



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ONKOLOJİ
SERVİSİNDE 2008-2023 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN FEBRİL
NÖTROPENİ TANILI HASTALARIN KLİNİK, ENFEKSİYÖZ VE
İZLEM ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Duygu EMER DİLAVER

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Handan DİNÇASLAN**

**ANKARA
2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ONKOLOJİ
SERVİSİNDE 2008-2023 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN FEBRİL
NÖTROPENİ TANILI HASTALARIN KLİNİK, ENFEKSİYÖZ VE
İZLEM ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Duygu EMER DİLAVER

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Handan DİNÇASLAN**

**ANKARA
2025**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Onkoloji Servisinde 2008-2023 Yılları Arasında Takip Edilen Febril Nötropeni Tanılı Hastaların Klinik, Enfeksiyöz ve İzlem Özelliklerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 31.01.2024 tarihinde, İ01-60-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Duygu Emer Dilaver

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Duygu Emer
Ödev başlığı: Febril Nötropeni
Gönderi Başlığı: Febril Nötropeni
Dosya adı: Febril_N_tropeni.docx
Dosya boyutu: 733.4K
Sayfa sayısı: 112
Kelime sayısı: 30,477
Karakter sayısı: 199,533
Gönderim Tarihi: 25-Mar-2025 11:33ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2625137587

Febril Nötropeni

ORJİNALLİK RAPORU

%9

BENZERLİK ENDEKSİ

%6

İNTERNET KAYNAKLARI

%6

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı: Dr. Duygu EMER DİLAVER	Sınav tarihi:	
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Handan DİNÇASLAN		11 /04 / 2025

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı:	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ONKOLOJİ SERVİSİNDE 2008-2023 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN FEBRİL NÖTROPENİ TANILI HASTALARIN KLİNİK, ENFEKSİYÖZ VE İZLEM ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Handan DİNÇASLAN

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Sonay İNCESoy ÖZDEMİR

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık tezimin her aşamasında desteğini, bilgisini, deneyimini, sabrını ve neşesini esirgemeyen, beni motive eden, bana her zaman kendimi şanslı hissettiren tez danışmanım, sevgili hocam Prof. Dr. Handan Dinçaslan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, ilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan çok değerli Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Tayfun Uçar hocama,

Uzmanlık eğitimim süresince karakterine, bilgisine, duruşuna hayran olduğum sayın Prof. Dr. Saadet Arsan hocama, bu akademik süreçte ilgisini, tecrübesini ve desteğini esirgemeyen çok değerli Prof. Dr. Tanıl Kendirli hocama,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları gibi çok zor, bilgi ve emek gerektiren bu branşı bana sevdiren, üzerimde emeği olan, öğrenme ve öğretme hevesi kaybolmamış tüm hocalarıma,

Çocuk Onkoloji Bilim Dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Nurdan Taçyıldız'a, emekli olmuş olsa da her zaman neşe, hayranlıkla anacağım çok sevgili Prof. Dr. Emel Cabi Ünal'a, nezaketi, samimiyeti ve bilgisi ile her zaman örnek aldığım sayın Prof. Dr. Sonay İncesoy Özdemir'e ve Çocuk Onkoloji Bilim dalının çok değerli uzmanlarına,

Hiç kimseyi tanımadan geldiğim bu şehri ve hastaneyi bana sevdiren, bana aile olan, birlikte çalışmaktan her zaman keyif duyduğum Dr. Türkan Akarsu'ya, Dr. Elif Baysal'a ve Dr. Aylin Ceren Akın'a, eşkıdemlerime ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Desteklerini, sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman çalışkanlıklarına ve karakterlerine hayran olduğum annem Ülkü Emer ve babam Tokay Emer'e, varlıkları ile hayatıma sevgi, anlam ve neşe katan kardeşlerim Emre Emer ve Kerem Emer'e,

Desteği, sabrı ve anlayışı ile her zaman yanımda olan, sevgisi ve bana inancı ile beni özel ve değerli hissettiren, hayatımı renklendiren ve her anımı güzelleştiren yol arkadaşım, meslektaşım, hayat arkadaşım Uzm. Dr. Berkcan Hasan Dilaver'e ve tabii ki kedimiz Leyli'ye,

En içten duygularımla minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Duygu Emer Dilaver

Ankara, 2025

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Tablolar Dizini	ix
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Ateş	6
4.2. Nötropeni	6
4.3. Febril Nötropeni	8
4.3.1. Epidemiyoloji	8
4.3.2. Patofizyoloji ve Etiyoloji	10
4.3.3. Klinik ve Fizik Değerlendirme	16
4.3.4. Laboratuvar Değerlendirmesi	17
4.3.5. Risk Sınıflaması	19
4.3.6. Afebril Hastanın Değerlendirilmesi	21
4.3.7. Antibiyotik Tedavisi	21
4.3.8. Tedavinin Değerlendirilmesi	24
4.3.9. Koloni Uyarıcı Faktörlerin Kullanımı	26
4.3.10. Komplikasyonlar ve Prognoz	26
5. GEREÇ VE YÖNTEM	28
5.1. Çalışma Planı	28
5.2. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	28
5.3. Öykü ve Fizik İnceleme	29
5.4. Laboratuvar	29
5.5. Tedavi	31
5.6. Hastaların Sınıflandırılması	31
5.7. Risk Durumu Değerlendirilmesi	31
5.8. İzlem ve Son Kontrol Verileri	32
5.9. İstatistik	32
6. BULGULAR	33
7. TARTIŞMA	64
8. SONUÇ	84
9. KAYNAKLAR	87
10. EKLER	102
Ek-1. Veri Toplama Formu	102

SİMGELER VE KISALTMALAR

AİM	: Atak İlişkili Mortalite
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ASCO	: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FN	: Febril Nötropeni
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GMP	: Granülosit Monosit Progenitör
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu B-Laktamaz
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
GİS	: Gastrointestinal Sistem
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IDSA	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IV	: İntravenöz
JMML	: Juvenil Myelomonositik Lösemi
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
LHH	: Langerhans Hücreli Histiyoitoz
MASCC	: Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği
MMS	: Mutlak Monosit Sayısı
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MRSA	: Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus
NICE	: Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü
PCP	: Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi
PCT	: Prokalsitonin
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs

SVK	: Santral Venöz Kateter
TMP-SMX	: Trimetoprim-Sülfametoksazol
TPOG	: Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu
USG	: Ultrasonografi
VZV	: Varicella-Zoster Virüs
YBİ	: Yoğun Bakım İhtiyacı
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	FN patofizyolojisinde yer alan faktörler	10
Tablo 4.2.	Pediyatrik onkoloji hastalarında kullanılan kateter tipleri ve özellikleri	13
Tablo 4.3.	Febril nötropenide yaygın görülen mikroorganizmalar.....	15
Tablo 4.4.	Febril Nötropeni atakları için risk faktörleri	20
Tablo 5.1.	Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma ölçütleri.....	28
Tablo 5.2.	Çocukluk çağında yaşa göre lökosit ve alt grupları sınırları ve oranları.....	30
Tablo 5.3.	Yaşa Göre Hemoglobin, Hematokrit ve Ortalama Eritrosit Hacmi Değerleri.....	30
Tablo 5.4.	Febril Nötropeni Ataklarında Yüksek ve Düşük Riskli Hasta Sınıflandırma Kriterleri	32
Tablo 6.1.	Hastaların sosyodemografik özellikleri.....	33
Tablo 6.2.	Hastaların tanı dağılımı	33
Tablo 6.3.	Hastaların metastaz durumu	34
Tablo 6.4.	Hastaların toplam geçirilen atak sayıları	35
Tablo 6.5.	Atakların sosyodemografik özellikleri	35
Tablo 6.6.	Atakların tanıları	36
Tablo 6.7.	Hastaların Atak Anındaki Yaş Dağılımı ve Atak Sırasında Bulunduğu Yer	37
Tablo 6.8.	Febril Nötropeni Atakları Sırasında Hastaların Kateter Varlığı ve Kateter Tiplerinin Dağılımı.....	37
Tablo 6.9.	Febril Nötropeni Atağı Öncesinde Hastaların Kemoterapiye İlişkin Özellikleri.....	37
Tablo 6.10.	Febril Nötropeni Ataklarında Başvuru Anındaki Klinik Semptomların Dağılımı.....	38
Tablo 6.11.	Febril Nötropeni Ataklarına Ait Klinik Seyir, Yoğun Bakım İhtiyacı ve Sonlanım Özellikleri	38
Tablo 6.12.	Febril Nötropeni Ataklarında Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Kategorik Dağılımı.....	39
Tablo 6.13.	Febril Nötropeni Ataklarında Hastaların Laboratuvar Parametreleri	39
Tablo 6.14.	Febril Nötropeni Ataklarında Başvuru Anında Alınan Mikrobiyolojik Kültürlerin Dağılımı	40
Tablo 6.15.	Febril Nötropeni Ataklarında Başvuru Anında Kültür Pozitifliği ve Pozitiflik Türlerinin Dağılımı.....	40
Tablo 6.16.	Febril Nötropeni Ataklarında Kültür Pozitifliği Türüne Göre Etkenlerin Dağılımı.....	41
Tablo 6.17.	Febril Nötropeni Ataklarında Başvuru Anında Saptanan Mikrobiyolojik Etken Grupları ve Antimikrobiyal Direnç Profilleri	42

Tablo 6.18.	Febril Nötropeni Ataklarında Kullanılan Ampirik Antibiyoterapi ve Antifungal Ajanların Dağılımı	43
Tablo 6.21.	Febril Nötropeni Ataklarında Antibiyotik Ekleme Özellikleri ve Eklenen Ajanlar	44
Tablo 6.22.	Febril Nötropeni Ataklarında Antibiyotik Tedavisine Ekleme Yapılma Nedenlerinin Dağılımı	44
Tablo 6.23.	Febril Nötropeni Ataklarında Antibiyotik Değişim Oranları, Nedenleri ve Eklenen Antimikrobiyal Ajanların Dağılımı	45
Tablo 6.24.	Ataklarda G-CSF kullanım özellikleri	45
Tablo 6.25.	Febril Nötropeni Ataklarında Klinik, Demografik ve Laboratuvar Parametrelerinin Risk Gruplarına Göre Karşılaştırılması	47
Tablo 6.26.	Febril Nötropeni Ataklarında Klinik, Demografik ve Laboratuvar Parametrelerin Malignite Tipine Göre Karşılaştırılması	50
Tablo 6.27.	Febril Nötropeni Ataklarında 2008–2016 ve 2017–2023 Dönemlerine Göre Klinik, Demografik, Laboratuvar ve Mikrobiyolojik Parametrelerin Karşılaştırılması	53
Tablo 6.28.	Febril Nötropeni Ataklarında Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Durumuna Göre Klinik, Laboratuvar, Mikrobiyolojik ve Sonlanım Parametrelerinin Karşılaştırılması	57
Tablo 6.29.	Febril Nötropeni Ataklarında Mortalitenin Klinik, Laboratuvar, Mikrobiyolojik ve Tedavi Parametreleri Açısından Karşılaştırılması	60

1. ÖZET

Amaç: Febril nötropeni (FN), malignite tanılı pediatrik hastalarda kemoterapi sonrası sık görülen ciddi bir klinik tablodur. Bu çalışmada FN ataklarının klinik seyri ve enfeksiyöz özellikleri incelenerek; risk faktörlerinin belirlenmesi, prognozun öngörülmesi, etkili ve maliyet uygun tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ve sağkalımın artırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 1 Ocak 2008-31 Aralık 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Onkoloji Kliniği'nde 0-18 yaş arası, malignite tanısı ile izlenen ve malignite tedavisine bağlı FN gelişen hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, primer hastalığı ve metastaz durumu, klinik özellikleri, enfeksiyon ile ilişkili laboratuvar sonuçları, steril alan kültürleri, üreme ve antibiyotik direnç durumları, uygulanan tedaviler, gelişen komplikasyonlar ve mortalite oranları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm hastalar klinik ve laboratuvar verilerine göre düşük ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Araştırmada uygun istatistik yöntemleri kullanılarak verilerin malignite tipi, risk durumu, yoğun bakım ihtiyacı (YBİ) ve mortalite ile ilişkileri incelenmiştir; $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 204'ü (%57) erkek olmak üzere toplam 358 hasta dahil edilmiştir. Tanı anındaki yaş ortalaması $7,4\pm 5,2$ yıl olarak belirlenmiştir. Altta yatan malignitelerin %64,8'i solid tümörlerden oluşmaktaydı. En sık gözlenen hematolojik maligniteler B-hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL, %13,7) ve Burkitt lenfoma (%7,8); solid tümörler arasında ise osteosarkom (%11,7) ve rabdomyosarkom (%8,4) olarak saptanmıştır. Hastaların %14,8'inde metastatik hastalık mevcuttu. Her bir hasta ortalama $2,8\pm 1,8$ FN atağı geçirmiş olup toplamda 985 FN atağı incelenmiştir. Bu epizotların %55,9'u erkek cinsiyette, %81,6'sı ise şehir merkezinde yaşayan hastalarda meydana gelmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda santral venöz kateter bulunmakta olup (%92), bu kateterlerin %75,9'u implante port tipi idi. Başvuru anında ateş, hastaların %99,4'ünde saptanmış ve ortalama vücut sıcaklığı $38,2\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ olarak ölçülmüştür. Ateşe eşlik eden en sık klinik bulgu ise oral mukozit (%14,4) olarak kaydedilmiştir. Laboratuvar değerlendirmesinde epizotların %86,8'inde ağır nötropeni tespit edilmiştir. FN atakları sırasında alınan kültür örneklerinin %17,6'sında en az bir patojen üremesi gözlenmiş, bakteriyemi oranı ise %13 olarak belirlenmiştir. İzole edilen mikroorganizmalar arasında gram-negatif bakteriler başlıca etken olarak ön plana çıkmıştır. Risk sınıflamasına göre, düşük risk grupta ateş ve nötropeni süresi daha kısa bulunmuş; ancak

YBİ ve mortalite oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm epizotların %2,9'unda hastalarda YBİ gelişmiş olup ortalama kalış süresi yaklaşık 7 gün olarak hesaplanmıştır. FN'ye bağlı mortalite oranı %1,4'tür ve hematolojik malignitelerde daha yüksek bulunmuştur. En sık komplikasyonlar tifilit (%2,1) ve septik şok olup; solunum sıkıntısı, bilinç değişikliği ve septik şok gelişen hastalarda mortalite oranı daha yüksektir.

Sonuç: Pediatrik onkoloji hastalarında FN, sık karşılaşılan ve uygun şekilde yönetilmediğinde yaşamı tehdit eden ciddi bir klinik tablodur. Altta yatan malignite türü ve tedavi yoğunluğu enfeksiyon riskini belirgin şekilde etkilemekte ve gram-negatif bakteriler başlıca etken olarak öne çıkmaktadır. FN yönetiminde, erken dönemde uygun ampirik antibiyoterapiye başlanması ve kültür örneklerinin doğru zamanda ve özenle alınması, tedavi başarısı açısından kritik öneme sahiptir. Uygulanan risk sınıflaması sayesinde yüksek riskli olguların erken dönemde tanımlanması; bu hastaların daha yakın izlenmesi ve gerektiğinde yoğun bakım desteği sağlanarak olası komplikasyonların azaltılmasına katkı sağlayabilir. Elde edilen veriler doğrultusunda, risk faktörlerine duyarlı kişiselleştirilmiş yaklaşımların benimsenmesi ve etkili enfeksiyon kontrol stratejilerinin sürdürülmesi ile pediatrik FN yönetiminde hasta prognozunun daha da iyileştirilebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ateş, Bakteriyemi, Febril Nötropeni, Nötropeni, Pediatrik Onkoloji

2. ABSTRACT

Objective: Febrile neutropenia (FN) is a common and serious clinical condition that can occur in pediatric patients with malignancies, particularly following chemotherapy. This study aimed to evaluate the clinical course and infectious characteristics of FN episodes, identify associated risk factors, predict prognosis, contribute to the development of effective and cost-efficient treatment strategies, and ultimately improve survival outcomes.

Materials and Methods: This retrospective study included pediatric patients aged 0–18 years who were diagnosed with malignancy and developed FN secondary to malignancy treatment at Ankara University Pediatric Oncology Clinic between January 1, 2008, and December 31, 2023. Demographic data, primary diagnosis and metastasis status, clinical features, infection-related laboratory results, sterile site culture findings, pathogen growth and antibiotic resistance patterns, administered treatments, prognosis, complications, and mortality rates were evaluated. Patients were stratified into low- and high-risk groups based on clinical and laboratory data. Appropriate statistical analyses were performed to assess the relationships between cancer type, risk status, intensive care unit (ICU) requirement, and mortality. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 358 patients, including 204 males (57%), were included. The mean age at diagnosis was 7.4 ± 5.2 years. Solid tumors constituted 64.8% of the underlying malignancies, with osteosarcoma (11.7%) and rhabdomyosarcoma (8.4%) being the most common. Among hematological malignancies, B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL, 13.7%) and Burkitt lymphoma (7.8%) were most frequently observed. Metastatic disease was present in 14.8% of patients. Each patient experienced an average of 2.8 ± 1.8 FN episodes, totaling 985 episodes. Of these, 55.9% occurred in male patients, and 81.6% in those residing in urban areas. The majority of patients (92%) had central venous catheters, most commonly implanted ports (75.9%). Fever was present in 99.4% of admissions, with a mean body temperature of $38.2 \pm 0.5^\circ\text{C}$. The most frequent accompanying clinical finding was oral mucositis (14.4%). Severe neutropenia was identified in 86.8% of episodes. At least one pathogen was isolated in 17.6% of culture samples, and the rate of bacteremia was 13%. Gram-negative bacteria were the predominant pathogens.

In the low-risk group, fever and neutropenia resolved more quickly; however, no significant differences were observed between risk groups in terms of ICU admission or

mortality rates. ICU care was required in 2.9% of episodes, with an average stay of approximately 7 days. The overall FN-related mortality rate was 1.4%, with a higher rate observed in patients with hematological malignancies. The most common complications were typhlitis (2.1%) and septic shock. Mortality was significantly higher in patients who developed respiratory distress, altered consciousness, or septic shock.

Conclusion: FN remains a frequent and potentially life-threatening condition in pediatric oncology patients if not properly managed. This study demonstrated that the type of underlying malignancy and treatment intensity significantly influence infection risk, with gram-negative bacteria being the predominant pathogens. Early initiation of appropriate empirical broad-spectrum antibiotic therapy and timely, meticulous culture sampling are critical for successful FN management. Risk stratification enables early identification of high-risk cases, facilitating closer monitoring and timely ICU support to reduce complications. Based on these findings, adopting risk-sensitive personalized approaches and maintaining effective infection control strategies may further improve prognosis in pediatric FN management.

Key words: Bacteremia, Febrile Neutropenia, Fever, Neutropenia, Pediatric Oncology

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserleri önemli bir küresel sağlık sorunudur ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) son verilerine göre 0-19 yaş arası çocuklarda ve ergenlerde bir yıl içerisinde 400 binden fazla yeni kanser vakası tespit edilmektedir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre bir yıl içerisinde 0-19 yaş grubu çocuklarda yaklaşık 4.700 yeni kanser tanısı konulmaktadır. Çocukluk çağında ortaya çıkan kanser türleri de yetişkinliktekilerden önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu lösemiler, %70'ini ise lenfoma ve solid tümörler oluşturmaktadır. Sık görülen diğer bir tür ise %20 oranı ile merkezi sinir sistemi maligniteleridir (1-4). Yetişkinlere göre insidansı daha düşük olmasına rağmen 5 yaş üstü çocuklarda hala mortalitenin sık nedenidir ve sağkalım oranları ülkelerin gelir durumuna göre değişmektedir (2, 5). Günümüzde çocukluk çağı kanserlerinin tanı ve tedavilerindeki olumlu gelişmeler hastaların prognozunda iyileşme sağlamıştır. Ancak bu gelişmelerin yanı sıra hastaların önemli bir kısmı kemoterapilere bağlı bağışıklık baskılayıcı etkiler yaşamaya devam etmektedir. Zayıflamış bağışıklık, bu hastalarda viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara yatkınlığa sebep olabilir (6, 7). Nötropeni sistemik kemoterapi protokollerinin en yaygın, doz kısıtlayıcı ve kritik yan etkilerinden biridir (8). Febril nötropeni (FN) ise bu hastalarda ciddi enfeksiyonlara yol açabilen, uzun süre antibiyotik kullanımı gerektirebilen, erken müdahale edilmediğinde mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir klinik durum olmaya devam etmektedir (2, 9-11). Uzamış hastane yatışları, çoklu antibiyotik kullanımı, dirençli mikroorganizmaların gelişimi ve kanser tedavisinin kesintiye uğraması gibi birçok olumsuz sonucu beraberinde getirebilir (12, 13). Hem erişkin hem de pediatrik hastalarda görülebilmekle birlikte, çocuklarda etkenin belirlenemediği bakteriyel enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir (14, 15).

Bu çalışma, malignite tanılı çocuk hastalarda FN'ye ilişkin risk faktörlerini belirlemeyi, prognozun öngörülmesine ve iyileştirilmesine katkı sağlamayı, komplikasyonların tanınmasını kolaylaştırmayı ve komplikasyon gelişim oranını azaltmayı, akılcı, maliyet etkin tedavi stratejileri geliştirmeyi amaçlamaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Ateş

Ateş, hipotalamustaki termoregülatör merkezdeki ayar noktasının yükselmesi sonucu vücut sıcaklığının normal sirkadiyen dalgalanmanın üzerine çıkması olarak tanımlanır. Vücut sıcaklığı yaşa, gün içindeki ölçüm saatine, çevresel koşullara ve fiziksel aktiviteye bağlı olarak değişir. Normal vücut sıcaklığı sabahın erken saatlerde en düşük, akşam saatlerinde en yüksek olarak ölçülür. İnfantlarda normal vücut sıcaklığı 36,5°C ile 37,5°C arasında iken çocuklarda rektal sıcaklık 36,1°C ile 37,8°C arasında değişir. Gün içi değişkenlik 2 yaştan sonra ortaya çıkar, infantlarda görülmez (16, 17).

Ateş oral, aksiller, rektal ve timpanik yoldan termometre ile ölçülebilir. Kor vücut sıcaklığını göstermede oral ölçüm etkin bir yöntemdir. Ölçüm yerine bağlı olarak vücut sıcaklığı 1°C veya daha fazla değişebilir. Oral ölçümler, rektal ölçüme kıyasla yaklaşık 0,6°C, aksiller ölçümler ise 1,1°C daha düşük sonuç verir (18). Kemoterapi tedavisi sonrası mukozit gelişen hastalarda oral ateş ölçümü ağırlı olabilir. Rektal ölçüm ise mukozal travmaya bağlı kanama ve bakteriyemi riski arttırabileceği için nötropenik veya trombositopenik hastalarda önerilmez (19, 20).

Glukokortikoidlerin bakteriyel veya endojen pirojenlere bağlı ateş yanıtını baskılayabileceği bilinmektedir (21, 22).

