malignancy. 2022 Apr;
95. Duzenli Kar Y, Ozdemir ZC, Bor O. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk Pediyatri Ars.* 2018 Feb 8;52(4):213–20.
96. Kara Ss, Tezer H, Polat M, Cura Yayla Bc, Bedir Demirdağ T, Okur A, et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turk J Med Sci.* 2019 Aug 8;49(4):1198–205.
97. Paganini HR, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier RG, Ensinnck G, et al. A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer.* 2007 Jun 15;109(12):2572–9.
98. Green LL, Goussard P, van Zyl A, Kidd M, Kruger M. Predictive Indicators to Identify High-Risk Paediatric Febrile Neutropenia in Paediatric Oncology Patients in a Middle-Income Country. *J Trop Pediatr.* 2018 Oct 1;64(5):395–402.
99. 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. *Clinical Infectious Diseases.* 2007 Nov 15;45(10):1296–304.
100. Paul M, Gaftner-Gvili A, Leibovici L, Bishara J, Levy I, Yaniv I, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *Isr Med Assoc J.* 2007 Jun;9(6):424–9.
101. TÖRET E, Karapınar TH, Bulut M, Aksay A, Ay Y, Oymak Y, et al. Kanserli Çocuklarda Febril Nötropeni Ataklarının İncelenmesi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2019 Mar 26;10(36):6–9.
102. Baysallar M, Güçlü AÜ, Senses Z, Kaptan K, Ataergin S, Basustaoglu AC. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Gulhane Medical Journal.* 2007;49:168–72.

103. Bothra M, Seth R, Kapil A, Dwivedi SN, Bhatnagar S, Xess I. Evaluation of Predictors of Adverse Outcome in Febrile Neutropenic Episodes in Pediatric Oncology Patients. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2013 Apr 21;80(4):297–302.
104. Bozkurt Turhan A. Assessment of respiratory tract viruses in febrile neutropenic etiology in children and comparison with healthy children with upper / lower respiratory tract infection. *North Clin Istanbul*. 2020.
105. Hamdy R, El-Mahallawy H, Ebeid E. COVID-19 infection in febrile neutropenic pediatric hematology oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Feb 16;68(2).
106. Söderman M, Rhedin S, Tolfvenstam T, Rotzén-Östlund M, Albert J, Broliden K, et al. Frequent Respiratory Viral Infections in Children with Febrile Neutropenia - A Prospective Follow-Up Study. *PLoS One*. 2016 Jun 16;11(6):e0157398.
107. Aydın Köker S, Demirağ B, Tahta N, Bayram N, Oymak Y, Karapinar TH, et al. A 3-Year Retrospective Study of the Epidemiology of Acute Respiratory Viral Infections in Pediatric Patients With Cancer Undergoing Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 May;41(4):e242–6.
108. Hunt AI. fDi Intelligence. 2023. Traffic time: The world's most congested cities. Available from: <https://www.fdiintelligence.com/content/data-trends/traffic-time-the-worlds-most-congested-cities-82680>.
109. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of Stay and Mortality Associated With Febrile Neutropenia Among Children With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Nov 1;23(31):7958–66.
110. Prasad M, Chinnaswamy G, Arora B, Vora T, Hawaldar R, Banavali S. Risk predictors for adverse outcome in pediatric febrile neutropenia: Single center experience from a low and middle-income country. *Indian J Cancer*. 2014;51(4):432.
111. Oberoi S, Trehan A, Marwaha RK, Bansal D. Symptom to door interval in febrile neutropenia: perspective in India. *Supportive Care in Cancer*. 2013 May 15;21(5):1321–7.
112. Hedman C, Ahlgren J, Smedby KE, Hellman K, Henriksson R, Ståhl O, et al. Cancer in young adulthood – classifying the intensity of treatment. *Acta Oncol (Madr)*. 2022 Jul 3;61(7):809–13.
113. 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 Oct 15;55(10):859–64.

114. Villarroel M, Avilés CL, Silva P, Guzmán AM, Poggi H, Alvarez AM, et al. Risk Factors Associated With Invasive Fungal Disease in Children With Cancer and Febrile Neutropenia. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010 Sep;29(9):816–21.
115. 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). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013 Apr 14;98(2):73–5.
116. West DC, Marcin JP, Mawis R, He J, Nagle A, Dimand R. Children With Cancer, Fever, and Treatment-Induced Neutropenia. *Pediatr Emerg Care*. 2004 Feb;20(2):79–84.
117. Thangthong J, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, Chiengthong K, Poparn H, Sosothikul D, et al. Predictive Factors of Severe Adverse Events in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Dec 1;21(12):3487–92.
118. Paganini H, Caccavo J, Aguirre C, Gómez S, Zubizarreta P. A scoring system to predict superinfections in high-risk febrile neutropenic children with cancer. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2011 Feb;68(1):40–7.
119. Apreza RT, Gondhowiardjo SA. The effect of bone radiation on hematopoiesis: A literature review. *Radioterapi & Onkologi Indonesia* [Internet]. 2021;12(2):62–9. Available from: <http://www.pori.or.id/journal/index.php/JORI/article/view/135>.
120. Ocana A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, Templeton AJ. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. *Mol Cancer*. 2017 Dec 15;16(1):137.
121. Németh T, Sperandio M, Mócsai A. Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 Apr 22;19(4):253–75.
122. Miljković MD, Grossman SA, Ye X, Ellsworth S, Terezakis S. Patterns of Radiation-Associated Lymphopenia in Children with Cancer. *Cancer Invest*. 2016 Jan 2;34(1):32–8.
123. Ahn S, Lee YS. Predictive factors for poor prognosis febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol*. 2012 Jul;24(4):376–80.
124. Vural S, Erdem E, Gulec SG, Yildirmak Y, Kebudi R. Imipenem-cilastatin versus piperacillin-tazobactam as monotherapy in febrile neutropenia. *Pediatrics International*. 2010 Apr;52(2):262–7.
125. Madsen K, Rosenman M, Hui S, Breitfeld PP. Value of Electronic Data for Model Validation and Refinement: Bacteremia Risk in Children With Fever and Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 May;24(4):256–62.
126. Şener ZE., Genç DB. (2020). The relation between the levels of lymphocyte subgroup, immunoglobulin and treatment success in childhood cancer patients with cytotoxic

treatment. (Yayınlanmamış uzmanlık tezi). Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul.

127. Adhikari S, Mamlouk O, Rondon-Berrios H, Workeneh BT. Hypophosphatemia in cancer patients. *Clin Kidney J.* 2021 Nov 8;14(11):2304–15.
128. Trippett TM, Schwartz CL, Guillerman RP, Gamis AS, Gardner S, Hogan S, et al. Ifosfamide and vinorelbine is an effective reinduction regimen in children with refractory/relapsed Hodgkin lymphoma, AHOD00P1: A children's oncology group report. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Jan 12;62(1):60–4.
129. Lee BS, Lee JH, Kang HG, Hahn H, Lee JH, Shin HY, et al. Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients. *Pediatric Nephrology.* 2001 Oct 1;16(10):796–9.
130. Jeddi R, Achour M, Amor R Ben, Aissaoui L, Bouterâa W, Kacem K, et al. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematology.* 2010 Feb 29;15(1):28–32.
131. Shor R, Halabe A, Rishver S, Tilis Y, Matas Z, Fux A, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36(1):67–72.
132. Craddock PR, Yawata Y, VanSanten L, Gilberstadt S, Silvis S, Jacob HS. Acquired Phagocyte Dysfunction. *New England Journal of Medicine.* 1974 Jun 20;290(25):1403–7.