Febril nötropenik hastalar için kılavuzlarda ortak bir ateş tanımlaması yoktur. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) bir kez oral yoldan $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ veya bir saatten uzun süren $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ateş saptanması olarak tanımlamaktadır (19). Türkiye Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu'nda ateşin aksiller yoldan bir defa $>38,0^{\circ}\text{C}$ ya da en az bir saat süre ile $>37,5^{\circ}\text{C}$ ölçülmesi olarak tanımlanır (23).

4.2. Nötropeni

Nötrofiller, vücudun özellikle bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı savunmasında temel rol oynayan lökositlerdir. İnflamasyon bölgelerine ilk göç eden hücreler olup patojenlere karşı ilk savunma hattını oluştururlar. Mikroorganizmaları fagosite eder ve onları çeşitli mekanizmalarla ortadan kaldırır; bunlar arasında patojen içeren vakuolde reaktif oksijen

türlerinin üretimi, çeşitli antimikrobiyal mediyatörler içeren nötrofil granüllerinin vakuolle füzyonu ve nötrofil ekstraselüler tuzaklarının oluşumu yer alır. Ayrıca enfeksiyona yanıt olarak endojen pirojenler salgılayıp ateş oluşumunda rol oynarlar. Ancak nötrofillerin yokluğunda, epitelyal hücreler de sitokin salgılayarak ateşe neden olabilir (24-29).

Olgun nötrofiller bölünme yeteneğine sahip değildir. Her gün kemik iliğinde yaklaşık 10^{11} nötrofil üretimi, hâlâ tam olarak anlaşılmamış, ancak oldukça hassas şekilde düzenlenen bir sürecin ürünüdür. Bu hücrelerin %60-70'i kemik iliğindeki depo havuzunda bulunurken yalnızca %2-5'i periferik dolaşımda yer alır. Kemik iliğinde hematopoetik kök hücreden gelişen nötrofiller, granülopoez süreci ile olgunlaşırlar. Bu olgunlaşma süreci, çekirdek şeklinin değişimi ve sitoplazmik granüllerin birikimi ile karakterizedir. Bu süreçte hematopoetik kök hücreler bir dizi reaksiyonla granülosit monosit progenitör (GMP) hücreye farklılaşır. GMP'ler, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kontrolü altında nötrofil üretimine yönelerek miyeloblastlara dönüşürler. Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve G-CSF gibi büyüme faktörleri hücre bölünmesini uyarmanın yanı sıra nötrofilin fonksiyonel bileşenlerinin biyosentezini düzenleyen transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu da aktive eder. Miyeloblastlar; promiyelosit, miyelosit, metamiyelosit, band hücresi aşamalarından geçerek olgun nötrofiller haline gelir. Miyelosit aşamasından sonra hücreler bölünmez. Vücutta bulunan nötrofillerin yaklaşık %95'i metamiyelosit ve sonrasındaki olgun hücreleri içerir. Kemik iliğinde band hücreler ve olgun nötrofiller, granülositer serinin %50'sini oluşturur. Olgun nötrofiller dolaşımda 3-12 saat kaldıktan sonra dokulara geçer ve dokuda 2-3 gün yaşar. Nötrofillerin ortalama yaşam süreleri ise 7-10 gündür. Dokulardaki ömürlerinin sonunda genellikle makrofajlar tarafından fagosite edilerek temizlenirler (27, 30-32).

Nötropeni, segmentli ve band formundaki nötrofillerin periferik kandaki sayısının, yaş ve etnik gruba göre belirlenen normal sınırın altında olmasıdır. Temel olarak kemik iliğinden üretimin azalması, sekestrasyon ve yıkımın artması ile nötropeni meydana gelebilir. Patofizyolojide bir veya daha fazla faktör rol alabilir. Çocukluk çağında total lökosit ve mutlak nötrofil sayısının (MNS) normal değerleri yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Doğumdan sonraki 12. saatte lökosit ve nötrofil sayısı en yüksek seviyededir ve sonrasında düşer. Yaşamın ilk haftasında nötrofiller lenfositlere göre daha baskın iken 4-7. günden sonra lenfositler daha ön plandadır. Ancak 6 yaştan sonra yine nötrofil sayısı lenfosit sayısından yüksek olarak izlenir. MNS'nin hesaplanması için total lökosit sayısının segmentli nötrofiller ve matürasyonun bir önceki basamağı olan band form sayısının yüzdelerinin toplamıyla çarpılması formülü kullanılır. Metamiyelosit ve daha erken miyeloid öncüller bu formüle dahil edilmez. [MNS=

Total Lökosit Sayısı x (%Nötrofil+ %Band)]. MNS'nin 2 hafta-1 yaş arasındaki çocuklardaki alt sınırı $1000/\text{mm}^3$ ve >1 yaş çocuklarda ise $1500/\text{mm}^3$ olarak kabul edilir (19, 27, 33). Nötropenin şiddeti ve süresi çeşitli bakteriyel enfeksiyon tiplerinin gelişme olasılığıyla ilişkilidir (19, 33).

4.3. Febril Nötropeni

Febril nötropeni; pediatrik kanser hastalarında kemoterapiye bağlı olarak gelişebilen, morbidite ve mortalitesi yüksek akut bir klinik tablodur. FN, çeşitli ulusal ve uluslararası kılavuzlarda farklı biçimlerde tanımlanmakla birlikte, temel olarak nötropeni varlığında ateşin eşlik etmesi ile karakterizedir. IDSA Klinik Uygulama Kılavuzu'na göre MNS $<500/\text{mm}^3$ ya da 48 saatte $<500/\text{mm}^3$ olması beklenen hastalarda bir kez oral yoldan $\geq 38,3^\circ\text{C}$ veya bir saatten uzun süren $\geq 38,0^\circ\text{C}$ ateş saptanması olarak tanımlamaktadır (19).

Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) ise FN'yi MNS $<500/\text{mm}^3$ ve $\geq 38,0^\circ\text{C}$ ateş saptanması olarak tanımlamıştır (34).

Türkiye Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzuna göre MNS $<500/\text{mm}^3$ ya da 48 saatte $<500/\text{mm}^3$ olması beklenen hastalarda ateşin aksiller yoldan bir defa $>38,0^\circ\text{C}$ ya da en az bir saat süre ile $>37,5^\circ\text{C}$ ölçülmesi olarak tanımlanmıştır (23).

4.3.1. Epidemiyoloji

Pediatrik kanser vakaları, tüm kanser tanıları arasında %1 gibi küçük bir grubu oluştursa da çocukluk dönemindeki ölüm nedenleri arasında önemli bir yere sahiptir. Özellikle gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağında hastalığa bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir (35). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) son verilerine göre 0-19 yaş arası çocuklarda ve ergenlerde bir yıl içerisinde 400 binden fazla yeni kanser vakası tespit edilmektedir (1). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Pediatrik Hematoloji Derneği'nin ulusal kanser kayıt verilerine göre 2002-2023 yılları arasında ülkemizde 50.887 pediatrik kanser vakası kaydedilmiştir ve bu da yaklaşık yıllık 2400 yeni olguya karşılık gelmektedir (36). Ülkemizde ise son yayınlanan Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre bir yıl içerisinde 0-19 yaş grubu çocuklarda yaklaşık 4.700 yeni kanser tanısı konulmaktadır (3). Bu veriler ışığında Türkiye'deki çocukluk çağı kanser insidansının gelişmiş ülkelerle benzerlik gösterdiği söylenebilir. Çocukluk çağının en sık görülen malignitesi lösemiler iken bunu merkezi sinir sistemi tümörleri ve lenfomalar izlemektedir (36, 37).

Dünya genelinde çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranları ülkelerin sosyoekonomik düzeylerine göre farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde beş yıllık sağkalım oranı %80'lere ulaşırken, düşük ve orta gelirli ülkelerde bu oran %30'un altına düşebilmektedir (38). Türkiye ise sağkalım oranları açısından küresel olarak üst-orta grupta yer almaktadır. Ulusal pediatrik kanser kayıtlarına göre 5 yıllık sağkalım oranı %71,1 olarak bildirilmiştir (36). Günümüzde çocukluk çağı kanserlerinin tanı ve tedavilerindeki olumlu gelişmeler hastaların prognozunda önemli ölçüde iyileşme sağlamıştır. Ancak bu gelişmelerin yanı sıra hastaların önemli bir kısmı kemoterapilere bağlı bağışıklık baskılayıcı etkiler yaşamaya devam etmektedir.

Febril nütropeni hakkında ilk tanımlamalar 1950'lerde kemoterapinin yaygınlaşması ile birlikte hastalarda sıkça görülmeye başlanan enfeksiyonlar ile ortaya çıktı. 1966 yılında Bodey ve arkadaşları, nütrofil sayısı ile enfeksiyon riski arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (39). O dönemde gelişen FN ataklarında tedavi imkanlarının kısıtlılığı nedeni ile mortalite oranı %90'ın üzerindeydi (40). 1970'lerden itibaren hem gram-negatif bakterilerin önemli bir ölüm nedeni olduğu belirlendi hem de geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması ile mortalitede hızlı bir düşüş görüldü. 1980'li yıllarda ise FN ataklarının hastane yatışı ve ampirik antibiyotik tedavisi gerektiren bir acil durum olduğu kabul edilmiş ve risk temelli sınıflama sistemleri geliştirilmeye başlanmıştır. 1982 yılında Pizzo ve arkadaşlarının yaptığı 1001 FN atağının değerlendirildiği çalışmada FN'nin seyri ve etiyolojisi kapsamlı bir biçimde ortaya konularak sonraki kılavuzlara yön verilmiştir (41). 1990'lardan itibaren ise G-CSF gibi büyüme faktörlerinin kullanılması bir dönem noktası olmuş, aynı dönemde antibiyotik profilaksisi ve santral venöz kateter kullanımının artışıyla gram-pozitif bakteriler FN etkenleri arasında daha sık görülmeye başlanmıştır (40). 2000'li yıllarda ise Çok Uluslu Kanser Destekleyici Bakım Derneği (MASCC) Risk İndeksi ve farklı risk sınıflamaları yayınlandı (42).

Pediatrik onkoloji hastalarında FN'nin insidansı, uygulanan tedavi rejiminin yoğunluğu ve altta yatan malignite türüne göre değişkenlik göstermektedir. Genel olarak kanser tedavisi gören çocukların yaklaşık üçte birinde tedavi sırasındaki nütropenik dönemlerde en az bir FN atağı meydana gelmektedir (43). Castagnola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kanser tedavisi alan ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulanan çocukların nütropenik ataklarının yaklaşık üçte birinde ateş gözlenmiş; nütropeninin her 30 günü için 0,76 FN atağı tespit edilmiştir (8). Amerikan Birleşik Devletleri'nde 2007-2014 yılları arasında yürütülen bir çalışmada ise pediatrik kanser hastalarında FN ile hastaneye yatış oranı 100.000 çocukta 13 ila 18 arasında saptanmış ve zaman içinde artış eğilimi göstermiştir (44).

Çocukluk çağında FN epizotları erken ve etkili tedavi verilmezse mortalite ile sonuçlanabilen kritik tablolardır. Çocukluk çağı kanser tedavisinin en sık karşılaşılan komplikasyonudur ve tedavi edilmeyen FN'nin ölüm oranı %2 ile %21 arasındadır (24). FN ile ilişkili mortalite ve sağ kalım oranları incelendiğinde uluslararası literatürde değişik merkezlerden bildirilen FN mortalite oranları %0,5 ile %6,6 arasında değişmektedir (45-49). Bu çalışmalar günümüzde çoğu merkezde FN atağı sonrası sağkalımın %95'in üzerinde olduğunu göstermektedir.

4.3.2. Patofizyoloji ve Etiyoloji

Malignite ile izlenen hastalarda enfeksiyona duyarlılık ve FN'nin patofizyolojisi multifaktöriyeldir. FN gelişimini etkileyen risk faktörleri temel olarak hastalıkla ilişkili faktörler, hasta ile ilişkili faktörler ve tedavi süreci ile ilişkili faktörler olarak sınıflandırılabilir (50). FN ataklarının patofizyolojinde yer alan faktörlere Tablo 4.1'de yer verilmiştir.

Tablo 4.1. FN patofizyolojisinde yer alan faktörler

Hastalık İlişkili Faktörler	Hasta İlişkili Faktörler	Tedavi İlişkili Faktörler
• Malignitenin tipi • Malignitenin evresi • Kemik iliği tutulumu • Metastaz varlığı ve yaygınlığı • Dalak disfonksiyonu	• Yaş • Malnütrisyon • Mukoza hasarı • Önceden geçirilmiş FN atağı ve enfeksiyonlar • Kolonizasyon • Eşlik eden hastalıklar	• Kemoterapi rejimi ve yoğunluğu • Steroid kullanımı • Antibiyotik profilaksisi ve direnç • Kateter kullanımı • Radyoterapi • Hemotopoetik kök hücre nakli

Hastalığa bağlı faktörler arasında kemik iliği tutulumu, malignitenin tipi, evresi, metastaz varlığı ve yaygınlığı, splenektomi veya fonksiyonel aspleni gibi dalak fonksiyon bozuklukları yer almaktadır. Kemik iliğinin doğrudan invazyonu ve sitotoksik ilaçların kullanımı ile ortaya çıkabilen edinsel kemik iliği yetmezliği pansitopeniye neden olabilir. Anemi ve trombositopeni transfüzyonlar ile düzeltilebilirken, nötropeni hastalar için önemli bir tehlike oluşturur. Altta yatan malignite de nötrofillerin enfeksiyon bölgesine kemotaksisini ve fagositoz yeteneğini bozabilir (24, 39, 51). Humoral bağışıklık sistemi de hastalıktan ve tedavisinden etkilenir. IgG ve IgM başta olmak üzere hastaların çoğunda immünoglobulin eksikliği de görülebilir (52)

Farklı çocukluk çağı malignitelerinde FN ataklarının sıklığı, malignitenin biyolojik davranışı ve tedavi protokollerine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hematolojik malignitelerde,

özellikle de lösemilerde uygulanan yoğun kemoterapi nedeniyle FN daha sık görülürken, solid tümörlü hastalarda oranlar değişkenlik gösterir. Klinik deneyimler ve çalışmalar, ileri evre ve metastatik hastalığın daha yoğun kemoterapi protokollerini gerektirmesi nedeniyle FN riskini arttırdığını göstermektedir. Örneğin yüksek risk nöroblastom tanısı ile izlenen hastaların %75'inin indüksiyon kemoterapisi sırasında en az bir kez FN atağı nedeniyle hastaneye yatırıldığı ve yoğun tedavi alan bu grupta her bir tedavi siklusunun yarısında FN atağı ya da enfeksiyon nedeni ile yeniden hastaneye yatış gerektiği gösterilmiştir (53). Kemik ve yumuşak doku sarkomları incelendiğinde ise kemoterapi sürecinde osteosarkomda bu oran %37, Ewing sarkom tanılı hastalarda ise %17-26 olarak raporlanmıştır (54). Splenektomi ve fonksiyonel aspleni durumunda gelişen FN atakları özel bir risk grubudur. Geçmişte Hodgkin lenfoma gibi bazı çocukluk çağı kanserlerinde evreleme amaçlı splenektomi uygulanmıştır. Dalak yokluğunun kendisi nötropeniye tetiklemese bile nötropenik dönemde meydana gelen enfeksiyonların sıklığını, tipini ve ciddiyetini değiştirebilir, özellikle de kapsüllü bakteri enfeksiyonlarının sıklığını arttırabilir (55-58).

Hastaya bağlı risk faktörleri arasında yaş, malnütrisyon, mukoza hasarı, önceden geçirilmiş enfeksiyonlar, kolonizasyon ve eşlik eden hastalıklar yer alır. Pediatrik hastalarda yaş, FN ataklarının riskini ve prognozunu etkileyebilen önemli bir faktördür. Özellikle küçük yaş grubundaki hastaların immün sistemleri tam gelişmemiş olması ve enfeksiyonları lokalize etme kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle atak sırasında ciddi enfeksiyon geliştirmeye daha yatkın oldukları düşünülmektedir. Akut lösemi tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 1-10 yaş arasındaki hastaların, 10 yaşından büyük hastalara göre nötropeni süresi daha uzun saptanmıştır (59). Yetersiz beslenme, ciddi enfeksiyon komplikasyonları için kritik bir risk olarak kabul edilmektedir (60). Düşük başlangıç vücut kitle indeksi ve tedavi kürleri sırasındaki belirgin kilo kaybı, daha düşük sağ kalım ve bakteriyel ile fungal enfeksiyonlarla ilişkili güçlü prognostik göstergelerdir (61). Gastrointestinal, ürogenital ve solunum yollarındaki mukozal bariyerler, çeşitli patojenlere karşı konak savunmasının ilk hattını oluşturur. Sitotoksik tedavi ve radyoterapi ile meydana gelen mukozal bariyer hasarı mukozit olarak adlandırılır ve kan dolaşımı enfeksiyonları riskini artıran bir diğer önemli faktördür. Mukozal bariyerlerin hasarı, kolonize olan patojenlerin kan dolaşımına girmesine sebep olur. Eşlik eden nötropeni, düşük bakteri yükü durumunda bile enfeksiyonların hızla gelişmesine sebep olabilir (62, 63). Önceden bir veya daha fazla FN atağı öyküsü bulunan hastaların, sonraki nötropenik ateş dönemlerinde ciddi enfeksiyon geliştirme ihtimalinin yaklaşık 2,5 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (64). Çoklu ilaca dirençli bakterilerle kolonizasyon, nötropenik hastalarda invaziv enfeksiyonların ortaya çıkma ihtimalini yükseltir. Örneğin, bir çalışmada *Pseudomonas aeruginosa* ile kolonize

pediatrik hastaların %50'sinde FN sırasında *P. aeruginosa* bakteriyemisi gelişirken, kolonize olmayan benzer hastalarda bu oran yalnızca %7,5 olarak bulunmuştur (65). Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) kolonizasyonunun incelendiği bir çalışmada, kolonize hastalarda enfeksiyon gelişme riski kolonize olmayanlara kıyasla 38 kat daha yüksek saptanmıştır (66). Ayrıca altta yatan kardiyak, pulmoner ya da hepatik yetmezlik, diabetes mellitus gibi komorbiditelerin varlığı da FN ataklarının sıklığı ve prognozunu etkileyebilir (24).

Tedaviye ilişkin risk faktörleri arasında yoğun kemoterapi rejimleri, steroid kullanımı, uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kateter kullanımı, radyoterapi ve HKHN yer alır. Yoğun kemoterapi rejimleri uzun süreli ve derin nötropeni ataklarına sebep olabilir. Castagnola ve arkadaşlarının retrospektif bir çalışmasında, birincil ateşli ataklarla birlikte nötropenik dönemlerin en yüksek oranlarının otolog HKHN'den sonra, akut lösemi veya Non-Hodgkin lenfoma için verilen agresif tedaviden ve allojenik HKHN'den sonra gözlemlendiğini bildirilmiştir. Buna karşılık en düşük oran (%9) akut lösemi için uygulanan idame kemoterapisi sırasında kaydedilmiştir (8).

Pediatrik malignite hastalarında santral venöz erişim ihtiyacı hayati öneme sahiptir. Kemoterapi, sıvı tedavileri, immunoterapi, parenteral beslenme ve kan ürünleri transfüzyonu gibi tedaviler için güvenilir damar yolu gereklidir. Tekrarlayan periferik damar girişimleri damar bütünlüğünü bozabilir ve çocuklar için travmatik olabilir. Bu nedenle santral kateterler, çocuk onkoloji hastalarının tedavisinde standart bir araç haline gelmiştir. Ancak kateter kullanımının enfeksiyon, tromboz, kataterin yerinden çıkması gibi komplikasyonları mevcuttur (67, 68) Üç ana kateter tipi (tünelsiz, tünelli, port) pediatrik onkoloji hastalarında sık kullanılmaktadır ve seçimi; tedavinin süresi, kullanım amacı, hasta yaşı ve klinik duruma göre yapılır. Tünelsiz kateterler, doğrudan santral vene giriş yapılarak yerleştirilen geçici kateterlerdir, genellikle kısa süreli tedaviler için kullanılır. Tünelli santral venöz kateterler, genellikle uzun süreli tedaviler için kullanılır. Örnek olarak *Hickman*, *Broviac* ve *Groshong* kateterleri verilebilir. Dış ortamla teması olması ve günlük bakım gerektirmesi nedeniyle implante port kateterlere göre enfeksiyon riski daha yüksektir. Port kateterler, tamamen cilt altına yerleştirilen bir rezervuar (port) ve merkezi venöz kateterden oluşan sistemlerdir. Uzun süreli ve aralıklı tedaviler için uygundur. Tamamen cilt altında olması ve günlük bakım ihtiyacının olmaması nedeniyle enfeksiyon riski en düşük kateter tipidir. Ancak her uygulamadan önce iğne girişimi yapılması gerekmesi, sürekli infüzyona uygun olmaması gibi dezavantajları mevcuttur. Pediatrik onkoloji hastalarında kullanılan kateter tipleri ve özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Neville ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada port cihazları ile

tünelli kateterler karşılaştırılmış ve port kateterlerin enfeksiyöz ve mekanik komplikasyon riskini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Hastalarda bulunan kateterler, deri kommensal bakterileri tarafından kolonize olabilir. Ayrıca uygun olmayan katater bakımı, gram-negatif patojenler ve polimikrobiyal enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (24, 69, 70).

Tablo 4.2. Pediatrik onkoloji hastalarında kullanılan kateter tipleri ve özellikleri

Kateter Tipi	Yerleştirme Yöntemi	Kullanım Süresi	Avantajlar	Dezavantajlar
Tünelsiz Santral Venöz Kateter (SVK)	Doğrudan santral vene (juguler, subklaviyen, femoral) yerleştirilir	Kısa (Günler-Haftalar)	Hızlı yerleştirme, acil durumlarda kullanım	Yüksek enfeksiyon riski, kısa süreli kullanım
Tünelli Santral Venöz Kateter (Hickman, Broviac, Groshong)	Santral vene yerleştirilir, cilt altından tünel oluşturularak dışarı çıkar	Uzun (Aylar-Yıllar)	Sürekli damar yolu ihtiyacını karşılar, çoklu lümen seçeneği, uzun süreli kullanım	Artmış enfeksiyon riski, düzenli bakım ihtiyacı
İmplant Edilebilir Port Kateter (Port-a-Cath, Mediport)	Cilt altına port yerleştirilir ve santral vene bağlanır	Uzun (Aylar-Yıllar)	Tamamen cilt altında, düşük enfeksiyon riski, uzun süreli kullanım	Her erişimde iğne kullanımı gerekir, cerrahi girişim gerektirir

Kemoterapiye bağlı nötropeni olan hastalarda enfeksiyon oranı %10-40 arasında değişmektedir. Atakların %53-79’unda ateş odağının bulunamadığı ve enfeksiyonların sadece %15-38’inde mikrobiyolojik olarak doğrulandığı bildirilmiştir. Enfeksiyon odaklarının saptanabildiği durumlarda ise etken spektrumu oldukça geniştir ve hastanın primer hastalığı, kemoterapi rejimi, tedavinin fazı, profilaksi kullanımı ve bulunulan coğrafi konum gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Febril nötropenide etkin bir ampirik tedavi başlamak için olası patojenleri ve bunların dağılımını iyi anlamak gerekir. Örneğin akut myeloid lösemi (AML) tanılı hastalarda bakteriyel enfeksiyonların insidansı, akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı hastalara göre daha yüksektir. Bakteriyel enfeksiyonların insidansı indüksiyon tedavisi fazında konsolidasyon fazına göre daha yüksektir. Enfeksiyon bölgeleri arasında gastrointestinal sistem, üst ve alt solunum yolları, idrar yolu, cilt ve yumuşak dokular yer alır. Başta bakteriler olmak üzere virüsler ve fungal etkenler FN epizotlarında rol alırlar (10, 71-77).

Atakların yaklaşık %70’inde bakteriler etiyolojik ajan olarak rol oynamakta olup en sık izole edilen mikroorganizmalar gram-pozitif koklar ve gram-negatif basillerdir. Profilaktik

antibiyotik kullanımı, gram-negatif bakteriyel floranın baskılanmasına yol açarken; santral venöz kateter kullanımının yaygınlaşması gram-pozitif mikroorganizmaların sıklığında artışa neden olmuştur. Tüm bu değişimlere rağmen, gram-negatif etkenler endotoksin üretimi ve diğer virülans faktörleri nedeniyle ciddi enfeksiyon kaynağı olmaya devam etmektedir (24, 78). Bu nedenle febril nütropenik atakların yönetiminde hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterileri hedef alan geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı kritik öneme sahiptir. En yaygın izole edilen gram-pozitif patojenler arasında koagülaz negatif stafilokok (KNS), viridans streptokoklar ve *Staphylococcus aureus* yer almaktadır. Bakteriyemi saptanan hastaların yaklaşık üçte birinde aerobik gram-negatif basiller izole edilmektedir. En sık izole edilen gram-negatif bakteriler *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.'dir. Fırsatçı patojenler arasında ise *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* ve *Enterobacter* spp. türleri dikkat çekmektedir (10, 24, 79, 80).

Genel pediatri pratiğinde yaygın olarak karşılaşılan toplum kaynaklı viral patojenler, nütropenik çocuklarda da sıklıkla izlenmektedir (81, 82). Viral etiyolojinin sıklığı literatürde kanser tanılı nütropenik hastalarda %8 ile %76 arasında değişen geniş bir aralıkta rapor edilmiştir. En sık tespit edilen viral etkenler arasında rinovirüs, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), influenza, adenovirüs ve mevsimsel koronavirüs yer almaktadır. Sadece viral patojen tespit edilen hastalarda antibiyotik tedavisinin erken kesilmesi düşünülebilir ancak bu konuda literatürde kesin bilgi bulunmamaktadır. Bağışıklık sistemi sağlam bireylere kıyasla, nütropenik çocuklarda viral enfeksiyonlar daha hızlı alt solunum yollarına ilerleyerek ciddi pnömonilere neden olabilmektedir (24, 83, 84). Ayrıca Herpesviridae ailesinin üyeleri olan Herpes simpleks virüs 1 (HSV-1), Herpes simpleks virüs 2 (HSV-2), Varicella-zoster virüs (VZV), Epstein-Barr Virüsü (EBV), Sitomegalovirüs (CMV) türlerinin oluşturduğu latent enfeksiyonlar bağışıklığı baskılanmış bu çocuklarda reaktif olabilir. HSV 1 ve 2 ensefalit riskini artırırken, VZV ise kalıcı viremi, pulmoner hastalık veya karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Bu etkenler klinik olarak nadiren izole edilse de söz konusu olgularda antiviral profilaksinin ciddi semptomları önlemede etkili olabileceği bildirilmektedir. (24, 85).

Fungal enfeksiyonlar, özellikle derin ve uzun süreli nütropenisi olan hastalarda görülen FN'nin en ciddi komplikasyonlarından birini oluşturmaktadır. İnvaziv fungal enfeksiyon insidansı %2,1 ile %11,2 arasında değişmekte olup pediatrik hastalarda mortalite oranı %40'a kadar ulaşabilmektedir. Bu oran hematolojik malignitesi olan, yoğun kemoterapi uygulanan ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanıldığı hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Hastalarda en sık izole edilen patojenler *Candida* ve *Aspergillus* türleridir. *Candida* spp., hasarlı

bağırsak mukozasından translokasyon yoluyla kan dolaşıma geçebilir ve en sık izole edilen tür *Candida albicans*'tır. *Aspergillus* spp. ise genellikle çevresel kaynaklı olup toprakta ve havada bulunan sporların inhalasyonu sonucunda nötrojenik hastalarda invaziv pulmoner aspergilloze yol açabilir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan antifungal profilaksinin ortaya çıkmasıyla birlikte küf enfeksiyonlarının miktarı artmaktadır. *Aspergillus fumigatus* en sık rastlanan tür olup sinüsler, akciğerler ve nadiren santral sinir sistemi veya diğer organlarda invaziv hastalık yapabilir. *Phycomycetes* ve *Cryptococcus*, *Fusarium* ise daha nadir izole edilen fungal etkenlerdir (8, 24, 86).

Ataklarda nadir de olsa sık etkenler dışında bazı diğer patojenler de enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkabilir. Bunlar arasında en dikkat çekenlerden biri tüberküloz etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis* 'tir. Özellikle ülkemiz gibi tüberkülozun sık görüldüğü bölgelerde, kemoterapi alan çocuklarda latent tüberküloz enfeksiyonunun aktive olma ihtimali unutulmamalıdır. *Pneumocystis jirovecii* ise hücrel immünitesi baskılanmış çocuklarda ortaya çıkan, pnömoniye sebep olan önemli bir fırsatçı mantar enfeksiyonudur. Geçmişte profilaksi uygulanmadığı dönemlerde lösemili çocukların %15–20'sinde *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) geliştiği ve PCP'nin çocukluk çağı lösemilerinde en sık ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (87). Ancak günümüzde Trimetoprim-Sulfametoksazol (TMP-SMX) profilaksisinin standart bakımın bir parçası haline gelmesiyle PCP insidansı dramatik şekilde azalmıştır, profilaksi alan pediatrik hastalarda PCP gelişme oranı %1'in altına düşmüştür (88). Ayrıca *Legionella* spp., *Listeria monocytogenes* ve atipik mikobakteriler gibi fırsatçı enfeksiyonlar da nadiren febril nötrojenik hastalarda enfeksiyon gelişimine neden olabilmektedir (88). Febril nötrojeni ile izlenen hastalarda yaygın görülen mikororganizmalara Tablo 4.3'de yer verilmiştir.

Tablo 4.3. Febril nötropenide yaygın görülen mikroorganizmalar

Etken Grubu	Etken Adı
Gram-pozitif Bakteriler	• <i>Staphylococcus epidermidis</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • Viridans streptokoklar • <i>Enterococcus</i> spp.
Gram-negatif Bakteriler	• Enterobakteriaceae (<i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.), • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Acinetobacter</i> spp. • <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Anaerop Bakteriler	• <i>Clostridioides difficile</i> (eski adıyla <i>Clostridium difficile</i>) • <i>Bacteroides</i> sp. • <i>Cutibacterium acnes</i>
Virüsler	• Herpes simpleks virüs 1 • Herpes simpleks virüs 2 • Varicella-zoster virüs • Epstein-Barr virüs • Sitomegalovirüs • Rinovirüs • Respiratuvar sinsityal virüs • Influenza • Parainfluenza • Adenovirüs • Mevsimsel koronavirüs
Mantarlar	• <i>Candida</i> spp. • <i>Aspergillus</i> spp. • <i>Zygomycetes</i> • <i>Cryptococcus</i> spp. • <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Diğer Etkenler	• <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • Atipik mikobakteriler • <i>Toxoplasma gondii</i> • <i>Cryptosporidium</i> spp. • <i>Strongyloides stercoralis</i> • <i>Legionella</i> spp. • <i>Listeria monocytogenes</i>

4.3.3. Klinik ve Fizik Değerlendirme

Febril nötropeni, acil tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur. Hastaların yönetiminde hızlı ve ayrıntılı değerlendirmeye göre ampirik antimikrobiyal tedavinin mümkün olan en kısa sürede uygulanabilmesi ve diğer destekleyici tedavilerin başlanması sağkalım açısından kritiktir.

İlk değerlendirme kapsamında ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Öksürük, burun akıntısı, baş ağrısı veya idrar semptomları gibi olası bir enfeksiyon kaynağını düşündüren lokalize edici semptomlar sorgulanmalıdır. Diabetes mellitus, akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği gibi altta yatan komorbiditeler değerlendirilmelidir. Hastanın son kemoterapi ve/veya radyoterapi tarihleri, aldığı tedavi protokolleri, mevcut antimikrobiyal profilaksi kullanımı, enfeksiyöz

temas öyküsü ve geçirilmiş enfeksiyonlar ayrıntılı biçimde sorgulanmalıdır. Ayrıca kan ürünü transfüzyonu gibi enfeksiyona dışı olası ateş nedenleri de göz önünde bulundurulmalıdır (12, 19, 89).

Fizik muayenede hastaların vital bulgular (vücut ısısı, solunum sayısı, kan basıncı, kalp hızı) değerlendirilmeli, hipotansiyon ve taşikardiye özellikle dikkat edilmelidir. Geniş nabız basıncı, ateşin derecesiyle orantısız taşikardi, erken septik şokun bir işareti olabilir. Kapiller geri dolumda uzama, bozulmuş dolaşımın bir göstergesi olabilir. Oral ve anal mukozlar, kateter bölgeleri ve invaziv girişim alanları dikkatle incelenmelidir. Sinüs muayenesi özellikle fungal enfeksiyon gelişiminin tespiti açısından mutlaka rutin muayeneye dahil edilmelidir. Akciğerler özellikle alt solunum yolu enfeksiyonu belirtileri için değerlendirilmelidir. Perianal ve labial bölgeler değerlendirilmeli fakat rektal tuşe ile muayeneden kaçınılmalıdır (12).

Nötropenik enterokolit, diğer adıyla tifilit, özellikle hematolojik maligniteli hastalarda sitotoksik kemoterapiye bağlı bağırsak mukozası bütünlüğünün bozulması sonucu gelişebilen, yaşamı tehdit edebilen nekrotizan bir enterokolit tablosudur ve bazen tek bulgusu ateş olabilir. Ateşe eşlik eden sağ alt kadranda ağrısı bu tanıyı akla getirmelidir. Karında distansiyon, kramp tarzında ağrı, hassasiyet, bulantı, kusma ve sulu ya da kanlı ishal gibi semptomlarla da başvurabilir. Tanıda spesifik olmamakla birlikte direkt batın grafisi, abdominal ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir (90-92).

Nötropenik çocuklarda inflamasyonun klinik belirtileri belirsiz olabilir. Ateş, nötropenik hastada genellikle gizli enfeksiyonun tek belirtisidir. Bununla birlikte, enfekte bazı hastalarda ateş bulunmayabilir; hipotermi, hipotansiyon, halsizlik veya bilinç bulanıklığı görülebilir. Bu yüzden günlük olarak detaylı fizik muayene tekrarlanmalıdır (10, 93).

4.3.4. Laboratuvar Değerlendirmesi

FN tanılı hastalarda ilk değerlendirme şunları içermelidir (12):

1. **Tam Kan Sayımı:** Lökosit düzeylerini, özellikle nötrofil sayısını değerlendirerek nötropenin derecesi belirlenir. Ateşli enfeksiyonların potansiyel nedenlerini saptamada yardımcı olabilir.

2. **Biyokimya-Elektrolitler, Böbrek ve Karaciğer Fonksiyon Testleri:** Organ disfonksiyonları ve enfeksiyon kaynaklı komplikasyonların tespitinde kullanılır.

3. Kan ve Kateter Kùltürleri: Periferik venöz örneklerin yanı sıra santral kateter varlığında her lümeninden ayrı örnek alınmalıdır. Böylece etken mikroorganizmanın saptanması ve uygun antimikrobiyal tedavinin belirlenmesi sağlanır. Hem periferik kan hem de kateterden kùltür almak, gerçek bakteriyemiği kateterle ilişkili enfeksiyondan ayırt etmeye ve kateterin çıkarılmasıyla ilgili kararları yönlendirmeye yardımcı olur (94). Kateter kùltürleri alınırken her bir lümeninden örnek alınmalıdır (12, 95). Gözlemsel çalışmalarda, çok sayıda kateter lümeninden alınan pozitif kùltürlerin yaklaşık %30-40'ında sadece bir lümeninden pozitiflik saptanmıştır (96, 97). Antibiyotik tedavisi öncesinde kùltürlerin alınabilmesi ve tedavide gecikme olmaması için mümkünse ateşli nütropenik hastanın anamnez alımı ve fizik muayenesi ile eş zamanlı kan kùltürleri alınmaya başlanmalıdır (98, 99). Avusturalya'da yapılan bir çalışmada antibiyotik öncesi ve sonrası alınan kan kùltürü örneklerinin verimi incelendi. Tedavi başladıktan sonra alınan kan kùltürlerinin tanısal verimi %4,4 iken antibiyoterapi başlanmadan önce alınan kan kùltürlerinin tanısal verimi %12,3 olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (100).

4. İdrar Tetkiki ve Kùltürü: Temiz, orta akım örneğin alınabildiği hastalarda idrar tetkiki ve kùltürü alınabilir. Özellikle nütropenik hastalarda örnek alımı için idrar kateterizasyonu yapılmaması ve idrar örneği almak için ampirik antibiyoterapinin geciktirilmemesi önerilmektedir (12). Pediatrik FN'de idrar yolu enfeksiyonlarının sıklığını belirlemek için yapılan bir çalışmada, pozitif idrar kùltürü olan tüm hastalar asemptomatikti, bu da idrar kùltürünün semptomu olan hastalarla sınırlandırılmasının yeterli olmadığı sonucunu güçlendirdi (101). Ancak ampirik tedavi rejimlerinin tanımlanmamış idrar yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek için yeterli olabileceği düşünülmektedir (12).

5. Şüpheli Lokal Enfeksiyonlardan Örnekleme: Cilt, orofaringeal bölge ve kateter giriş yerlerinden alınan örneklerde gram boyama ve kùltür yapılmalı, lokal enfeksiyon varlığını değerlendirilmelidir.

6. Akut Faz Reaktanları ve Biyobelirteçler: Tanısal biyobelirteçler sepsisin varlığını belirlemek ve bakteriyel, viral, fungal veya diğer etiyolojik patojen kaynaklı enfeksiyonları ayırt etmek için kullanılır (102-104). Günümüzde birçok biyobelirteç kullanımdadır ancak bu belirteçlerin enfeksiyona yönelik özgüllük ve duyarlılıkları tedavi ve prognozu belirlemede kısıtlıdır. Tek bir biyobelirtecine pediatrik popülasyonda sepsisi doğru bir şekilde teşhis edebileceği veya şiddetini değerlendirebileceği düşünülmemektedir (105). En sık kullanılan biyobelirteçler, C-reaktif protein (CRP) ve Prokalsitonin (PCT)'dir. Ancak bu biyobelirteçler

diğer enflamatuvar olaylar ile sepsisi yeteri kadar ayıramamakta ve prognozu belirlemede sınırlı bir değer taşımaktadır (106). Bu enflamasyon belirteçleri çeşitli çalışmalarda risk sınıflamasında da kullanılmıştır (107, 108).

Rutin olarak önerilmeyen ancak dikkate alınması gereken bazı tetkikler vardır. Kanaması olan hastalarda koagülasyon tetkikleri alınabilir. Akciğer grafisi rutin olarak önerilmez ancak solunum yetmezliği, pulmoner enfeksiyon belirtileri veya oskültasyonda anormallik saptanan hastalarda çekilmelidir. Fizik muayene bulgularına göre batın USG, paranazal sinüs, batın, akciğer veya pelvik BT gibi görüntüleme tetkiklerinden tanıda faydalanılabilir. Özofajiti olan hastalarda, viral ve fungal etkenleri saptamak için endoskopik girişim ile kültür ve biyopsi alınması planlanabilir. Diyaresi olan hastalarda *Clostridioides difficile* (eski adıyla *Clostridium difficile*) ve diğer patojenlerin tanısı için dışkı örneği alınarak gaita kültürü ve ilgili moleküler testlerin yapılması önerilmektedir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu düşündürür bulguları olan hastalarda kafa içi basıncı artırabilecek kitle lezyonları veya hemorajik inme gibi durumlar BT ile dışlanmalı ve gerekli durumlarda beyin omurilik sıvısı örneği lomber ponksiyon ile alınarak hücre sayımı, mikrobiyolojik kültür ve diğer tanısal testler değerlendirilmelidir (12, 109).

4.3.5. Risk Sınıflaması

Her FN atağı gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı riski taşımamaktadır. Bu nedenle hastaların prognozunun daha sağlıklı öngörülebilmesi amacıyla risk sınıflandırma modellerinin geliştirilmesi son yıllarda önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Ayrıca FN, geleneksel olarak hastanede tedavi edilen bir hastalık olmasına rağmen stabil olan hastaların erken taburculuğu, ev tabanlı tedavilerinin planlanması ihtiyacı da risk modellerinin geliştirilmesinde katkı sağlamıştır. Sonuç olarak risk sınıflandırma stratejileri, enfeksiyon riski açısından düşük ve yüksek riskli hastaları ayırt etmek ve tedaviyi buna göre bireyselleştirmek için önerilmektedir. Dikkatle seçilen düşük riskli hastalar ayaktan tedavi adayı olabilirler. Bu sayede hastaların yaşam kalitesinin artması, nazokomiyal enfeksiyonlara maruziyetin azalması ve sağlık maliyetlerinin düşmesi amaçlanmaktadır. Bununla birlikte, başlangıçta düşük riskli olarak değerlendirilen hastalar izlem sürecinde yüksek riskli özellikler geliştirebilir ve bu durumda risk sınıfı yeniden değerlendirilmelidir. Bugüne dek birden fazla risk sınıflandırma modeli yayınlanmış olsa da hiçbir pediatrik onkoloji kohortlarında doğrulanmamıştır (12, 110-112).

1980'lerden sonra FN atakları için risk bazlı sınıflamalar önerildi. 2000'lerin başında MASCC Risk İndeksi ve farklı risk sınıflamaları yayınlandı. MASCC Risk İndeksi yetişkin onkoloji hastalarında hala yüksek riskli ve düşük riskli hastaları sınıflamak için kullanılmaktadır. Ancak çocuklarda kullanımı önerilen bir risk sınıflama sistemi değildir (42).

FN tanılı hastalar, klinik bulgulara, altta yatan kanser türüne, beklenen nötropeni süresine, MNS'ye ve tıbbi komorbiditelere göre ciddi enfeksiyon veya komplikasyonlar açısından yüksek ve düşük riskli olarak sınıflandırılabilir. Pediatrik FN olgularında mevcut kılavuzların önerileriyle belirlenen ciddi enfeksiyon veya komplikasyon için risk faktörleri Tablo 4.4.'de verilmiştir (12, 113, 114).

Tablo 4.4. Febril Nötropeni atakları için risk faktörleri

Ciddi enfeksiyon veya komplikasyon için yüksek risk (Bir veya daha fazlası varsa)
1. Kontrol altında olmayan malignite (örneğin; nüks veya refrakter hastalık, indüksiyon aşamasındaki AML, konsolidasyon veya gecikmiş intensifikasyon fazında yüksek riskli ALL) 2. Nötropeni süresinin 7 günden uzun sürmesi öngörülen hastalar 3. MNS'nin $<100/\text{mm}^3$ olduğu ağır nötropeniler 4. Organ fonksiyon bozuklukları (örneğin böbrek veya karaciğer yetmezliği) 5. Sistemik instabilite bulguları (hipotansiyon, dehidratasyon, bilinç durumunda değişiklik) 6. Ağır oral ve/veya gastrointestinal mukozit
Ciddi enfeksiyon veya komplikasyon için düşük risk (Kriterlerin hepsini sağlamalı)
1- Nötropenin 7 gün içinde düzelmesi öngörülen hastalar 2- Normal sınırlarda karaciğer ve böbrek fonksiyonu 3- Komorbiditesi olmayan hastalar

Düşük riskli FN hastalarında evde oral veya intravenöz antibiyotiklerle tedavinin güvenli ve etkili olduğuna dair giderek artan sayıda kanıtlar vardır (108, 110). Çalışmalar, atakların sağlık bakımı maliyetlerinin temel belirleyicisinin hastanede kalış süresi olduğunu göstermektedir. Yüksek riskli FN olgularında toplam tedavi maliyetleri, düşük riskli hastalara kıyasla daha yüksek olmakla birlikte, Avustralya'da gerçekleştirilen bir çalışmada bu iki grup arasında günlük ortalama tedavi maliyetlerinin birbirine oldukça yakın olduğu bildirilmiştir (115). Ocak 2018'de, Avustralya'nın Melbourne kentinde bulunan Kraliyet Çocuk Hastanesi (Royal Children's Hospital) bünyesinde resmi bir evde FN bakım programı başlatılmıştır. Program kapsamında yürütülen izlem çalışmalarında, evde FN tedavisinin yeniden hastaneye

yatış oranlarında, ciddi enfeksiyon gelişiminde, ağır sepsis, yoğun bakım ihtiyacı ya da mortalite oranlarında anlamlı bir artışa yol açmadığı gösterilmiştir (116).

4.3.6. Afebril Hastanın Değerlendirilmesi

Ateş, nötropenik kanser hastalarında enfeksiyonun en yaygın ve belirgin belirtisi olmasına rağmen bazı nötropenik kanser hastalarında mikrobiyolojik ve/veya klinik olarak doğrulanmış enfeksiyon varlığına rağmen ateş gözlenmeyebilir. IDSA ve bazı diğer kılavuzlara göre, yeni enfeksiyon belirtileri gösteren ateşsiz nötropenik hastalar yüksek riskli kabul edilerek antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ancak bu önerilerin kanıt düzeyi zayıftır ve genellikle klinik deneyimlere dayanmaktadır. Özellikle derin nötropenisi olanlarda, kortikosteroid kullananlarda ateş olmadan enfeksiyon görülebilir. Bu enfeksiyonları tanımak, tedavinin gecikmesini ve enfeksiyonun kontrolsüz ilerlemesini engelleyebilir. Şiddetli karın ağrısı, hemodinamik instabilite, ağır mukozit, kateter enfeksiyonu düşündürecek cilt altı kateter yolu boyunca olan eritem ve hassasiyet, rektal apse ve nörolojik değişiklikler varlığında ateş olmasa dahi ilgili kültürler alınarak patojenlere yönelik antibiyoterapi başlanmalıdır (117-119).

4.3.7. Antibiyotik Tedavisi

Pediyatrik FN olgularında ilk tedavi yaklaşımı, hastanın hızlı bir şekilde değerlendirilmesini, sepsis bulgularının tanınmasını, uygun mikrobiyolojik örneklerin alınmasını ve geniş spektrumlu ampirik antimikrobiyal tedavi ile destekleyici tedavilerin vakit kaybedilmeden başlatılmasını içermektedir. FN tanısı olan ve şiddetli enfeksiyon veya komplikasyon riski yüksek olan çocuklar, ampirik intravenöz (IV) antimikrobiyal tedavi başlanmak üzere hastaneye yatırılmalıdır.

İlk ampirik rejim, kişiye özgü özellikler (örneğin ilaç alerjileri, organ disfonksiyonu, antimikrobiyal profilaksi), merkezin mikrobiyal prevalansı ve antibiyotik duyarlılık modelleri göz önünde bulundurularak başlanmalıdır. Antibiyoterapinin erken başlanması morbidite ve mortalitede önemli bir azalma sağlamaktadır. Mümkün olan en kısa sürede, ideal olarak hastanın acil servise başvurusundan sonraki ilk 60 dakika içinde başlanmalıdır. Bu süreç, literatürde "altın saat" olarak tanımlanmakta olup onkoloji merkezlerinde sunulan sağlık hizmetinin kalitesinin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (12, 99, 120-122).

Nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyonların yüksek insidansı ve artan antibiyotik direnci, geniş spektrumlu antibiyotiklerin, monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak daha

sık kullanımına yol açmıştır. Ampirik antibiyoterapi, özellikle akut gram-negatif sepsis riski nedeniyle *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkili, geniş spektrumlu, bakterisidal etkisi yüksek, toksisitesi düşük ve uygulanması kolay ajanlardan oluşmalıdır. Klinik olarak stabil olan ve dirençli enfeksiyondan şüphelenilmeyen hastalarda tek ajanlı (monoterapi) tedavi tercih edilmelidir.

Monoterapide; üçüncü ve dördüncü kuşak antipseudomonal β -laktam sefalosporinler (seftazidim, sefepim, sefoperazon/sulbaktam), karbapenemler (imipenem/silastatin, meropenem), piperasilin/tazobaktam kullanılabilir. Karbapenemlerin klinik olarak stabil ve dirençli enfeksiyon riski düşük hastalarda psödomemranöz kolit gibi advers etkilerinden kaçınmak ve direnç gelişimini önlemek için ampirik antibiyoterapi olarak seçilmemesi önerilir. Yüksek riskli hastalarda ampirik tekli tedavide seftazidim kullanımı gram-negatif patojenler arasında artan direnç ve viridans streptokoklara karşı zayıf avidite nedeniyle artık önerilmemektedir (12, 120, 123, 124). Ayrıca sefepim ile yapılan monoterapi ve piperasilin/tazobaktam ile monoterapinin doğrudan karşılaştırmalarında benzer tedavi başarısızlığı oranları, enfeksiyonla ilişkili ölüm oranları ve ateş süresi gözlemlenmiştir. Daha sonra yapılan bir randomize çalışmada, piperasilin/tazobaktam ve meropenemin etkinliği ve güvenliği karşılaştırılmış ve benzer sonuçlara ulaşılmıştır (125).

Direncin hızla gelişmesi nedeniyle aminoglikozid monoterapisi ilk ampirik tedavi olarak önerilmez. Ek olarak, aminoglikozidler ototoksisite ve nefrotoksisite ile ilişkilidir ve bunların kullanımı ilaç seviyelerinin ve böbrek fonksiyonunun izlenmesini gerektirir (126).

Kombinasyon tedavisinde, bir antipseudomonal β -laktam (seftazidim, sefepim, sefoperazon/sulbaktam veya piperasilin/tazobaktam) ile bir aminoglikozid (amikasin, gentamisin, tobramisin, netilmisin) birlikte kullanılabilir. Randomize çalışmalar ve sistematik derlemelerde ampirik monoterapinin, kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu; ancak yan etki profili açısından daha güvenli olduğu bildirilmiştir. Pediatrik hastalarla sınırlı çalışmalarda da benzer şekilde, tedavi başarısı ve mortalite oranları açısından monoterapi ile kombinasyon tedavisi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (127-129).

Ampirik tedavide ikili tedavi başlanması öncelikle düşünülecek durumlar şunlardır (12, 123):

- Hemodinamik instabilite (örneğin: hipotansiyon, değişen mental durum, oligüri, solunum sıkıntısı)

- Dirençli patojen riski [örneğin: geniş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* spp.]
- Belirli patojenler için sinerji ihtiyacı (örneğin: *Enterococcus*, *Mycobacterium* spp., MRSA)
- Belirli enfeksiyonlar için sinerji ihtiyacı (örneğin: endokardit, kriptokokal menenjit)

Glikopeptid tedavisinin belgelenmiş bir enfeksiyon olmadan başlangıç antibiyoterapisinde kullanılması önerilmez (130). Ancak şu durumlarda glikopeptidler antibiyoterapiye eklenmelidir (123, 131):

- Kateter ilişkili enfeksiyonlar
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Hemodinamik instabilite, hipotansiyon ya da diğer şok bulguları
- Şiddetli pnömoni tablosu
- Atak öncesi florokinolon profilaksisi kullanımı
- Yüksek doz sitarabin gibi kemoterapi rejimlerine bağlı ağır mukozit varlığı
- MRSA ya da penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* ile kolonizasyon
- Kan kültüründe gram-pozitif bakteri üremesi

Vankomisin dirençli gram pozitif mikroorganizmalarla kolonize olduğu bilinen ya da enfekte olan hastalarda alternatif olarak daptomisin veya linezolid kullanılabilir (12, 131).

Hastada tifilit, perianal lezyon, peritoneal semptomlar, intraabdominal bir patoloji ya da *Clostridioides difficile* enfeksiyonu varsa tedaviye anaerobik etkinliği olan klindamisin, metronidazol ya da oral vankomisin tedavileri eklenir (132, 133).

Herpes simpleks virüs ve VZV enfeksiyonlarında asiklovir ya da valgansiklovir tedavileri kullanılabilir. İnvaziv CMV enfeksiyonlarında gansiklovir kullanılabilir. Asiklovir ve gansiklovir direnci durumunda foskarnet tercih edilebilir. İnfluenza enfeksiyonunda ise oseltamivir gibi nöraminidaz inhibitörleri kullanılabilir (7, 45).

Akut miyeloid lösemi, yüksek riskli ALL veya relaps akut lösemi hastaları, uzun süreli nötropenisi olanlar, yüksek doz steroid alanlar invaziv fungal hastalık açısından yüksek risk altındadır. Bu hastalarda geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen ateş 96 saatten uzun süre devam ediyorsa ve nötropeninin 10 günü aşması bekleniyorsa ampirik antifungal tedavi başlanmalıdır. Haftada iki kez serum galaktomannan düzeyi ölçülmesi önerilmektedir.

Semptomatik hastalarda şüpheli odağa yönelik sinüs ya da akciğer BT, batin USG veya BT çekilmelidir. Bu hastalara ampirik lipozomal amfoterisin B veya kaspofungin tedavileri önerilir. Kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B benzer etkinliği sahiptir. Lipozomal amfoterisin B, konvansiyonel amfoterisine göre daha az nefrotoksiktir (134-136). İnvaziv aspergillozis son yıllarda artış göstermekte ve izole akciğer hastalığı olarak ortaya çıkabilmektedir. Toraks BT'sinde kavitasyon ve nodüller saptanabilir. İnvaziv aspergillozda IV vorikonazol, posakanazol, mikafungin, kaspofungin; mukormikoziste lipozomal amfoterisin B, invaziv kandidiyaziste ise flukonazol kullanılabilir (12, 137-141).

4.3.8. Tedavinin Değerlendirilmesi

Febril nötropeni ile takipli hastalar antimikrobiyal tedavi sırasında günde en az bir kez yeniden değerlendirilmelidir. En sık enfeksiyon kaynağı olan bölgelere dikkat edilerek sistemler yeniden gözden geçirilir, antimikrobiyal tedavi başlangıcından sonra ateşi devam eden hastalar için kan kültürlerinin tekrarlanır, şüpheli enfeksiyon bölgeleri için kültür ve/veya görüntüleme planlanması yapılır (123).

İlk ampirik rejimde değişiklikler hastanın klinik durumuna, kültür üremelerine, ateş ve nötropenin süresine göre yapılır. İlk antibiyotik uygulamasından sonra 72 saat hemodinamik olarak stabil, ateşsiz bir şekilde en az 24-48 saat geçirmiş olan hastalarda tedavi olumlu seyir gösteriyorsa veya enfeksiyonun nedeni belirlenmişse, kombinasyon tedavisinde uygulanan antibiyotik sayısını azaltarak veya tespit edilen bakteriye duyarlı olan daha dar spektrumlu bir antibiyotiğe geçerek bir azaltım veya "de-eskalasyon" yaklaşımı düşünülmelidir (12, 123).

Klinik olarak stabil olan hastalarda sadece devam eden ateşe dayanarak başlangıçtaki ampirik antibiyotik rejiminin değiştirilmesi önerilmemektedir. Ampirik antibiyoterapi olarak piperasilin/tazobaktam tedavisi başlanmış, ateşi 48-60 saat sonra devam eden klinik olarak stabil ve mikroorganizma saptanmamış hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada glikopeptid eklenmesinin anlamlı bir fark yaratmadığı bulunmuştur (142). Klinik olarak stabil olmayan, inatçı ateşe sahip hastalarda, başlangıçtaki ampirik antibakteriyel rejiminin dirençli gram-negatif, gram-pozitif ve anaerobik bakterileri de kapsayacak şekilde artırılması önerilmektedir (12).

Son 48 saatte kültür üremesi olmayan, 24 saattir klinik olarak stabil ve ateşsiz izlenen, kemik iliği iyileşmesine dair kanıtları olan hastalarda ampirik antibakteriyel tedavinin kesimi önerilmektedir (12).



4.3.9. Koloni Uyarıcı Faktörlerin Kullanımı

Koloni uyarıcı faktörler, hematopoetik büyüme faktörleri sınıfında yer alan, özellikle nötrofil üretimini arttırarak kemik iliğinde granülositlerin hızlı mobilizasyonunu sağlayan sitokinlerdir. Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) transplant sonrası dönemde miyelopoezi uyarmak için onaylanan ilk sitokindir ve monositler ile nötrofiller dahil olmak üzere birden fazla hücre soyunda etkilidir. Ancak FN ataklarında kullanım onayı almamıştır, ateş oranını artırdığı ve FN oranını azaltmada plaseboya göre etkisiz olduğu gösterilmiştir. Granülosit koloni uyarı faktörler (G-CSF) nötrofil öncülerinin büyümesini, proliferasyonunu, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını teşvik ederek nötropenik durumu düzeltmek için FN tedavisinde destekleyici tedavide kullanılır. Şu anda, FN'li hastaların acil bakım ortamında koloni uyarıcı faktörlerin kullanımı ile ilgili kanıta dayalı yayınlanmış bir öneri bulunmamaktadır. FN kaynaklı mortalite üzerine etkisi olmasa da hastanede kalış süresi, antibiyotik kullanım süresi üzerine etkili olabileceği düşünülmektedir (143, 144).

Metastatik nöroblastom tanılı 59 pediatrik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Filgrastim uygulanan hastaların nötropeni ve IV antibiyotik kullanım süreleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısa saptanmıştır. Ancak hastanede kalış süresi ve FN insidansının önemli ölçüde değişmediği tespit edilmiştir (145).

4.3.10. Komplikasyonlar ve Prognoz

Nötropenik hastalarda ateş, yaşamı tehdit edebilecek ciddi bir enfeksiyonun ilk belirtisi olabilir. Ancak genel olarak FN atağının prognozu olumludur. Hastaneye başvuru süresinin kısaltılması ve uygun antibiyotik tedavisinin hızlı bir şekilde başlanması, mortalite oranlarını anlamlı düzeyde azaltmaktadır (146).

Mental durum değişikliği, aritmi, transfüzyon gerektiren kanama, koagülopati, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, solunum yetmezliği ve yoğun bakım ünitesine yatış gibi komplikasyonlar hastaların yaklaşık %14'ünde görülebilir (147). Oberoi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, atakların %22,8'inde komplikasyon geliştiği bildirilmiştir. En sık karşılaşılan komplikasyonlar; %11,9 oranında invaziv ya da non-invaziv ventilasyon gerektiren pnömoni, %8,1 oranında septik şok, %2,8 oranında nötropenik enterokolit, %2,1 oranında ensefalopati olarak saptanmıştır (148).

Çocukluk çağında FN epizotları erken ve etkili tedavi verilmezse mortalite ile sonuçlanabilen kritik tablolardır. Çocukluk çağı kanser tedavisinin en sık karşılaşılan komplikasyonudur ve tedavi edilmeyen FN'nin ölüm oranı %2 ile %21 arasında saptanmıştır (24). FN'ye bağlı uluslararası literatürde bildirilen veriler, çocuk hasta grubunda enfeksiyon ilişkili mortalite oranlarının %0,5 ila %6,6 değiştiğini göstermektedir (45-49, 147, 149). Bu çalışmalar günümüzde çoğu merkezde FN atağı sonrası sağkalımın %95'in üzerinde olduğunu ortaya koymaktadır.



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Planı

Çalışmamızda, 1 Ocak 2008 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Onkoloji Kliniği’nde malignite tanısı ile izlenen ve malignite tedavisi sonrasında FN gelişen 0–18 yaş arası çocuk hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalara ait demografik veriler, klinik özellikler, laboratuvar sonuçları, ciddi komplikasyonlar ve mortalite oranları analiz edilmiştir.

Çalışma öncesi 31.01.2024 tarihinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır (Karar numarası: İ01-60-24). Çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına ve Hasta Hakları Yönetmeliği’ne uygun olarak planlanarak yürütülmüştür.

5.2. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Dahil etme ve dışlama kriterleri maddeler halinde Tablo 5.1’de verilmiştir.

Tablo 5.1. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma ölçütleri

Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri
1. 01.01.2008-31.12.2023 tarihleri arasında FN tanısı ile Çocuk Onkoloji Kliniği’nde izlenmiş hastalar
2. 0-18 yaş arası hastalar
3. Malignite tedavisi sonrası gelişen febril nötropeniler
4. Nötropeni Tanımı: MNS $<500/\text{mm}^3$ olan veya MNS $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup 48 saatte $<500/\text{mm}^3$ düşmesi beklenen hastalar. Ateş Tanımı: Vücut ısısının aksiller yoldan bir kez $>38^\circ\text{C}$ veya en az bir saat süreyle $>37,5^\circ\text{C}$ saptanması
Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri
1. Hastane arşiv kayıtlarına ulaşılamayan ve eksik hasta dosyası bulunan olgular
2. Herhangi bir malignite teşhisi olmayıp, öncesinde sağlıklı olan veya enfeksiyona sekonder nötropeni gelişen olgular
3. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu uygulanmış hastalar
4. Altta yatan primer immün yetmezlik tanısı bulunan hastalar

5.3. Öykü ve Fizik İnceleme

Hastaların cinsiyetleri, tanı anında ve atak anındaki yaşı kaydedildi. Tanı tarihi ile atak tarihi arasındaki süre yıl olarak hesaplandı. Yaşam alanı kırsal veya şehir olarak kaydedildi. Malignitenin tipi, metastaz varlığı, son kemoterapi ile FN atağı arasında geçen süre, G-CSF kullanım durumu ve süresi kaydedildi. Başvuru şikayetlerinde ateşin var olup olmaması, öksürük, oral ve gastrointestinal mukozitin varlığı, karın ağrısı, bulantı, kusma veya ishal dahil olmak üzere gastrointestinal sistem (GİS) semptomları, solunum sıkıntısı, döküntü, kateter giriş yerinde kızarıklık, şişlik veya hassasiyet gibi kateter enfeksiyonu belirtileri ve tifilit varlığı kaydedildi. Başvuru sırasında kaydedilmiş olan vital bulguları ve fizik inceleme bulguları gözden geçirilerek ateşin derecesi ve hipotansiyonun varlığı değerlendirildi. Sistolik kan basıncının 1ay-1yaş arası hastalarda 70 mmHg'nin altında saptanması, 2-10 yaş arası hastalarda $[70 + (2 \times \text{yaş})]$ mmHg, 10 yaşından büyüklerde 90mmHg'nin altında saptanması hipotansiyon olarak kabul edildi (150). Ayrıca nötropenik hastalar şiddetli karın ağrısı, hemodinamik instabilite, ağır mukozit, kateter enfeksiyonu düşündürecek bulguları, rektal apse ve nörolojik değişiklikler varlığında ateş olmasa dahi yüksek risk sebebiyle FN olarak değerlendirildi.

5.4. Laboratuvar

Hastaların başvuru sırasında elde edilen laboratuvar bulguları kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. İncelenen parametreler arasında tam kan sayımı verileri (lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı (MNS), lenfosit sayısı, mutlak monosit sayısı (MMS), trombosit sayısı], eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), steril alan kültürleri (kan, kateter, idrar, trakeal aspirat, vücut sıvısı) ve mikrobiyolojik ajanların direnç durumları yer almaktadır. (19, 33). Hastaların lökosit sayısının yaş ve cinsiyete göre +2 SDS'den yüksek olması lökositoz, -2 SDS'den düşük olması lökopeni olarak tanımlandı (151). Çocukluk çağında yaşa göre lökosit ve alt gruplarının sınırları ve oranları yaşa göre değerlendirildi (Tablo 5.2) (151). Trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması trombositopeni, $450.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması trombositoz olarak tanımlandı (152, 153). Anemi hastaların hemoglobin değerleri değerlendirilerek yaşa göre hemoglobin değerinin -2 standart sapma (SS) altında olması olarak tanımlandı (154) (Tablo 5.3).

Tablo 5.2. Çocukluk çağında yaşa göre lökosit ve alt grupları sınırları ve oranları

Yaş	Lökosit	Nötrofil		Lenfosit		Monosit	
	Ort (Aralık)	Ort (Aralık)	%	Ort (Aralık)	%	Ort (Aralık)	%
Doğum	18,1(9,0-30)	11,0(6,0-26,0)	61	5,5(2,0-11,0)	31	1,1	6
12 saat	22,8(13,0-38,0)	15,5(6,0-28,0)	68	5,5(2,0-11,0)	24	1,2	5
24 saat	18,9(9,4-34,0)	11,5(5,0-21,0)	61	5,8(2,0-11,5)	31	1,1	6
1 hafta	12,2(5,0-21,0)	5,5(1,5-10,0)	45	5,0(2,0-17,0)	41	1,1	9
2 hafta	11,4(5,0-20,0)	4,5(1,0-9,5)	40	5,5(2,0-17,0)	48	1,0	9
1 ay	10,8(5,0-19,5)	3,8(1,0-9,0)	35	6,0(2,5-16,5)	56	0,7	7
6 ay	11,9(6,0-17,5)	3,8(1,0-8,5)	32	7,3(4,0-13,5)	61	0,6	5
1 yıl	11,4(6,0-17,5)	3,5(1,5-8,5)	31	7,0(4,0-10,5)	61	0,6	5
2 yıl	10,6(6,0-17,0)	3,5(1,5-8,5)	33	6,3(3,0-9,5)	59	0,5	5
4 yıl	9,1(5,5-15,5)	3,8(1,5-8,5)	42	4,5(2,0-8,0)	50	0,5	5
6 yıl	8,5(5,0-14,5)	4,3(1,5-8,0)	51	3,5(1,5-7,0)	42	0,4	5
8 yıl	8,3(4,5-13,5)	4,4(1,5-8,0)	53	3,3(1,5-6,8)	39	0,4	4
10 yıl	8,1(4,5-13,5)	4,4(1,8-8,0)	54	3,1(1,5-6,5)	38	0,4	4
16 yıl	7,8(4,5-13,0)	4,4(1,8-8,0)	57	2,8(1,3-5,2)	35	0,4	5
21 yıl	7,4(4,5-11,0)	4,4(1,8-7,7)	59	2,5(1,0-4,8)	34	0,3	4

*Lökosit ve alt gruplarının sayıları 1000 hücre/mm³ cinsinden verilmiştir. Aralık %95 güven aralığı olarak verilmiştir. Ort: ortalama, %: İlgili serinin yüzdesi

Tablo 5.3. Yaşa Göre Hemoglobin, Hematokrit ve Ortalama Eritrosit Hacmi Değerleri

YAŞ	Hemoglobin(g/dl)		Hematokrit (%)		Ortalama eritrosit hacmi (fl)	
	Ortalama	-2SS	Ortalama	-2SS	Ortalama	-2SS
1-3 günlük	18,5	14,5	56	45	108	95
1 haftalık	17,5	13,5	54	42	107	88
2 haftalık	16,5	12,5	51	39	105	86
1 aylık	14	10,0	43	31	104	85
2 aylık	11,5	9,0	35	28	96	77
3-6 aylık	11,5	9,5	35	29	91	74
6 ay-1 yaş	12	10,5	36	36,33	78	70
2-6 yaş	12,5	11,5	37	34	81	75
6-12 yaş	13,5	11,5	40	35	86	77
12-18 yaş(kız)	14	12,0	41	36	90	78
12-18 yaş(erkek)	14,5	13	47	41	88	78

Başvuruda CRP'nin 10 mg/L üzerinde olması CRP yüksekliği, ESH değerinin 16 mm/saat üzerinde olması eritrosit sedimentasyon yüksekliği olarak kabul edildi.

5.5. Tedavi

Hastaların ampirik başlanan antibiyotik veya antibiyotikleri, antibiyotik eklenme ve değiştirilme durumu, zamanlaması ve nedenleri değerlendirildi.

5.6. Hastaların Sınıflandırılması

Çalışmaya dahil edilen hastalar, sahip oldukları malignite türüne göre iki ana grupta sınıflandırıldı. AML, ALL, juvenil miyelomonositik lösemi (JMML), lenfoma ve Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) tanılı hastalar hematolojik malignite grubuna dahil edildi. Bu tanılar dışında kalan olgular ise solid tümör tanılı hastalar olarak değerlendirildi. Her iki grup, demografik özellikler, FN ataklarına ilişkin klinik veriler ve prognoz açısından karşılaştırıldı.

Çalışma süreci, antibiyotik protokolündeki değişiklik esas alınarak iki ayrı dönemde incelendi. 2016 yılı, ampirik antibiyotik tedavisinde önemli bir değişikliğin uygulamaya girdiği yıl olarak belirlendi. Bu değişiklikte birlikte, daha önce yaygın olarak tercih edilen sefoperazon/sulbaktam + amikasin veya sefepim kombinasyonları yerine piperasilin/tazobaktam monoterapisi yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenle hastalar, Ocak 2008–Aralık 2016 ve Ocak 2017–Aralık 2023 tarihleri arasında geçirilen FN atakları olmak üzere iki alt grupta analiz edildi.

Ayrıca, hastanenin fiziksel koşullarında önemli bir değişimin yaşandığı 2013 yılı da dikkate alındı; bu yılın, hasta yönetimi ve enfeksiyon kontrolü açısından etkili olabileceği düşünülerek, elde edilen bulgular bu çerçevede de değerlendirildi.

5.7. Risk Durumu Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen FN atakları, yüksek riskli ve düşük riskli olmak üzere iki grupta sınıflandırıldı. Bu sınıflamanın temel amacı, iki grup arasındaki prognozların karşılaştırılması yoluyla risk gruplandırmasının, başvuru anında hastaların morbidite ve mortalitesini öngörmedeki klinik geçerliliğini değerlendirmektir.

Hastaların yüksek ve düşük riskli kabul edilme kriterleri Tablo 5.4’te verilmiştir.

Tablo 5.4. Febril Nötropeni Ataklarında Yüksek ve Düşük Riskli Hasta Sınıflandırma Kriterleri

Yüksek Riskli Hastalar
1. Kontrol altında olmayan malignite (örneğin; nüks veya refrakter hastalık, indüksiyon aşamasındaki AML, konsolidasyon veya gecikmiş intensifikasyon fazında yüksek riskli ALL) 2. Nötropeni süresinin 7 günden uzun sürmesi öngörülen hastalar 3. MNS'nin $<100/\text{mm}^3$ olduğu ağır nötropeniler 4. Başvuru sırasında CRP düzeyinin >90 mg/L olduğu ataklar 5. Organ fonksiyon bozuklukları (örneğin böbrek veya karaciğer yetmezliği) 6. Sistemik instabilite bulguları (hipotansiyon, dehidratasyon, bilinç durumunda değişiklik) 7. Ağır oral ve/veya gastrointestinal mukozit
Düşük Riskli Hastalar
1- Nötropenin 7 gün içinde düzelmesi öngörülen hastalar 2- Normal sınırlarda karaciğer ve böbrek fonksiyonu 3- Komorbiditesi olmayan hastalar

5.8. İzlem ve Son Kontrol Verileri

Hastaların geçirdiği atak sayısı, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış durumu, nedenleri, izlem süresi, ölüm olup olmadığı kaydedildi. Yoğun bakım ihtiyacı (YBİ) olan ve olmayan hastaların ilişkisi, atak ilişkili mortalite (AİM) gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların ilişkileri değerlendirildi.

5.9. İstatistik

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmaya 204'ü (%57) erkek ve 154'ü (%43) kız olmak üzere toplam 358 hasta dahil edilmiş olup tanı yaşı ortalaması $7,4 \pm 5,2$ yıldır. Hastaların %21,8'i kırsalda, %78,2'si ise şehirde yaşamaktadır (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

n=358		n	%
Cinsiyet	Erkek	204	57,0
	Kız	154	43,0
Tanı yaşı, Ort $\pm$ SS		7,4 $\pm$ 5,2	
Yaşam alanı	Kırsal	78	21,8
	Şehir	280	78,2

Hastaların %35,2'sinde hematolojik maligniteler, %64,8'inde ise solid tümörler tespit edilmiştir. Hematolojik maligniteler arasında en yaygın olanı %13,7 oranıyla B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) olup ardından %7,8 oranında Burkitt lenfoma, %4,2 oranında Hodgkin lenfoma ve %3,6 oranında AML gelmektedir. Solid tümörlerde en sık görülen tanı %11,7 ile osteosarkom olup %8,4 ile rabdomyosarkom ve %7,8 ile nöroblastom onu takip etmektedir. Daha nadir görülen tümörler arasında %0,3 oranıyla JMML, adrenokortikal karsinom ve hepatoselüler karsinom bulunmaktadır (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Hastaların tanı dağılımı

Tanılar	n	%
Hematolojik malignite	126	35,2
B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL)	49	13,7
T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL)	2	0,6
AML	13	3,6
Hodgkin lenfoma	15	4,2
Burkitt lenfoma	28	7,8
Lenfoblastik lenfoma	6	1,7
Difüz büyük B hücreli lenfoma	8	2,2
Langerhans hücreli histiyositoz	4	1,1
Juvenil myelomonositik lösemi	1	0,3

Solid tümör	232	64,8
Medulloblastom	16	4,5
Astrositom	3	0,8
Ependimom	5	1,4
Glioblastom	7	2,0
Nöroblastom	28	7,8
Wilms tümörü	12	3,4
Ewing sarkom	26	7,3
Osteosarkom	42	11,7
Rabdomyosarkom	30	8,4
Retinoblastom	26	7,3
Germ hücreli tümör	5	1,4
Hepatoblastom	11	3,1
Malign periferik sinir kılıfı tümörü	1	0,3
Miyoepitelyal tümör	2	0,6
Adrenokortikal karsinom	1	0,3
Atipik teratoid rabdoid tümör	5	1,4
Hepatoselüler karsinom	1	0,3
Kondrosarkom	1	0,3
Kribriform embriyonel tümör	1	0,3
İmmatür teratom	2	0,6
Sinoviyal sarkom	3	0,8
Berrak hücreli sarkom	1	0,3
Nazofarengeal içsi hücreli malign tümör	1	0,3
Malign mezodermal tümör	2	0,6

Hastaların %14,8’inde metastaz mevcuttu (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Hastaların metastaz durumu

n=358		n	%
Metastaz	Var	53	14,8
	Yok	305	85,2

Hastaların %30,2’sinde toplam geçirilen atak sayısı 1 iken %24’ünde 2, %18,2’sinde 3, %11,5’inde 4, %8,1’inde 5, %3,4’ünde 6, %3,1’inde 7, %1,1’inde 8 ve %0,6’sında ise 9 şeklindedir. Hastaların ortalama atak sayısı $2,8 \pm 1,8$ ’dir (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Hastaların toplam geçirilen atak sayıları

Toplam geçirilen atak sayısı	n	%
1	108	30,2
2	86	24,0
3	65	18,2
4	41	11,5
5	29	8,1
6	12	3,4
7	11	3,1
8	4	1,1
9	2	0,6

Çalışmaya 551'i (%55,9) erkek ve 434'ü (%44,1) kız olmak üzere toplam 985 atak dahil edilmiş olup %18,4'ü kırsalda, %81,6'sı ise şehirde yaşamaktadır (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Atakların sosyodemografik özellikleri

n=985		n	%
Cinsiyet	Erkek	551	55,9
	Kız	434	44,1
Yaşam alanı	Kırsal	181	18,4
	Şehir	804	81,6

Atakların %36,9'unda hematolojik maligniteler, %63,1'inde ise solid tümörler tespit edilmiştir. Hematolojik maligniteler arasında en yaygın olan tanı %16,8 oranıyla B-ALL olup ardından %7,5 oranında Burkitt lenfoma ve %5,6 oranında AML gelmektedir. Solid tümörlerde en sık görülen tanı %12,1 ile osteosarkom olup %9,5 ile Ewing sarkom, %8,9 ile rabdomyosarkom ve %8,8 ile nöroblastom onu takip etmektedir (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. Atakların tanıları

n=985	n	%
Hematolojik malignite	363	36,9
B-ALL	165	16,8
T-ALL	5	0,5
AML	55	5,6
Hodgkin lenfoma	21	2,1
Burkitt lenfoma	74	7,5
Lenfoblastik lenfoma	18	1,8
Difüz büyük B hücreli lenfoma	18	1,8
Langerhans hücreli histiyositoz	5	0,5
Juvenil myelomonositik lösemi	2	0,2
Solid tümör	622	63,1
Medulloblastom	31	3,1
Astrositom	7	0,7
Ependimom	8	0,8
Glioblastom	17	1,7
Nöroblastom	87	8,8
Wilms tümörü	19	1,9
Ewing sarkom	94	9,5
Osteosarkom	119	12,1
Rabdomyosarkom	88	8,9
Retinoblastom	44	4,5
Germ hücreli tümör	12	1,2
Hepatoblastom	31	3,1
Malign periferik sinir kılıfı tümörü	3	0,3
Miyoeptelyal tümör	3	0,3
Adrenokortikal karsinom	1	0,1
Atipik teratoid rabdoid tümör	10	1,0
Hepatoselüler karsinom	1	0,1
Kondrosarkom	8	0,8
Kribriform embriyonel tümör	2	0,2
İmmatür teratom	10	1,0
Sinoviyal sarkom	8	0,8
Berrak hücreli sarkom	4	0,4
Nazofarengeal iğsi hücreli malign tümör	4	0,4
Malign mezodermal tümör	11	1,1

Hastaların tüm febril nötropeni atakları birlikte değerlendirildiğinde, tanı anındaki yaş ortalaması $7,6 \pm 5,2$ yıl, atak sırasında ise yaş ortalaması $8,2 \pm 5,2$ yıl olarak saptanmıştır. Tanı tarihi ile febril nötropeni atağı arasındaki ortalama süre $0,54 \pm 0,65$ yıl olarak hesaplanmıştır. Atakların başlangıcında hastaların %59,8'i evde, %40,2'si ise hastanede bulunmaktaydı (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. Hastaların Atak Anındaki Yaş Dağılımı ve Atak Sırasında Bulunduğu Yer

n=985		Ort±SS	
Tanı yaşı (yıl)		7,6±5,2	
Atak anı yaşı (yıl)		8,2±5,2	
Tanı tarihi ile atak tarihi arasındaki süre (yıl)		0,54±0,65	
		n	%
Febril nötropeni atağına girdiği yer	Ev	589	59,8
	Hastane	396	40,2

Atakların %92'sinde hastalarda santral venöz kateter (SVK) mevcut olup; bunların %75,9'unda implante port, %13,9'unda tünelli SVK ve %2,1'inde ise tünelsiz SVK kullanıldığı belirlenmiştir (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. Febril Nötropeni Atakları Sırasında Hastaların Kateter Varlığı ve Kateter Tiplerinin Dağılımı

n=985		n	%
Kateter varlığı	Var	906	92,0
	Yok	79	8,0
Kateter tipi	İmlante port kateter	748	75,9
	Tünelli SVK	137	13,9
	Tünelsiz SVK	21	2,1
	Bilinmiyor	79	8,0

Hastaların %98,1'inde atak öncesi kemoterapi alma durumu bilinmekte olup ortalama $6,4 \pm 3,7$ gün önce kemoterapi aldığı belirlenmiştir (Tablo 6.9)

Tablo 6.9. Febril Nötropeni Atağı Öncesinde Hastaların Kemoterapiye İlişkin Özellikleri

n=985		n	%
Kemoterapi	Almış	966	98,1
	Bilinmiyor	19	1,9
Atak öncesi kemoterapi kaç gün önce almış, Ort±SS		6,4±3,7	

Atakların %99,4'ünde başvuru anında ateş mevcuttu ve ortalama vücut ısı $38,2 \pm 0,5$ °C olarak hesaplandı. Hastaların başvuru semptomları incelendiğinde, ateşi takiben en sık görülen semptom oral mukozit olup %14,4 oranında saptanmıştır. (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Febril Nötropeni Ataklarında Başvuru Anındaki Klinik Semptomların Dağılımı

n=985		n	%
Ateş varlığı	Var	979	99,4
	Yok	6	0,6
Ateş derecesi (°C), Ort±SS		38,2±0,5	
Öksürük		32	3,2
Gastrointestinal mukozit		50	5,1
Oral mukozit		142	14,4
Gastrointestinal sistem semptomları		27	2,7
Solunum sıkıntısı		18	1,8
Döküntü		10	1,0
Hipotansiyon		10	1,0
Kateter enfeksiyonu belirtileri		12	1,2
Tifilit		21	2,1

Ataklar sonrasında hastaların %1,4'ü exitus olmuş, %2,9'u YBÜ'de izlenmiştir. Atakların taburculuk süresi ortalama $10,33 \pm 8,47$ gün, YBÜ yatış süresi ortalama $7,14 \pm 5,73$ gün, ateşin sonlanma süresi ortalama $2,10 \pm 1,97$ gün ve nötropeni sonlanım süresi ortalama $8,17 \pm 10,54$ gün olarak hesaplanmıştır (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. Febril Nötropeni Ataklarına Ait Klinik Seyir, Yoğun Bakım İhtiyacı ve Sonlanım Özellikleri

n=985		n	%
Mortalite	Var	14	1,4
	Yok	968	98,6
YBÜ Yatışı	Var	29	2,9
	Yok	956	97,1
Taburculuk Süresi (gün), Ort±SS		10,33±8,47	
YBÜ yatış süresi (gün), Ort±SS		7,14±5,73	
Ateşin sonlanım süresi (gün), Ort±SS		2,10±1,97	
Nötropeni sonlanım süresi (gün), Ort±SS		8,17±10,54	

Atakların %98,5’inde lökopeni, %84’ünde anemi mevcuttur. Ayrıca atakların %94,1’inde lenfopeni, %83,7’sinde monositopeni, %82’sinde trombositopeni saptanmıştır. Atakların %66,7’sinde CRP ve %80,8’inde ESH yüksekliği tespit edilmiştir (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. Febril Nötropeni Ataklarında Hastaların Laboratuvar Parametrelerinin Kategorik Dağılımı

n=985		n	%
Lökosit düzeyi	Normal	12	1,2
	Lökopeni	970	98,5
	Lökositoz	3	0,3
Anemi	Var	827	84,0
	Yok	157	16,0
Lenfosit düzeyi	Normal	55	5,6
	Lenfopeni	927	94,1
	Lenfositoz	3	0,3
Monosit düzeyi	Normal	145	14,7
	Monositopeni	824	83,7
	Monositoz	16	1,6
Trombositopeni düzeyi	Normal	167	17,0
	Trombositopeni	807	82,0
	Trombositoz	10	1,0
CRP yüksekliği	Var	657	66,7
	Yok	328	33,3
ESH Yüksekliği	Var	462	80,8
	Yok	110	19,2

Febril nötropeni ataklarında hastaların laboratuvar parametreleri ortalamaları Tablo 6.13’te gösterilmiştir.

Tablo 6.13. Febril Nötropeni Ataklarında Hastaların Laboratuvar Parametreleri

n=985	Ort ± SS
Lökosit sayısı (/mm³)	990±1540
Hemoglobin (g/dL)	9,65±3,07
MNS (/mm³)	190±240
Lenfosit sayısı (/mm³)	590±1080
MMS(/mm³)	180±1120
Trombosit sayısı(/mm³)	91.240±97.700
CRP (mg/L)	45,83±60,57
ESH (mm/saat)	48,51±35,99

Ataklarda başvuru anında kültür alınma durumları incelendiğinde, hastalardan %99,1’inde kan kültürü, %92,1’inde kateter kültürü, %54,5’inde idrar kültürü örneği alınmıştır. Daha az sıklıkla %8,7 oranında gaita kültürü, %6,1 oranında boğaz kültürü, %0,8 oranında sürüntü kültürü, %0,6 oranında trakeal aspirat kültürü ve %0,5 oranında plevral sıvı kültürü alınmıştır (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. Febril Nötropeni Ataklarında Başvuru Anında Alınan Mikrobiyolojik Kültürlerin Dağılımı

n=985	n	%
İdrar kültürü	537	54,5
Kan kültürü	976	99,1
Kateter kültürü	907	92,1
Boğaz kültürü	60	6,1
Gaita kültürü	86	8,7
Trakeal aspirat kültürü	6	0,6
Plevral sıvı kültürü	5	0,5
Sürüntü kültürü	8	0,8

Atakların %17,6’sında kültür üremesi saptanmıştır. Üreyen örneklerin %13’ü bakteriyemi ile sonuçlanmış olup bu üremelerin %1,9’unda yalnızca kan kültüründe, %5,6’sında yalnızca kateter kültüründe, %5,5’inde ise hem kan hem kateter kültüründe pozitiflik tespit edilmiştir. Ayrıca atakların %3,8’inde idrar, %0,4’ünde gaita ve %0,4’ünde ise sürüntü kültüründe üreme olmuştur. (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. Febril Nötropeni Ataklarında Başvuru Anında Kültür Pozitifliği ve Pozitiflik Türlerinin Dağılımı

n=985		n	%
Kültür pozitifliği	Var	173	17,6
	Yok	812	82,4
Kültür pozitifliği türü*	İdrar kültürü	37	3,8
	Kan kültürü	19	1,9
	Kateter kültürü	55	5,6
	Kan ve kateter kültürü	54	5,5
	Gaita kültürü	4	0,4
	Plevra kültürü	0	0,0
	Trakeal aspirat kültürü	0	0,0
	Sürüntü kültürü	4	0,4

*Birden fazla Kültür pozitifliği türü olan hasta vardır.

Bakteriyemiler değerlendirildiğinde toplam 139 pozitif kültürün 81'inde (%58,2) gram-negatif, 43'ünde (%30,9) gram-pozitif etkenler ve 15'inde (%10,7) mantarlar izole edilmiştir. Kültür türüne göre etken dağılımı incelendiğinde; kan kültürlerinde en sık izole edilen mikroorganizmalar *Escherichia coli* (%21,1) ve KNS olmuştur. Kateter kültürlerinde ise en yaygın etken %32,7 oranıyla KNS olarak tespit edilmiştir. Kan ve kateter kültürlerinin birlikte pozitif olduğu olgularda en sık üreyen etken *Klebsiella pneumoniae* olup %27,8 oranında izole edilmiştir. Gaita kültürlerinde yalnızca *Enterobacter* spp. (%25,0) üremesi gözlenmiş, yüzeysel sürüntü kültürlerinde ise en sık etkenler *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* olup her biri %50 oranında izole edilmiştir. Tüm pozitif kültürlerin %9,2'sinde mantar etkenleri saptanmıştır. Diğer etkenler düşük sıklıklarla tespit edilmiştir (Tablo 6.16).

Tablo 6.16. Febril Nötropeni Ataklarında Kültür Pozitifliği Türüne Göre Etkenlerin Dağılımı

Etkenler	Kan kültürü		Kateter kültürü		Kan ve kateter kültürü		Gaita kültürü		Sürüntü kültürü	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>E. coli</i>	4	21,1	2	3,6	13	24,1	0	0,0	0	0,0
<i>K. pneumoniae</i>	2	10,5	6	10,9	15	27,8	0	0,0	0	0,0
<i>P. aeruginosa</i>	4	21,1	1	1,8	5	9,3	0	0,0	0	0,0
<i>A. baumannii</i>	1	5,3	5	9,1	4	7,4	0	0,0	0	0,0
<i>Enterobacter</i> spp.	0	0,0	3	5,5	0	0,0	1	25,0	0	0,0
<i>Klebsiella</i> spp.	0	0,0	1	1,8	2	3,7	0	0,0	0	0,0
<i>S. maltophilia</i>	0	0,0	0	0,0	7	13,0	0	0,0	0	0,0
<i>Proteus</i> spp.	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Koagülaz negatif stafilokok	4	21,1	18	32,7	2	3,7	0	0,0	1	25,0
<i>S. aureus</i>	3	15,8	6	10,9	2	3,7	0	0,0	0	0,0
<i>E. faecalis</i>	0	0,0	1	1,8	1	1,9	2	50,0	2	50,0
<i>E. faecium</i>	1	5,3	1	1,8	1	1,9	2	50,0	0	0,0
<i>S. pyogenes</i>	1	5,3	1	1,8	1	1,9	0	0,0	0	0,0
<i>C. albicans</i>	1	5,3	5	9,1	3	5,6	0	0,0	0	0,0
Non-albicans <i>Candida</i> spp.	2	10,5	1	1,8	1	1,9	0	0,0	0	0,0
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	0,0	1	1,8	1	1,9	0	0,0	1	25,0
<i>Serratia marcescens</i>	0	0,0	2	3,6	4	7,4	0	0,0	0	0,0
<i>Achromobacter</i> spp.	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	23		54		62		5		4	

Atakların %5,7'sinde gram-pozitif bakteri üremesi varken gram-pozitif üremelerin %37'sinde metisilin direnci, %14,2'sinde vankomisin direnci tespit edilmiştir. Atakların %11,7'sinde gram-negatif bakteri üremesi saptanmış olup bu üremelerin %88,6'sında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) pozitifliği, %25,2'sinde karbapenem direnci ve %7,8'inde kolistin direnci vardır. Atakların %1,9'unda ise mantar etkenleri izole edilmiştir (Tablo 6.17).

Tablo 6.17. Febril Nötropeni Ataklarında Başvuru Anında Saptanan Mikrobiyolojik Etken Grupları ve Antimikrobiyal Direnç Profilleri

n=985		n	%
Gram Pozitif Üreme	Var	56	5,7
	Yok	929	94,3
Metisilin direnci	Var	37	66
	Yok	19	33,9
Vankomisin direnci	Var	8	14,2
	Yok	48	85,7
Gram Negatif Üreme	Var	115	11,7
	Yok	870	88,3
Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Pozitifliği	Var	102	88,6
	Yok	13	11,3
Karbapenem Direnci	Var	29	25,2
	Yok	86	74,7
Kolistin Direnci	Var	9	7,8
	Yok	106	92,1
Mantar Üremesi	Var	19	1,9
	Yok	966	98,1

Ataklara başlanan ampirik antibiyotik tedavileri değerlendirildiğinde en sık tercih edilen ajan piperasilin/tazobaktam olup %52,5 oranında uygulanmıştır. Bunu sırasıyla sefoperazon/sulbaktam (%12,7), sefoperazon/sulbaktam + amikasin kombinasyonu (%11,5), sefepim + amikasin kombinasyonu (%15,3) ve yalnızca sefepim (%0,3) izlemiştir (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. Febril Nötropeni Ataklarında Kullanılan Ampirik Antibiyoterapi ve Antifungal Ajanların Dağılımı

n=985	n	%
Sefoperazon/sulbaktam	129	12,7
Sefepim	3	0,3
Sefoperazon/sulbaktam + Amikasin	114	11,5
Sefepim + Amikasin	151	15,3
Piperasilin/tazobaktam	518	52,5
Meropenem	51	5,1
Meropenem + Amikasin	18	1,8
Kolistin	1	0,1
Teikoplanin	186	18,9
Vankomisin	5	0,5
Linezolid	3	0,3
Asiklovir	13	1,3
Metronidazol	69	7,0
Flukonazol	64	6,5
Lipozomal amfoterisin B	3	0,3
Vorikonazol	1	0,1
Klaritromisin	4	0,4

Başlangıçta tedavide 191 atakta (%19,3) glikopeptid grubu (teikoplanin, vankomisin) antibiyoterapide mevcuttu. (Tablo 6.19) Bu hastaların 64'ünde (%46,7) oral veya gastrointestinal mukozit mevcut olup glikopeptid başlanması en sık nedeni olarak saptanmıştır. Daha az sıklıkta tifilit (%8), solunum sıkıntısı (%3,6), GİS semptomları (%2,1), hipotansiyon (%1,4) ve kateter semptomları (%0,7) nedeniyle başlanmıştır (Tablo 6.20).

Tablo 6.19. Febril Nötropeni Ataklarında Ampirik Glikopeptid Grubu Antibiyotik Kullanımı

n=985		n	%
Glikopeptid	Var	191	19,3
	Yok	794	80,6

Tablo 6.20. Glikopeptid Grubu Antibiyotiklerin Başlanma Endikasyonlarının Dağılımı

n=137	n	%
Mukozit	64	46
Tifilit	11	8
Solunum sıkıntısı	5	3,6
Gastrointestinal sistem semptomları	3	2,1
Hipotansiyon	2	1,4
Kateter enfeksiyonu belirtileri	1	0,7
Bilinmiyor	18	13,1

Atakların %32,4'ünde izlemde antibiyotik eklenmiş olup atağın başlangıcından ortalama 2,7±1,1 gün sonra eklenmiştir. En fazla teikoplanin (%19,8), lipozomal amfoterisin B (%6,4) ve flukonazol (%5,5) eklenmiştir (Tablo 6.21).

Tablo 6.21. Febril Nötropeni Ataklarında Antibiyotik Ekleme Özellikleri ve Eklenen Ajanlar

		n	%
Antibiyotik ekleme	Var	319	32,4
	Yok	665	67,6
Antibiyotik eklenme günü, Ort±SS		2,7±1,1	
Eklenen Antimikrobiyal Ajanlar*	Amikasin	39	4,0
	Piperasilin/tazobaktam	3	0,3
	Meropenem	2	0,2
	Kolistin	26	2,6
	Levofloksasin	4	0,4
	Tigesiklin	3	0,3
	Teikoplanin	195	19,8
	Vankomisin	7	0,7
	Linezolid	4	0,4
	Asiklovir	23	2,3
	Metronidazol	43	4,4
	Flukonazol	54	5,5
	Lipozomal amfoterisin B	63	6,4
	Vorikonazol	4	0,4
	Kaspofungin	17	1,7
	Siprofloksasin	11	1,1
	Trimetoprim-sülfametoksazol	5	0,5

*Birden fazla eklenen antibiyotik vardır.

Ataklarda en sık devam eden ateş (%15,7), oral mukozit (%7,2) ve kültür üremesi (%6,1) nedeni ile antibiyotik eklenmiştir (Tablo 6.22).

Tablo 6.22. Febril Nötropeni Ataklarında Antibiyotik Tedavisine Ekleme Yapılma Nedenlerinin Dağılımı

Antibiyotik Ekleme Sebepleri	n	%
Devam eden ateş	155	15,7
Oral mukozit	71	7,2
Gastrointestinal mukozit	20	2,0
Döküntü	23	2,3
İshal	30	3,0
Tifilit	3	0,3
Solunum sistemi semptomları	23	2,3
Kültür üremesi	60	6,1
Sepsis	4	0,4

Atakların %16,1'inde antibiyotik değişikliği yapılmış olup değişiklik ortalama olarak atağın başlangıcından $3,3 \pm 1,9$ gün sonra gerçekleşmiştir. Antibiyotik değişim nedenleri incelendiğinde; %5,6'sında devam eden ateş, %4,4'ünde kültür üremesi, %1,5'inde sepsis, %0,4'ünde solunum sistemi semptomları, %0,3'ünde GİS semptomları ve %0,3'ünde tifilit saptanmıştır. Antibiyotik değişimi sonrasında en sık başlanan ajan meropenem (%14,3) olup ataklarda toplam $8,5 \pm 4,9$ gün antibiyotik kullanılmıştır (Tablo 6.23).

Tablo 6.23. Febril Nötropeni Ataklarında Antibiyotik Değişim Oranları, Nedenleri ve Eklenen Antimikrobiyal Ajanların Dağılımı

		n	%
Antibiyotik değişimi	Var	159	16,1
	Yok	826	83,9
Antibiyotik değişim nedenleri*	Devam eden ateş	55	5,6
	Gastrointestinal sistem semptomları	3	0,3
	Tifilit	3	0,3
	Solunum sistemi semptomları	4	0,4
	Kültür üremesi	43	4,4
	Sepsis	15	1,5
Değişim sonrası başlanan antibiyotikler*	Amikasin	26	2,6
	Piperasilin/tazobaktam	5	0,5
	Meropenem	141	14,3
	Kolistin	9	0,9
	Levofloksasin	3	0,3
	Siprofloksasin	1	0,1
	Teikoplanin	8	0,8
	Linezolid	6	0,6
	Lipozomal amfoterisin B	22	2,2
	Kaspofungin	8	0,8
Antibiyotik değişim günü, Ort $\pm$ SS		3,3 $\pm$ 1,9	
Toplam antibiyotik kullanım süresi (gün), Ort $\pm$ SS		8,5 $\pm$ 4,9	

*Birden fazla antibiyotik değişim sebebi ve eklenen antibiyotik vardır.

Atakların %76,5'inde G-CSF kullanılmış olup ortalama $4,9 \pm 3,1$ gün kullanılmıştır (Tablo 6.24).

Tablo 6.24. Ataklarda G-CSF kullanım özellikleri

		n	%
G-CSF kullanımı	Var	754	76,5
	Yok	231	23,5
G-CSF kullanım süresi (gün), Ort $\pm$ SS		4,9 $\pm$ 3,1	

Atak başlangıcında evde bulunan hastaların yüksek riskli olma oranı (%40,4), hastanede bulunanlara kıyasla (%50,3) anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,002$). Yüksek riskli hastaların atak anındaki yaş ortalaması, düşük riskli olanlardan anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,007$). Kanseri türü hematolojik malignite olanlarda yüksek risk oranı (%54,3), solid tümörlü hastalara göre (%38,6) anlamlı şekilde daha fazladır ($p<0,001$). Kateter tipine göre değerlendirildiğinde; yüksek riskli olma oranı, implante port kateterde %40,9, tünelli SVK'de %65, tünelsiz SVK'de %33,3 ve kateteri olmayanlarda %44,3 olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,001$). Yüksek riskli olanların ortalama ateş derecesi düşük riskli olanların ortalama ateş derecesinden anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,003$). Oral mukozit görülenlerde yüksek risk oranı %52,8 iken görülmeyenlerde bu oran %42,9'dur ($p=0,028$). Tifilit görülenlerde yüksek risk oranı %85,7 olup görülmeyenlere göre (%43,5) anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,001$). Monosit düzeyi normal olanların %27,6'sı, monositopeni olanların %47,5'i, monositoz olanların ise %37,5'i yüksek riskli olup gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0,001$). Trombosit düzeyi normal olanların %26,3'ü, trombositopeni olanların %48,6'ı ve trombositoz olanların ise %10'u yüksek riskli olup aralarında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). CRP yüksekliği olan hastalarda yüksek risk oranı %51,1 iken, CRP normal olanlarda %30,8'dir ($p<0,001$). ESH yüksekliği olan hastalarda ise yüksek risk oranı %54,3, normal olanlarda %36,4 olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). Düşük risk grubundaki hastaların lökosit sayısı ($p<0,001$), MNS ($p<0,001$), lenfosit sayısı ($p=0,002$), MMS ($p<0,001$), trombosit düzeyi ($p<0,001$) yüksek riskli hastalara göre anlamlı şekilde yüksek; CRP ($p<0,001$) ve ESH ($p<0,001$) değeri ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Antibiyotik eklenenlerin yüksek risk olma oranı (%56,1) antibiyotik eklenmeyenlerin yüksek risk olma oranından (%38,6) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Antibiyotik değişimi olanların yüksek risk olma oranı (%53,5) antibiyotik değişimi olmayanların yüksek risk olma oranından (%42,6) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,012$). Düşük risk olanların ateşin sonlanım süresi ($p<0,001$) ve nötropeni sonlanım süresi ($p<0,001$) anlamlı düzeyde kısa saptanmıştır. G-CSF kullanılanların yüksek risk olma oranı (%39,5) G-CSF kullanılmayanların yüksek risk olma oranından (%60,2) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Düşük risk olan hastaların taburculuk süresi yüksek risk olanlardan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 6.25).

Tablo 6.25. Febril Nötropeni Ataklarında Klinik, Demografik ve Laboratuvar Parametrelerinin Risk Gruplarına Göre Karşılaştırılması

		Düşük risk		Yüksek risk		p*
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	314	57,0	237	43,0	0,336
	Kız	234	53,9	200	46,1	
Yaşam alanı	Kırsal	92	50,8	89	49,2	0,150
	Şehir	456	56,7	348	43,3	
Febril nötropeni atağına girdiği yer	Ev	351	59,6	238	40,4	0,002
	Hastane	197	49,7	199	50,3	
Atak Anı yaşı		7,8±5,2		8,6±5,2		0,007**
Tanı tarihi-Atak		0,5±0,5		0,6±,8		0,997**
Malignite türü	Hematolojik	166	45,7	197	54,3	<0,001
	Solid	382	61,4	240	38,6	
Kateter varlığı	Var	504	55,6	402	44,4	0,991
	Yok	44	55,7	35	44,3	
Kateter tipi	İmplant port kateter	442	59,1	306	40,9	<0,001
	Tünelli SVK	48	35,0	89	65,0	
	Tünelsiz SVK	14	66,7	7	33,3	
	Yok	44	55,7	35	44,3	
Kemoterapi alma durumu	Almış	539	55,8	427	44,2	0,464
	Bilinmiyor	9	47,4	10	52,6	
Atak öncesi son kemoterapi süresi (gün)		6,3±3,7		6,4±3,7		0,574**
Ateş	Var	545	55,7	434	44,3	0,781
	Yok	3	50,0	3	50,0	
Ateş Derecesi (°C)		38,1±,4		38,2±,5		0,003**
Öksürük	Var	18	56,3	14	43,8	0,943
	Yok	530	55,6	423	44,4	
Gastrointestinal mukozit	Var	24	48,0	26	52,0	0,265
	Yok	524	56,0	411	44,0	
Oral mukozit	Var	67	47,2	75	52,8	0,028
	Yok	481	57,1	362	42,9	
GİS semptomları	Var	13	48,1	14	51,9	0,430
	Yok	534	55,8	423	44,2	
Solunum sıkıntısı	Var	9	50,0	9	50,0	0,627
	Yok	539	55,7	428	44,3	
Döküntü	Var	4	40,0	6	60,0	0,353
	Yok	544	55,8	431	44,2	
Hipotansiyon	Var	3	30,0	7	70,0	0,119
	Yok	545	55,9	430	44,1	
Kateter enfeksiyonu belirtileri	Var	5	41,7	7	58,3	0,327
	Yok	543	55,8	430	44,2	
Tifilit	Var	3	14,3	18	85,7	<0,001
	Yok	545	56,5	419	43,5	
Lökosit düzeyi	Normal	10	83,3	2	16,7	0,076
	Lökopeni	537	55,4	433	44,6	
	Lökositoz	1	33,3	2	66,7	

Anemi	Var	452	54,7	375	45,3	0,176
	Yok	95	60,5	62	39,5	
	Ağır	458	53,6	397	46,4	
Lenfosit düzeyi	Normal	32	58,2	23	41,8	0,909
	Lenfopeni	514	55,4	413	44,6	
	Lenfositoz	2	66,7	1	33,3	
Monosit düzeyi	Normal	105	72,4	40	27,6	<0,001
	Monositopeni	433	52,5	391	47,5	
	Monositoz	10	62,5	6	37,5	
Trombosit düzeyi	Normal	123	73,7	44	26,3	<0,001
	Trombositopeni	415	51,4	392	48,6	
	Trombositoz	9	90,0	1	10,0	
CRP yüksekliği	Var	321	48,9	336	51,1	<0,001
	Yok	227	69,2	101	30,8	
ESH Yüksekliği	Var	211	45,7	251	54,3	0,001
	Yok	70	63,6	40	36,4	
Lökosit sayısı (/mm³)		1100±1600		800±1500		<0,001**
Hemoglobin (g/dL)		9,6±1,7		9,7±4,2		0,079**
MNS (/mm³)		200±200		100±200		<0,001**
Lenfosit sayısı (/mm³)		600±1100		500±1100		0,002**
MMS(/mm³)		190±760		160±1460		<0,001**
Trombosit sayısı(/mm³)		109.300±109.100		68.600±75.300		<0,001**
CRP (mg/L)		26,8±35,7		69,8±75,2		<0,001**
ESH (mm/saat)		38,8±30,6		57,9±38,3		<0,001**
Kültür pozitifliği	Var	96	55,5	77	44,5	0,967
	Yok	452	55,7	360	44,3	
Eklenen antibiyotik	Var	140	43,9	179	56,1	<0,001
	Yok	408	61,4	257	38,6	
Antibiyotik değişimi	Var	74	46,5	85	53,5	0,012
	Yok	474	57,4	352	42,6	
Ateşin sonlanım süresi (gün)		1,8±1,3		2,5±2,5		<0,001**
Nötropeni sonlanım süresi (gün)		5,9±8,5		11,0±12,1		<0,001**
G-CSF kullanımı	Var	456	60,5	298	39,5	<0,001
	Yok	92	39,8	139	60,2	
YBÜ Yatışı	Var	12	41,4	17	58,6	0,117
	Yok	536	56,1	420	43,9	
Mortalite	Var	7	50,0	7	50,0	0,665
	Yok	540	55,8	428	44,2	
Taburculuk Süresi (gün)		9,0±6,8		12,2±10,0		<0,001**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hematolojik malignitelerin atak başlangıcında evde olma oranı (%41,9) solid tümörlü hastaların evde olma oranından (%70,3) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0,001). Hematolojik malignitelerin atak tarihi ile tanı tarihi arasında geçen süresi solid tümörlü hastalarinkinden anlamlı şekilde kısa saptanmıştır (p<0,001). Hematolojik malignitelerin %63,4'ü implante port kateter, %27,3'ü tünelli SVK ve %2,8'i tünelsiz SVK kullanmakta iken

solid tümörlü hastaların %83,3'ü implante port kateter, %6,1'i tünelli SVK ve %1,8'i tünelsiz SVK kullanmakta olup aralarında anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$). Hematolojik malignite tanılı hastalarda son kemoterapi ile atak arasında geçen süre solid tümörlü hastalarinkinden anlamlı şekilde kısa saptanmıştır ($p<0,001$). Oral mukozit görülme oranı hematolojik maligniteli hastalarda %11,3 iken, solid tümörlülerde %16,2 olup fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,033$). Hematolojik maligniteli hastaların lökosit düzeyi değerlendirildiğinde, %0,6'sında normal düzey, %98,6'sında lökopeni ve %0,8'inde lökositoz saptanmıştır. Solid tümörlü hastaların ise %1,6'sında lökosit düzeyi normal iken, %98,4'ünde lökopeni mevcuttur. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,023$). Hematolojik maligniteli hastaların monosit düzeyleri değerlendirildiğinde; %18,2'sinde normal düzey, %79,3'ünde monositopeni ve %2,5'inde monositoz saptanmıştır. Solid tümörlü hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %12,7, %86,2 ve %1,1'dir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,014$). Hematolojik maligniteli hastaların trombosit düzeyleri değerlendirildiğinde; %19,6'sında normal trombosit sayısı, %78,2'sinde trombositopeni ve %2,2'sinde trombositoz saptanmıştır. Solid tümörlü hastalarda ise bu oranlar sırasıyla %15,5, %84,2 ve %0,3 olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$). Hematolojik malignitelerde CRP ($p=0,001$) ve ESH ($p=0,005$) yüksekliğinin görülme oranı solid tümörlü hastaların oranından anlamlı şekilde yüksektir. Hematolojik maligniteli hastaların lökosit sayısı ($p<0,001$), hemogloblin düzeyi ($p=0,020$), MNS ($p<0,001$), lenfosit sayısı ($p=0,002$), trombosit düzeyi ($p=0,010$) solid tümörlü hastaların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek; CRP ($p=0,001$) ve ESH ($p=0,049$) değerleri ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Hematolojik maligniteli hastalarda antibiyotik değişimi oranı %19,6 iken, bu oran solid tümörlü hastalarda %14,1 olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$). Ayrıca, hematolojik maligniteli hastalarda nötropeni sonlanım süresi, solid tümörlü hastalara göre anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur ($p<0,001$). Hematolojik maligniteli hastalarda G-CSF kullanım oranı %45,2 iken, solid tümörlü hastalarda bu oran %94,9'dur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Hematolojik maligniteli hastaların taburculuk süresi solid tümörlü hastalara kıyasla anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 6.26).

Tablo 6.26. Febril Nötropeni Ataklarında Klinik, Demografik ve Laboratuvar Parametrelerin Malignite Tipine Göre Karşılaştırılması

		Hematolojik		Solid		p*
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	205	56,5	346	55,6	0,796
	Kız	158	43,5	276	44,4	
Yaşam alanı	Kırsal	58	16,0	123	19,8	0,138
	Şehir	305	84,0	499	80,2	
Febril nötropeni atağına girdiği yer	Ev	152	41,9	437	70,3	<0,001
	Hastane	211	58,1	185	29,7	
Atak anı yaşı (yıl)		7,8±4,7		8,3±5,5		0,368**
Tam tarihi ile atak tarihi arasındaki süre (yıl)		0,5±0,7		0,6±0,6		<0,001**
Kateter varlığı	Var	339	93,4	567	91,2	0,214
	Yok	24	6,6	55	8,8	
Kateter tipi	İmplant port kateter	230	63,4	518	83,3	<0,001
	Tünelli SVK	99	27,3	38	6,1	
	Tünelsiz SVK	10	2,8	11	1,8	
	Yok	24	6,6	55	8,8	
Kemoterapi alma durumu	Almış	350	96,4	616	99,0	0,004
	Bilinmiyor	13	3,6	6	1,0	
Atak öncesi son kemoterapi süresi (gün)		5,7±4,0		6,8±3,5		<0,001**
Ateş	Var	361	99,4	618	99,4	0,858
	Yok	2	0,6	4	0,6	
Ateş Derecesi (°C)		38,2±,4		38,1±,5		0,945**
Öksürük	Var	10	2,8	22	3,5	0,504
	Yok	353	97,2	600	96,5	
Gastrointestinal mukozit	Var	15	4,1	35	5,6	0,303
	Yok	348	95,9	587	94,4	
Oral mukozit	Var	41	11,3	101	16,2	0,033
	Yok	322	88,7	521	83,8	
GİS semptomları	Var	10	2,8	17	2,7	0,987
	Yok	353	97,2	604	97,3	
Solunum sıkıntısı	Var	3	0,8	15	2,4	0,073
	Yok	360	99,2	607	97,6	
Döküntü	Var	4	1,1	6	1,0	0,836
	Yok	359	98,9	616	99,0	
Hipotansiyon	Var	2	0,6	8	1,3	0,339
	Yok	361	99,4	614	98,7	
Kateter enfeksiyonu belirtileri	Var	7	1,9	5	0,8	0,139
	Yok	356	98,1	617	99,2	
Tifilit	Var	8	2,2	13	2,1	0,905
	Yok	355	97,8	609	97,9	
Lökosit düzeyi	Normal	2	0,6	10	1,6	0,023
	Lökopeni	358	98,6	612	98,4	
	Lökositoz	3	0,8	0	0	

Anemi	Var	299	82,4	528	85,0	0,272
	Yok	64	17,6	93	15,0	
Lenfosit düzeyi	Normal	27	7,4	28	4,5	0,135
	Lenfopeni	335	92,3	592	95,2	
	Lenfositoz	1	0,3	2	0,3	
Monosit düzeyi	Normal	66	18,2	79	12,7	0,014
	Monositopeni	288	79,3	536	86,2	
	Monositoz	9	2,5	7	1,1	
Trombosit düzeyi	Normal	71	19,6	96	15,5	0,004
	Trombositopeni	284	78,2	523	84,2	
	Trombositoz	8	2,2	2	0,3	
CRP yüksekliği	Var	219	60,3	438	70,4	0,001
	Yok	144	39,7	184	29,6	
ESH yüksekliği	Var	153	74,6	309	84,2	0,005
	Yok	52	25,4	58	15,8	
Lökosit sayısı (/mm³)		1200±2000		900±1200		<0,001**
Hemoglobin (g/dL)		10,0±4,5		9,4±1,7		0,020**
MNS (/mm³)		240±260		170±230		<0,001**
Lenfosit sayısı (/mm³)		700±1200		500±1000		0,002**
MMS (/mm³)		300±1800		100±200		0,328**
Trombosit sayısı (/mm³)		106.100±113.300		82.500±86.200		0,010**
CRP (mg/L)		40,1±57,3		49,2±62,2		0,001**
ESH (mm/saat)		45,4±36,4		50,2±35,7		0,049**
Kültür pozitifliği	Var	72	19,8	101	16,2	0,152
	Yok	291	80,2	521	83,8	
Eklenen antibiyotik	Var	124	34,3	195	31,4	0,348
	Yok	238	65,7	427	68,6	
Antibiyotik değişimi	Var	71	19,6	88	14,1	0,026
	Yok	292	80,4	534	85,9	
Ateşin sonlanım süresi (gün)		2,3±2,3		2,0±1,7		0,073**
Nötropeni sonlanım süresi (gün)		12,7±15,7		5,5±3,7		<0,001**
G-CSF kullanımı	Var	164	45,2	590	94,9	<0,001
	Yok	199	54,8	32	5,1	
YBÜ Yatışı	Var	8	2,2	21	3,4	0,294
	Yok	355	97,8	601	96,6	
Mortalite	Var	6	1,7	8	1,3	0,628
	Yok	354	98,3	614	98,7	
Taburculuk Süresi (gün)		12,6±11,1		9,2±6,6		<0,001**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

2008-2016 yıllarındaki ataklar değerlendirildiğinde atak başlangıcının evde olma oranı (%51,5) 2017-2023 yıllarındaki ataklara göre (%67,5) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p<0,001). 2008-2016 yıllarında atak geçirmiş olanların atak atak anı yaşı (p=0,002), ateş derecesi (p<0,001), lökosit sayısı (p=0,003), MMS (p<0,001), ESH düzeyi (p<0,001), nötropeni sonlanım süresi (p<0,001), taburculuk süresi (p<0,001) 2017-2023 yılları arasında atak

geçirenlerden anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Buna karşın trombosit ($p=0,036$) değeri ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. 2008–2016 yılları arasında atak geçiren hastalarda hematolojik malignite tanılı olma oranı %42,6 iken, bu oran 2017–2023 döneminde %31,5 olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). 2008-2016 yıllarındaki ataklarda kateter varlığı oranı (%86,1) 2017-2023 yılları arasındaki atakların oranından (%97,5) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). 2008–2016 yılları arasındaki ataklarda kateter tipleri incelendiğinde; %69,2'sinde implante port kateter, %14,1'inde tünelli SVK, %2,7'sinde tünelsiz SVK bulunduğu, %13,9'unda ise kateter yer almadığı saptanmıştır. 2017–2023 yıllarındaki ataklarda ise %82,2'sinde implante port kateter, %13,7'sinde tünelli SVK, %1,6'sında tünelsiz SVK mevcutken yalnızca %2,5'inde kateter bulunmamaktadır. Kateter türlerinin dağılımı açısından iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiştir ($p<0,001$). 2008-2016 yıllarındaki ataklarda oral mukozit görülme oranı (%16,9) 2017-2023 yılları arasındaki ataklara göre (%12,1) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,034$). 2008-2016 yıllarında ataklarda tifilit görülme oranı (%4) 2017-2023 yılları arasında ataklardaki oranından (%0,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). 2008–2016 yılları arasında gelişen ataklarda ESH yüksekliği görülme oranı %85,2 iken, 2017–2023 yıllarındaki ataklarda bu oran %70,9 olarak saptanmıştır. İki dönem arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). 2008-2016 yıllarındaki ataklarda KNS üreme oranı (%1,1) iken 2017-2024 yılları arasında atak geçirenlerin oranından (%4,1) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,003$). 2008-2016 yıllarında atak geçirmiş olanların G-CSF kullanımı oranı (%70) 2017-2023 yılları arasında atak geçirenlerin oranından (%82,6) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). 2008-2016 yıllarındaki ataklarda solunum sıkıntısı görülme oranı (%2,5) 2017-2023 yılları arasındakinden (%0,6) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,013$). 2008-2016 yıllarındaki ataklarda septik şok görülme oranı (%1,9) 2017-2023 yılları arasındaki ataklara göre (%0,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,024$) (Tablo 6.27).

Tablo 6.27. Febril Nötropeni Ataklarında 2008–2016 ve 2017–2023 Dönemlerine Göre Klinik, Demografik, Laboratuvar ve Mikrobiyolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

		2008-2016		2017-2023		p*
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	264	55,7	287	56,2	0,882
	Kız	210	44,3	224	43,8	
Yaşam alanı	Kırsal	89	18,8	92	18,0	0,754
	Şehir	385	81,2	419	82,0	
Febril nötropeni atağına girdiği yer	Ev	244	51,5	345	67,5	<0,001
	Hastane	230	48,5	166	32,5	
Atak anı yaşı (yıl)		8,7±5,2		7,7±5,2		0,002**
Tanı tarihi ile atak tarihi arasındaki süre (yıl)		0,6±0,8		0,4±0,4		0,072**
Tümör türü	Hematolojik	202	42,6	161	31,5	<0,001
	Solid	272	57,4	350	68,5	
Kateter varlığı	Var	408	86,1	498	97,5	<0,001
	Yok	66	13,9	13	2,5	
Kateter tipi	İmplant port kateter	328	69,2	420	82,2	<0,001
	Tünelli SVK	67	14,1	70	13,7	
	Tünelsiz SVK	13	2,7	8	1,6	
	Yok	66	13,9	13	2,5	
Ateş	Var	469	98,9	510	99,8	0,111
	Yok	5	1,1	1	0,2	
Ateş derecesi (°C)		38,2±,5		38,1±,4		<0,001**
Öksürük	Var	15	3,2	17	3,3	0,886
	Yok	459	96,8	494	96,7	
Gastrointestinal mukozit	Var	21	4,4	29	5,7	0,374
	Yok	453	95,6	482	94,3	
Oral mukozit	Var	80	16,9	62	12,1	0,034
	Yok	394	83,1	449	87,9	
GİS semptomları	Var	16	3,4	11	2,2	0,238
	Yok	457	96,6	500	97,8	
Solunum sıkıntısı	Var	10	2,1	8	1,6	0,524
	Yok	464	97,9	503	98,4	
Döküntü	Var	4	,8	6	1,2	0,754
	Yok	470	99,2	505	98,8	
Hipotansiyon	Var	6	1,3	4	,8	0,534
	Yok	468	98,7	507	99,2	
Kateter enfeksiyonu belirtileri	Var	8	1,7	4	0,8	0,196
	Yok	466	98,3	507	99,2	
Tifilit	Var	19	4,0	2	0,4	<0,001
	Yok	455	96,0	509	99,6	

Lökosit düzeyi	Normal	6	1,3	6	1,2	0,250
	Lökopeni	465	98,1	505	98,8	
	Lökositoz	3	0,6	0	0	
Anemi	Var	400	84,4	427	83,7	0,777
	Yok	74	15,6	83	16,3	
Lenfosit düzeyi	Normal	29	6,1	26	5,1	0,163
	Lenfopeni	442	93,2	485	94,9	
	Lenfositoz	3	0,6	0	0	
Monosit düzeyi	Normal	73	15,4	72	14,1	0,200
	Monositopeni	390	82,3	434	84,9	
	Monositoz	11	2,3	5	1,0	
Trombosit düzeyi	Normal	79	16,7	88	17,2	0,194
	Trombositopeni	392	82,9	415	81,2	
	Trombositoz	2	0,4	8	1,6	
CRP yüksekliği	Var	328	69,2	329	64,4	0,109
	Yok	146	30,8	182	35,6	
ESH Yüksekliği	Var	335	85,2	127	70,9	<0,001
	Yok	58	14,8	52	29,1	
Lökosit sayısı (/mm³)		1100±2000		900±900		0,003**
Hemoglobin (g/dL)		9,7±2,1		9,6±3,7		0,058**
MNS (/mm³)		200±300		200±200		0,818**
Lenfosit sayısı (/mm³)		600±1400		500±700		0,263**
MMS (/mm³)		200±1600		100±200		<0,001**
Trombosit sayısı (/mm³)		85.000±87.900		97.000±105.700		0,036**
CRP (mg/L)		50,4±67,6		41,6±53,0		0,075**
ESH (mm/saat)		54,9±37,8		34,5±26,9		<0,001**
Kültür pozitifliği	Var	83	17,5	90	17,6	0,966
	Yok	391	82,5	421	82,4	
<i>E. coli</i> üremesi	Var	23	4,9	18	3,5	0,296
	Yok	451	95,1	493	96,5	
<i>K. pneumoniae</i> üremesi	Var	13	2,7	18	3,5	0,484
	Yok	461	97,3	493	96,5	
<i>P. aeruginosa</i> üremesi	Var	7	1,5	4	0,8	0,300
	Yok	467	98,5	507	99,2	
<i>A. baumannii</i> üremesi	Var	4	0,8	7	1,4	0,433
	Yok	470	99,2	504	98,6	
<i>Enterobacter spp.</i> üremesi	Var	1	0,2	3	0,6	0,625
	Yok	473	99,8	508	99,4	
<i>Klebsiella spp.</i> üremesi	Var	1	0,2	3	0,6	0,625
	Yok	473	99,8	508	99,4	
<i>S. maltophilia</i> üremesi	Var	6	1,3	1	0,2	0,060
	Yok	468	98,7	510	99,8	
<i>Proteus spp.</i> üremesi	Var	1	0,2	2	0,4	0,608
	Yok	473	99,8	509	99,6	

Koagülaz negatif Stafilokok üremesi	Var	5	1,1	21	4,1	0,003
	Yok	469	98,9	490	95,9	
S. aureus üremesi	Var	7	1,5	4	0,8	0,300
	Yok	467	98,5	507	99,2	
E. faecalis üremesi	Var	3	0,6	4	0,8	0,780
	Yok	471	99,4	507	99,2	
E. faecium üremesi	Var	6	1,3	1	0,2	0,060
	Yok	468	98,7	510	99,8	
S. pyogenes üremesi	Var	4	0,8	0	0	0,053
	Yok	470	99,2	511	100,0	
C. albicans üremesi	Var	5	1,1	6	1,2	0,859
	Yok	469	98,9	505	98,8	
Non-albicans Candida spp. üremesi	Var	2	0,4	4	0,8	0,688
	Yok	472	99,6	507	99,2	
Aspergillus fumigatus üremesi	Var	3	0,6	0	0	0,111
	Yok	471	99,4	511	100,0	
Serratia marcescens üremesi	Var	4	0,8	2	0,4	0,436
	Yok	470	99,2	509	99,6	
Achromobacter spp. üremesi	Var	0	0	1	0,2	0,335
	Yok	474	100,0	510	99,8	
Eklenen antibiyotik	Var	160	33,8	159	31,1	0,364
	Yok	313	66,2	352	68,9	
Antibiyotik değişimi	Var	76	16,0	83	16,2	0,929
	Yok	398	84,0	428	83,8	
Ateşin sonlanım süresi (gün)		2,3±2,4		1,9±1,4		0,506**
Nötropeni sonlanım süresi (gün)		9,5±13,3		6,9±6,9		<0,001**
G-CSF kullanımı	Var	332	70,0	422	82,6	<0,001
	Yok	142	30,0	89	17,4	
Taburculuk süresi (gün)		11,8±10,0		9,1±6,6		<0,001**
Solunum sıkıntısı	Var	12	2,5	3	0,6	0,013
	Yok	462	97,5	508	99,4	
Bilinç değişikliği	Var	4	0,8	3	0,6	0,717
	Yok	470	99,2	508	99,4	
Septik şok	Var	9	1,9	2	0,4	0,024
	Yok	465	98,1	509	99,6	
Kalp yetmezliği	Var	1	0,2	0	0	0,481
	Yok	473	99,8	511	100,0	
YBÜ yatış süresi (gün)		6,5±5,0		8,8±7,3		0,409**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Yoğun bakım ünitesinde yatış durumuna göre yapılan değerlendirmede, kırsal bölgede yaşayan hastaların geçirdiği ataklarda YBÜ'ye yatış oranı %5,5 olarak saptanmış olup bu oran

şehirde yaşayan hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,023$). Atak başlangıcında evde olanların YBÜ’de yatma oranı (%2) hastanede olanların oranından (%4,3) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,040$). YBÜ’de izlenen hastaların ortalama ateş derecesi YBÜ’de yatmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,028$). Solunum sıkıntısı görülenlerin YBÜ’de yatma oranı (%27,8) solunum sıkıntısı olmayanların oranından (%2,5) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hipotansiyon görülenlerin YBÜ’de yatma oranı (%30) hipotansiyonu olmayanların oranından (%2,7) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). YBÜ’de izlenen hastaların lökosit düzeyleri, YBÜ’ye yatmayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşük ($p=0,049$); CRP düzeyleri ise anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Kültür pozitifliği olan hastaların YBÜ’de yatış oranı %8,7 olup kültür negatif hastalara kıyasla (%1,7) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). *K. pneumoniae* üremesi olanların YBÜ’de yatma oranı (%16,1) üreme olmayanların oranından (%2,5) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). *P. aeruginosa* üremesi olanların YBÜ’de yatma oranı (%18,2) üreme olmayanların oranından (%2,8) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,039$). *A. baumannii* üremesi olanların YBÜ’de yatma oranı (%18,2) üreme olmayanların oranından (%2,8) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,039$). *S. maltophilia* üremesi olanların YBÜ’de yatma oranı (%28,6) üreme olmayanların oranından (%2,8) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,016$). *C. albicans* üremesi olanların YBÜ’de yatma oranı (%18,2) üreme olmayanların oranından (%2,8) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,039$). *Serratia marcescens* üremesi olanların YBÜ’de yatma oranı (%50) üreme olmayanların oranından (%2,7) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Antibiyotik eklenenlerin YBÜ’de yatma oranı (%6,6) antibiyotik eklenmeyenlerin oranından (%1,2) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Antibiyotik değişimi yapılan hastaların YBÜ’de yatma oranı (%12,6) antibiyotik değişimi yapılmayanlara (%1,1) göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). YBÜ’de yatanların ateşin sonlanım süresi yatmamış olanların süresinden anlamlı şekilde daha uzun saptanmıştır ($p<0,001$). YBÜ’de izlenen hastaların taburculuk süresi, YBÜ’ye yatırılmayan hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur ($p<0,001$). (Tablo 6.28).

Tablo 6.28. Febril Nötropeni Ataklarında Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Durumuna Göre Klinik, Laboratuvar, Mikrobiyolojik ve Sonlanım Parametrelerinin Karşılaştırılması

		YBÜ Yatışı var		YBÜ Yatışı yok		p *
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	18	3,3	533	96,7	0,500
	Kız	11	2,5	423	97,5	
Yaşam alanı	Kırsal	10	5,5	171	94,5	0,023
	Şehir	19	2,4	785	97,6	
Febril nötropeni atağına girdiği yer	Ev	12	2,0	577	98,0	0,040
	Hastane	17	4,3	379	95,7	
Atak anı yaşı (yıl)		8,2±5,5		8,2±5,2		0,925**
Tanı tarihi ile atak tarihi arasındaki süre (yıl)		0,7±,8		0,5±,6		0,182**
Tümör türü	Hematolojik	8	2,2	355	97,8	0,294
	Solid	21	3,4	601	96,6	
Kateter varlığı	Var	28	3,1	878	96,9	0,723
	Yok	1	1,3	78	98,7	
Kateter tipi	İmplant port kateter	21	2,8	727	97,2	0,206
	Tünelli SVK	5	3,6	132	96,4	
	Tünelsiz SVK	2	9,5	19	90,5	
	Yok	1	1,3	78	98,7	
Kemoterapi alma durumu	Almış	29	3,0	937	97,0	0,443
	Bilinmiyor	0	0	19	100,0	
Atak öncesi son kemoterapi süresi (gün)		6,3±4,1		6,4±3,7		0,790**
Ateş	Var	29	3,0	950	97,0	0,669
	Yok	0	0	6	100,0	
Ateş derecesi (°C)		38,3±,4		38,1±,4		0,028**
Öksürük	Var	2	6,3	30	93,8	0,242
	Yok	27	2,8	926	97,2	
Gastrointestinal mukozit	Var	1	2,0	49	98,0	0,685
	Yok	28	3,0	907	97,0	
Oral mukozit	Var	2	1,4	140	98,6	0,416
	Yok	27	3,2	816	96,8	
Gis semptomları	Var	1	3,7	26	96,3	0,814
	Yok	28	2,9	929	97,1	
Solunum sıkıntısı	Var	5	27,8	13	72,2	<0,001
	Yok	24	2,5	943	97,5	
Döküntü	Var	0	0,0	10	100,0	0,580
	Yok	29	3,0	946	97,0	
Hipotansiyon	Var	3	30,0	7	70,0	0,002
	Yok	26	2,7	949	97,3	
	Var	0	0	12	100,0	0,544

Kateter enfeksiyonu belirtileri	Yok	29	3,0	944	97,0	
Tifilit	Var	1	4,8	20	95,2	0,618
	Yok	28	2,9	936	97,1	
Lökosit düzeyi	Normal	0	0	12	100,0	0,794
	Lökopeni	29	3,0	941	97,0	
	Lökositoz	0	0	3	100,0	
Anemi	Var	24	2,9	803	97,1	0,798
	Yok	5	3,2	152	96,8	
	Ağır	23	2,7	832	97,3	
Lenfosit düzeyi	Normal	1	1,8	54	98,2	0,838
	Lenfopeni	28	3,0	899	97,0	
	Lenfositoz	0	0,0	3	100,0	
Monosit düzeyi	Normal	4	2,8	141	97,2	0,769
	Monositopeni	25	3,0	799	97,0	
	Monositoz	0	0,0	16	100,0	
Trombosit düzeyi	Normal	3	1,8	164	98,2	0,191
	Trombositopeni	25	3,1	782	96,9	
	Trombositoz	1	10,0	9	90,0	
CRP yüksekliği	Var	24	3,7	633	96,3	0,063
	Yok	5	1,5	323	98,5	
ESH yüksekliği	Var	15	3,2	447	96,8	0,779
	Yok	3	2,7	107	97,3	
Lökosit sayısı (/mm³)		900±800		1000±1600		0,779**
Hemoglobin (g/dL)		9,4±1,7		9,7±3,1		0,730**
MNS (/mm³)		200±300		200±200		0,115**
Lenfosit sayısı (/mm³)		500±600		600±1100		0,773**
MMS (/mm³)		100±200		200±1100		0,052**
Trombosit sayısı (/mm³)		68.700±94.300		91.900±97.800		0,049**
CRP (mg/L)		113,5±125,0		43,8±56,4		0,001**
ESH (mm/saat)		58,1±42,8		48,2±35,7		0,415**
Kültür pozitifliği	Var	15	8,7	158	91,3	<0,001
	Yok	14	1,7	798	98,3	
<i>E. coli</i> üremesi	Var	2	4,9	39	95,1	0,342
	Yok	27	2,9	917	97,1	
<i>K. pneumoniae</i> üremesi	Var	5	16,1	26	83,9	0,002
	Yok	24	2,5	930	97,5	
<i>P. aeruginosa</i> üremesi	Var	2	18,2	9	81,8	0,039
	Yok	27	2,8	947	97,2	
<i>A. baumannii</i> üremesi	Var	2	18,2	9	81,8	0,039
	Yok	27	2,8	947	97,2	
<i>Enterobacter</i> spp. üremesi	Var	0	0,0	4	100,0	0,727
	Yok	29	3,0	952	97,0	

Klebsiella spp üremesi	Var	0	0,0	4	100,0	0,727
	Yok	29	3,0	952	97,0	
S. maltophilia üremesi	Var	2	28,6	5	71,4	0,016
	Yok	27	2,8	951	97,2	
Proteus spp. üremesi	Var	0	0,0	3	100,0	0,763
	Yok	29	3,0	953	97,0	
Koagülaz negatif Stafilokok üremesi	Var	1	3,8	25	96,2	0,545
	Yok	28	2,9	931	97,1	
S. aureus üremesi	Var	0	0	11	100,0	0,561
	Yok	29	3,0	945	97,0	
E. faecalis üremesi	Var	1	14,3	6	85,7	0,189
	Yok	28	2,9	950	97,1	
E. faecium üremesi	Var	1	14,3	6	85,7	0,189
	Yok	28	2,9	950	97,1	
S. pyogenes üremesi	Var	1	25,0	3	75,0	0,113
	Yok	28	2,9	953	97,1	
C. albicans üremesi	Var	2	18,2	9	81,8	0,039
	Yok	27	2,8	947	97,2	
Non-albicans Candida spp. üremesi	Var	1	16,7	5	83,3	0,165
	Yok	28	2,9	951	97,1	
Aspergillus fumigatus üremesi	Var	0	0,0	3	100,0	0,763
	Yok	29	3,0	953	97,0	
Serratia marcescens üremesi	Var	3	50,0	3	50,0	<0,001
	Yok	26	2,7	953	97,3	
Achromobacter spp üremesi	Var	0	0,0	1	100,0	0,862
	Yok	29	2,9	955	97,1	
Eklenen antibiyotik	Var	21	6,6	298	93,4	<0,001
	Yok	8	1,2	657	98,8	
Antibiyotik değişimi	Var	20	12,6	139	87,4	<0,001
	Yok	9	1,1	817	98,9	
Ateşin sonlanım süresi (gün)		6,8±5,5		2,0±1,6		<0,001**
Nötropeni sonlanım süresi (gün)		9,8±8,9		8,1±10,6		0,101**
G-CSF kullanımı	Var	20	2,7	734	97,3	0,328
	Yok	9	3,9	222	96,1	
Mortalite	Var	14	100,0	0	0,0	<0,001
	Yok	15	1,5	953	98,5	
Taburculuk süresi (gün)		21,8±14,0		10,1±8,1		<0,001**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hayatını kaybeden hastalarda atak tarihi ile tanı tarihi arasında geçen süre, yaşamını sürdüren hastalara göre anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur (p=0,003). Kateter tipine göre mortalite oranları değerlendirildiğinde; implante port kateter kullanan hastaların %0,9'u, tünelli SVK kullananların %2,9'u, tünelsiz SVK kullananların %9,5'i ve kateteri olmayan hastaların

%1,3'ü hayatını kaybetmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,014$). Başvuru semptomları arasında solunum sıkıntısı bulunan hastaların mortalite oranı (%16,7), solunum sıkıntısı olmayan hastalara göre (%1,1) anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,002$). Hayatını kaybeden hastaların CRP düzeyleri, yaşamını sürdüren hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Antibiyotik eklenenlerin ölme oranı (%2,8) antibiyotik eklenmeyenlerin oranından (%0,8) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,018$). Antibiyotik değişimi olanların ölme oranı (%6,3) antibiyotik değişimi olmayanların oranından (%0,5) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ölenlerin ateşinin sonlanım süresi ölmeyenlerin süresinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Solunum sıkıntısı ($p<0,001$), bilinç değişikliği ($p<0,001$) ve septik şok ($p<0,001$) nedeni ile yoğun bakıma yatmış olanların ölme oranı anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (Tablo 6.29).

Tablo 6.29. Febril Nötropeni Ataklarında Mortalitenin Klinik, Laboratuvar, Mikrobiyolojik ve Tedavi Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

		Mortalite var		Mortalite yok		p*
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	9	1,6	540	98,4	0,525
	Kız	5	1,2	428	98,8	
Yaşam alanı	Kırsal	4	2,2	177	97,8	0,305
	Şehir	10	1,2	791	98,8	
Febril nötropeni atağına girdiği yer	Ev	5	0,8	584	99,2	0,062
	Hastane	9	2,3	384	97,7	
Atak anı yaşı (yıl)		9,5±5,4		8,1±5,2		0,296**
Tanı tarihi ile atak tarihi arasındaki süre (yıl)		1,1±1,0		0,5±0,6		0,003**
Tümör türü	Hematolojik	6	1,7	354	98,3	0,628
	Solid	8	1,3	614	98,7	
Kateter varlığı	Var	13	1,4	890	98,6	0,901
	Yok	1	1,3	78	98,7	
Kateter tipi	İmplant port kateter	7	0,9	739	99,1	0,014
	Tünelli SVK	4	2,9	132	97,1	
	Tünelsiz SVK	2	9,5	19	90,5	
	Yok	1	1,3	78	98,7	
Kemoterapi alma durumu	Almış	14	1,5	949	98,5	0,597
	Bilinmiyor	0	0	19	100,0	
Atak öncesi son kemoterapi süresi (gün)		6,1±4,0		6,4±3,7		0,711**
Ateş	Var	14	1,4	962	98,6	0,768
	Yok	0	0	6	100,0	
Ateş Derecesi (°C)		38,3±0,4		38,1±0,4		0,054**

Öksürük	Var	1	3,1	31	96,9	0,373
	Yok	13	1,4	937	98,6	
Gastrointestinal mukozit	Var	1	2,0	49	98,0	0,521
	Yok	13	1,4	919	98,6	
Oral mukozit	Var	1	0,7	141	99,3	0,706
	Yok	13	1,5	827	98,5	
GİS semptomları	Var	1	3,7	26	96,3	0,325
	Yok	13	1,4	941	98,6	
Solunum sıkıntısı	Var	3	16,7	15	83,3	0,002
	Yok	11	1,1	953	98,9	
Döküntü	Var	0	0	10	100,0	0,702
	Yok	14	1,4	958	98,6	
Hipotansiyon	Var	0	0	10	100,0	0,702
	Yok	14	1,4	958	98,6	
Kateter enfeksiyonu belirtileri	Var	0	0	12	100,0	0,675
	Yok	14	1,4	956	98,6	
Tifilit	Var	0	0	20	100,0	0,587
	Yok	14	1,5	948	98,5	
Lökosit düzeyi	Normal	0	0	12	100,0	0,896
	Lökopeni	14	1,4	953	98,6	
	Lökositoz	0	0	3	100,0	
Anemi	Var	12	1,5	812	98,5	0,860
	Yok	2	1,3	155	98,7	
	Ağır	10	1,2	842	98,8	
Lenfosit düzeyi	Normal	0	0	55	100,0	0,640
	Lenfopeni	14	1,5	910	98,5	
	Lenfositoz	0	0	3	100,0	
Monosit düzeyi	Normal	2	1,4	142	98,6	0,887
	Monositopeni	12	1,5	810	98,5	
	Monositoz	0	0	16	100,0	
Trombosit düzeyi	Normal	1	0,6	166	99,4	0,548
	Trombositopeni	13	1,6	792	98,4	
	Trombositoz	0	0	9	100,0	
CRP yüksekliği	Var	12	1,8	643	98,2	0,160
	Yok	2	0,6	325	99,4	
ESH yüksekliği	Var	7	1,5	453	98,5	0,415
	Yok	3	2,7	107	97,3	
Lökosit sayısı (/mm³)		800±600		1000±1500		0,820**
Hemogloblin (g/dL)		9,4±1,4		9,7±3,1		0,738**
MNS (/mm³)		300±300		200±200		0,315**
Lenfosit sayısı (/mm³)		400±400		600±1100		0,532**
MMS (/mm³)		100±200		200±1100		0,114**
Trombosit sayısı (/mm³)		53.100±38.500		91.200±96.000		0,195**
CRP (mg/L)		120,3±112,3		44,7±58,9		0,002**
ESH (mm/saat)		58,7±49,0		48,3±35,8		0,695**

Kültür pozitifliği	Var	4	2,3	168	97,7	0,285
	Yok	10	1,2	800	98,8	
<i>E. coli</i> üremesi	Var	0	0	41	100,0	0,431
	Yok	14	1,5	927	98,5	
<i>K. pneumoniae</i> üremesi	Var	2	6,5	29	93,5	0,069
	Yok	12	1,3	939	98,7	
<i>P. aeruginosa</i> üremesi	Var	0	0	11	100,0	0,688
	Yok	14	1,4	957	98,6	
<i>A. baumannii</i> üremesi	Var	1	9,1	10	90,9	0,147
	Yok	13	1,3	958	98,7	
<i>Enterobacter</i> spp. üremesi	Var	0	0	4	100,0	0,810
	Yok	14	1,4	964	98,6	
<i>Klebsiella</i> spp. üremesi	Var	0	0	4	100,0	0,810
	Yok	14	1,4	964	98,6	
<i>S. maltophilia</i> üremesi	Var	1	14,3	6	85,7	0,096
	Yok	13	1,3	962	98,7	
<i>Proteus</i> spp. üremesi	Var	0	0	3	100,0	0,835
	Yok	14	1,4	965	98,6	
Koagülaz negatif Stafilokok üremesi	Var	0	0	26	100,0	0,534
	Yok	14	1,5	942	98,5	
<i>S. aureus</i> üremesi	Var	0	0	11	100,0	0,688
	Yok	14	1,4	957	98,6	
<i>E. faecalis</i> üremesi	Var	1	14,3	6	85,7	0,096
	Yok	13	1,3	962	98,7	
<i>E. faecium</i> üremesi	Var	1	16,7	5	83,3	0,083
	Yok	13	1,3	963	98,7	
<i>S. pyogenes</i> üremesi	Var	0	0	4	100,0	0,810
	Yok	14	1,4	964	98,6	
<i>C. albicans</i> üremesi	Var	1	9,1	10	90,9	0,147
	Yok	13	1,3	958	98,7	
Non-albicans <i>Candida</i> spp. üremesi	Var	0	0	6	100,0	0,768
	Yok	14	1,4	962	98,6	
<i>Aspergillus fumigatus</i> üremesi	Var	0	0	3	100,0	0,835
	Yok	14	1,4	965	98,6	
<i>Serratia marcescens</i> üremesi	Var	0	0	6	100,0	0,768
	Yok	14	1,4	962	98,6	
<i>Achromobacter</i> spp üremesi	Var	0	0	1	100,0	0,904
	Yok	14	1,4	967	98,6	
Eklenen Antibiyotik	Var	9	2,8	310	97,2	0,018
	Yok	5	0,8	657	99,2	
Antibiyotik değişimi	Var	10	6,3	148	93,7	<0,001
	Yok	4	0,5	820	99,5	
Ateşin sonlanım süresi (gün)		7,9±6,1		2,0±1,7		<0,001**
Nötropeni sonlanım süresi (gün)		9,1±9,4		8,1±10,6		0,508**

G-CSF kullanımı	Var	8	1,1	745	98,9	0,107
	Yok	6	2,6	223	97,4	
Taburculuk süresi(gün)		12,4±9,9		10,3±8,5		0,618**
Solunum sıkıntısı	Var	8	53,3	7	46,7	<0,001
	Yok	6	0,6	961	99,4	
Bilinç değişikliği	Var	3	42,9	4	57,1	<0,001
	Yok	11	1,1	964	98,9	
Septik şok	Var	6	54,5	5	45,5	<0,001
	Yok	8	0,8	963	99,2	
Kalp yetmezliği	Var	0	0	1	100,0	0,904
	Yok	14	1,4	967	98,6	
YBÜ yatış süresi (gün)		7,4±4,8		6,9±6,7		0,427**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.



7. TARTIŞMA

Çalışmamızda, 204'ü (%57) erkek ve 154'ü (%43) kız olmak üzere toplam 358 malignite tanılı çocuk hastanın 985 FN atağı incelenmiştir. Hastaların ortalama atak sayısı $2,8 \pm 1,8$ olarak hesaplanmıştır. Erbaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 153 kanserli çocuğun 84'ü (%54,9) erkek olmak üzere hastaların 450 FN atağı incelenmiş; birey başına 2,94 atak geliştiği gösterilmiştir. Kar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 68 kanserli çocuğun 35'i (%52) erkek olmak üzere 200 FN atağını incelemiş olup birey başına 2,9 atak geliştiği gösterilmiştir (40, 45). Çalışmamızda elde edilen cinsiyet dağılım ve birey/atak oranı, literatürde bildirilen veriler ile uyumludur.

Çalışmaya dahil edilen hastaların atak anı yaş ortalaması $8,2 \pm 5,2$ yıl olarak hesaplanmıştır. Sarquis ve arkadaşlarının yaptığı 1654 FN atağının değerlendirildiği çalışmada ortalama yaş 7,2 yıl olarak hesaplanmıştır. Van Der Galien ve arkadaşlarının 77 FN atağını incelediği çalışmada ise ortalama yaş 6,3 yıl olarak bildirilmiştir (6, 155). Çalışmamızdaki atak anı yaş ortalaması, literatürdeki bulgularla benzerlik göstermektedir. Ancak farklı çalışmalarda yer alan hasta tanıları ve örneklem büyüklükleri bu yaş dağılımında etkili olabilir.

Hastaların %35,2'sinde hematolojik maligniteler, %64,8'inde ise solid tümörler tespit edilmiştir. Kipchumba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hematolojik malignite oranı %64,5, solid tümör oranı %35,5 olarak saptanmıştır. Cost ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hematolojik malignite oranını %67,2 olarak göstermişlerdir (156, 157). Çalışmamızda literatüre kıyasla daha düşük hematolojik maligniteli hasta oranı saptanmasının bu hastaların bir kısmının Ankara Üniversitesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde izlenmesi nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda atakların %99,4'ünde başvuru anında ateş yüksekliği saptanmış olup ortalama ateş derecesi $38,2 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ şeklinde hesaplanmıştır. Khairullah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama ateş derecesi $38,7^{\circ}\text{C}$ olarak hesaplanmıştır.(158) Çalışmamızda hastaların başvuru semptomları incelendiğinde ateşten sonra en sık oral mukozit (%14,4) ve gastrointestinal mukozit (%5,5) görülmüştür. Kar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da en sık semptom oral ve gastrointestinal mukozit olup hastaların %33,4'ünde görüldüğü raporlanmıştır (40). Alali ve arkadaşlarının 453 FN atağını içeren çalışmasında %31,57 ile gastrointestinal semptomlar en sık, %22,96 ile mukozit ikinci en sık semptom olarak bildirilmiştir (159).

Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda, klinik olarak enfeksiyon odağı saptanan olgularda mukozit %27–33, üst solunum yolu enfeksiyonu %12–33, pnömoni %14–24 ve gastroenterit %8–16 oranında bildirilmiştir (40, 64). Çalışmamızda gastrointestinal semptomlar hastaların %2,7'sinde görülürken tifilit %2,1 oranında saptanmıştır. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada oral mukozit %27,3 oranında en sık semptom olarak saptanmıştır. Gastroenterit %14 oranında görülürken, tifilit %1,3 saptanmıştır (64). Çalışmamızdaki hastaların başvuru ateş değerleri ve başvuru semptomları literatür ile benzer olmakla birlikte örneklem büyüklüğüne göre değişkenlik olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, hastaların %98,1'inin FN atağından önce kemoterapi alıp almadığı bilgisine ulaşılmış olup bu hastaların FN atağından ortalama $6,4 \pm 3,7$ gün önce kemoterapi aldıkları belirlenmiştir. Erbaş ve arkadaşlarının hematolojik maligniteli hastalar üzerinde yaptığı çalışmada kemoterapiden ortalama 4 gün (1-8 gün) sonra FN atağı geliştiği tespit edilmiştir (45). Omar ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada ise son kemoterapiden FN atağına kadar geçen ortalama sürenin 7 gün (1-33 gün) olduğu hesaplanmıştır (160). Kara ve arkadaşları kemoterapi ile FN atağı arasında geçen süreyi ortalama 8 gün (0-50 gün) olarak belirtmişlerdir (64). Meena ve arkadaşlarının Hindistan'da gerçekleştirdiği çalışmada ise hastaların %72,7'sinde FN atağı, son kemoterapiden sonraki ilk 7 gün içinde ortaya çıkarken, 7 günden sonra gelişen atak oranı %28 olarak bulunmuştur (161). Çalışmamızdaki hastaların son kemoterapi tarihi ile FN atağı arasında geçen süre literatür ile benzerlik göstermektedir. Bu veriler, kemoterapi alan hastaların FN atağı açısından özellikle ilk hafta içinde dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda atakların %92'sinde kateter mevcut olup bunların %75,9'unda implante port katater, %13,9'unda tünelli SVK ve %2,1'inde ise tünelsiz kateter kullanıldığı tespit edilmiştir. Haeusler ve arkadaşlarının 462 hastanın 858 FN atağını incelediği çalışmasında hastaların %60'ı hematolojik malignite ile takipliydi ve hastaların %98,5'inde FN atağı anında kateter mevcuttu. Bunların %53,7'sinin implante port katater olduğu saptanmıştır (162). Kateter kullanımı; özellikle uzun süren, yoğun kemoterapi dönemlerinde tetkik ve tedavinin sürdürülebilirliği için önem taşımaktadır. Malignitenin türü ve risk sınıfına göre en uygun kateter tipi seçilmektedir. Çalışmamızdaki kateter kullanım oranı literatür ile uyumlu olmakla birlikte, örneklem grubundaki hematolojik ve solid tümör oranlarına bağlı olarak kullanılan kateter tiplerinin dağılımı farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda, başvuru anında değerlendirilen hemogram sonuçlarına göre hastaların %84'ünde anemi ve %82'sinde trombositopeni mevcut olup tüm hastalarda nötropeni saptanmıştır. Ortalama MNS $190 \pm 240/\text{mm}^3$ olarak hesaplanmıştır. Hastaların %66,7'sinde CRP ve %80,8'inde ESH yüksekliği başvuru anında mevcuttu. Bulgularımız, Thangthong ve arkadaşlarının 267 hastada 563 FN atağını incelediği çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Söz konusu çalışmada, hastaların %71,5'i hematolojik malignite, %28,5'i ise solid tümör tanısıyla izlenmekteydi. Başvuru anında ortalama hemoglobin düzeyi 9,5 g/dL, MNS $70/\text{mm}^3$ ve ortalama trombosit sayısı $79.092/\text{mm}^3$ olarak bildirilmiştir (163). Kar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %61,3'ü hematolojik malignite tanılı olan 150 FN atağı değerlendirilmiş ve başvuru anında ortalama MNS $70/\text{mm}^3$ olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada, ortalama CRP düzeyi 28,5 mg/dL, ESH ise $52,5 \pm 32,6$ mm/saat olarak bildirilmiştir (64). Literatürde benzer çalışmalarda hematolojik maligniteli hasta oranı arttıkça MNS ortalamasının daha düşük seyrettiği görülmüştür. Çalışmamızda solid tümör tanılı hasta sayısı hematolojik maligniteli hasta sayısından yüksek olduğu için ortalama MNS'nin literatüre göre yüksek saptandığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda CRP ve ESH yüksekliği sıklığının daha fazla olmasının hasta grubumuzun inflamatuvar yanıt açısından daha belirgin bir aktivasyon göstermesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Ataklarda başvuru anında kültür alınma durumu incelendiğinde, hastaların %99,1'inden kan kültürü ve %92,1'inden kateter kültürü alındığı tespit edilmiştir. Gerçek bakteriyemiye kateterle ilişkili enfeksiyondan ayırt etmeye ve kateterin çıkarılmasıyla ilgili kararları yönlendirmeye yardımcı olması için önerilen hem perifer kan kültürü hem de kateter kültürü alınması klinik önerisine (94) uyduğumuz ve yüksek oranda uyguladığımız görülmektedir. Çalışmamızda FN ataklarının %54,5'inde idrar kültürü alındığını tespit edildi. Bu da kılavuzların idrar tetiklerinin sadece semptomatik hastalarla sınırlandırılmaması önerisine (12) kısmi olarak uygun görünmektedir.

Çalışmamızda FN atağı sırasında yapılan kültür incelemelerinde, atakların %17,6'sında kültür üremesi, %13'ünde ise bakteriyemi saptanmıştır. Bakteriyemilerde %58,2 gram-negatif, %30,9 gram-pozitif etkenler izole edilmiştir. Kültür türüne göre etken dağılımı incelendiğinde; kan kültürlerinde en sık izole edilen mikroorganizmalar *Escherichia coli* (%21,1) ve KNS olmuştur. Kateter kültürlerinde ise en yaygın etken %32,7 oranıyla KNS olarak tespit edilmiştir. Kan ve kateter kültürlerinin birlikte pozitif olduğu olgularda en sık üreyen etken *Klebsiella pneumoniae* olup %27,8 oranında izole edilmiştir. Agyeman ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli, 441 FN atağının incelendiği çalışmada atakların %22'sinde mikrobiyolojik olarak

belirlenmiş enfeksiyon tespit edilmiş, bu enfeksiyonların %16,8'inin bakteriyel, %1,1'inin ise fungal kaynaklı olduğu bulunmuştur (164). Hakim ve arkadaşlarının 337 FN atağını incelediği çalışmada mikrobiyolojik etken saptanma oranı %22 olarak bildirilmiş; saptanan enfeksiyonların %63'ünün bakteriyel, %2,4'ünün fungal kaynaklı olduğu rapor edilmiştir. En sık izole edilen etkenler viridans streptokoklar, *Pseudomonas spp.* ve *Escherichia coli* olarak bildirilmiştir (10). Nguyen ve arkadaşlarının çalışmasında kan kültüründe üreme oranı %5,93 olarak belirtilmiş; pozitif kültürlerin %52'sini gram-pozitif bakteriler oluşturmuştur. Bunların %32'si *Streptococcus pneumoniae*, %20'si ise *Staphylococcus aureus* olarak tanımlanmıştır. Gram-negatif bakteriler arasında ise *Moraxella catarrhalis* (%16), *Haemophilus influenzae* (%12), *Escherichia coli* (%16) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%4) bildirilmiştir (165). Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kan kültürlerinde en sık *E.coli* üremesi olduğu bildirilmiştir (166). Lee ve arkadaşlarının Güney Kore'de gerçekleştirdiği dört yıllık retrospektif çalışmada, 186 febril nötropenik çocukta gelişen 336 bakteriyemi atağını analiz etmiştir ve gram-pozitif ajanlarda artış eğilimi bildirilse de vakaların %50'sinden fazlasının gram-negatif bakteriler kaynaklı olduğu belirlenmiştir (167).

Çalışmamızdaki kültür üreme miktarı bazı çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Bunun standart ve uygun şekilde uygulanmayan kültür alım tekniğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda FN atağı sırasında kültür üreme miktarı literatürde bildirilen değerlerle genel olarak uyumlu olmakla birlikte, gram-negatif bakterilerin baskın olduğu gözlenmiştir. Bu FN yönetiminde ampirik antibiyotik tedavisinin belirlenmesinde gram-negatif kapsama sahip tedavinin öncelikli olarak seçilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ancak izole kateter kültürü üremelerinde gram-pozitif etkenlerin baskın olduğu görülmüştür. Literatürde yer alan gram-pozitif etken baskınlığı çalışmamızda görülmemiş olmakla birlikte kateter kullanımının gram-pozitif etkenlerin üreme sıklığını arttırdığına yönelik görüşleri destekler nitelikte bir sonuç elde ettik. Bu sonucun hastanemizin yerel bakteri florasının farklılığı, el hijyeni, kateter bakımı ve antisepsi yöntemlerine uyum nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Bununla birlikte, çalışmamızda kateter ilişkili enfeksiyonlarda gram-pozitif bakterilerin (koagülaz negatif stafilokoklar) daha yüksek oranda görülmesi, kateter kaynaklı enfeksiyonların önemli bir sorun olduğunu ve gerektiğinde erken müdahale edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızın bulguları, FN atağı geçiren hastalarda enfeksiyon etkenlerinin belirlenmesinde kültür alımının önemini ortaya koymakta ve ampirik tedavi yaklaşımlarının bu veriler doğrultusunda şekillendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda mantar üremesi atakların %1,9’unda tespit edilmiştir. Türkiye’de çocukluk çağı lösemileriyle ilgili yapılan bir çalışmada FN ataklarının %10’unda mantar enfeksiyonu geliştiği bildirilmiş, en sık *Candida* spp. izole edilmiştir (40). Tezcan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %5,2 olarak görülmüştür (168). Çalışmamızda mantar üreme oranları literatürden düşük saptanmıştır. Bu farklılığın olası nedenleri arasında tanı ve takip kriterlerindeki farklılıklar ile kullanılan kültür teknikleri yer alabilir. Öte yandan, saptanan düşük oran, etkili enfeksiyon kontrol önlemlerine bağlı olumlu bir sonuç olarak da değerlendirilebilir. Ancak mantar enfeksiyonlarının özellikle derin ve persistan nötroopenisi olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırdığı dikkate alındığında bu enfeksiyonların daha geniş çaplı çalışmalarla detaylı şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda gram-pozitif bakterilerin izole edildiği atakların %37’sinde metisilin, %14,2’sinde ise vankomisin direnci saptanmıştır. Gram-negatif bakterilerde ise %88,6 oranında GSBL pozitifliği, %25,2 oranında karbapenem direnci ve %7,8 oranında kolistin direnci tespit edilmiştir. Literatürde GSBL pozitifliği %85–91, karbapenemaz pozitifliği %22–27, kolistin direnci %7–11 ve gram-pozitif bakterilerde metisilin direnci %34–40, vankomisin direnci ise %12–15 arasında bildirilmektedir (169-172). Erbaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %8,6 gram-pozitif bakteri ve %16 gram-negatif bakteri üremesi görülmüştür. Gram-negatif bakterilerin %53,8’inde GSBL pozitifliği, %10,2 karbapenem direnci tespit edilmiştir (45). Literatür ile kıyaslandığında hastanemizde bazı çalışmalara göre daha yüksek GSBL pozitifliği ve karbapenem direnci söz konusudur. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, hastane florasında daha sık görülen dirençli suşların bu direnç artışında etkili olabileceği düşünülmüştür. Karbapenem dirençli bakterilerin artışı, FN hastalarında kolistin gibi daha toksik ajanların kullanımını zorunlu kılmaktadır. Ancak çalışmamızda belirlenen %7,8 kolistin direnci son çare olarak kullanılan bu antibiyotiğe karşı da direnç geliştiğini göstermekte ve alternatif tedavi stratejilerinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Aynı zamanda bu hastalarda dirençli bakterilerin yaygınlığı, ampirik antibiyotik tedavisinin dikkatli seçilmesini de zorunlu kılmaktadır. Hastane bazlı direnç oranlarının düzenli olarak izlenmesinin, akılcı antibiyotik kullanımının ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda FN ataklarında tercih edilen ampirik antibiyoterapi rejimleri değerlendirildiğinde, merkezimizde en sık kullanılan tedavi piperasilin/tazobaktam (%52,5) monoterapisi olarak saptanmıştır. Bunu sırasıyla sefoperazon/sulbaktam (%12,7), sefoperazon/sulbaktam + amikasin kombinasyonu (%11,5), sefepim (%0,3) ve sefepim + amikasin kombinasyonu (%15,3) takip etmiştir. 2021 yılında yapılan 18 çalışmayı kapsayan bir

sistemik derlemeye göre, antipsödomonal beta-laktamlar arasında tedavi başarısı, yan etkiler, mortalite ve yeni enfeksiyon gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu derlemede meropenem, tedavi modifikasyonu açısından daha az gereklilik göstermiş; seftazidim ve meropenem daha düşük yan etki riski ile ilişkilendirilmiştir. Sefoperazon/sulbaktam ve piperasilin/tazobaktam rejimleri ise daha düşük mortalite oranı ile ilişkilendirilmiştir. Piperasilin/tazobaktam ve meropenem ayrıca yeni gelişen enfeksiyon riskinin daha düşük olmasıyla öne çıkmıştır (173). Piperasilin/tazobaktam ve sefepim monoterapisini karşılaştıran bir başka randomize çalışmada, tedavi başarı oranları benzer bulunmuş; modifikasyon gerektirmeyen başarı %60, toplam başarı ise yaklaşık %97 olarak bildirilmiş ve anlamlı bir yan etki farkı saptanmamıştır (174). Tüm bu bulgular merkezimizde daha sık tercih edilen piperasilin/tazobaktam tedavisinin etkili ve güvenli bir seçenek olduğunu göstermektedir. Ocak 2025'te yayınlanan ve Çocuk Onkoloji Grubu'nun (Children's Oncology Group) 129 merkez üzerinde yaptığı ve FN ataklarına yaklaşımlarının değerlendirildiği anket çalışmasında genel durumu iyi olan hastalarda en sık kullanılan antibiyoterapi sefepim (%82,2, n=106) olarak bildirilmiştir. Durumu kritik olan FN hastalarında ise sefepim (%69,8, n = 90) ve vankomisin (%89,1, n = 115) en sık tercih edilen ajanlar olarak belirtilmiştir. Bazı merkezler ayrıca meropenem (%25,6), piperasilin/tazobaktam (%9,3) ve sefepime ek olarak aminoglikozid kombinasyonları (%24,0) kullanıldığını belirtmiştir (175). Dünya genelinde çocukluk çağı FN yönetiminde tercih edilen ampirik antibiyotik rejimleri merkezin deneyimine, mevcut flora ve kaynaklarına göre çeşitlilik gösterebilmektedir. Yine de son yıllardaki çalışmalar, geniş spektrumlu beta-laktam monoterapinin yaygın bir uygulama olduğunu göstermektedir (176). Bir başka sistemik derlemede, dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefepim ilk tercih edilen ajan olarak ön plana çıkarken, üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidim ise çoğunlukla aminoglikozidlerle kombine olarak tercih edilmiştir. Piperasilin/tazobaktam daha çok ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır (176). Az sayıda merkez, başlangıç tedavisinde karbapenem grubu antibiyotikleri tercih etmektedir ve genel eğilim, bu ajanların dirençli patojen varlığında veya klinik kötüleşme durumlarında kullanılması yönündedir (176). Alman Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Derneği ve Alman Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin 51 pediatrik onkoloji merkezinde yürüttüğü anket çalışması sonucunda merkezlerin %52'si birinci basamak tedavi olarak antibakteriyel monoterapiyi tercih ettiklerini, monoterapi için ise en sık (%61) piperasilin/tazobaktam tercih ettiklerini belirtmişlerdir (13). Türkiye gibi orta-üst gelirli ülkelerde ve pek çok gelişmiş merkezde, ampirik tedavide sefepim veya piperasilin/tazobaktam gibi ajanlarla monoterapi ön planda kullanılmaktadır. Geçmişte sıkça kullanılan seftazidim ve aminoglikozid kombinasyonu yerine, son yıllarda monoterapinin benzer etkinlikte olduğu kanıtlandığından tek ajanlı rejimlere geçiş olmuştur (177). Sonuç

olarak çalışmamızın bulguları, literatür ile uyumlu şekilde piperasilin/tazobaktam monoterapisinin etkin ve güvenilir bir seçenek olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, FN yönetiminde antibiyotik seçiminde bireysel hasta faktörleri, kurumsal flora ve direnç profili, mevcut klinik kılavuzlar dikkate alınarak uygun ve etkin bir yaklaşım belirlenmelidir.

Febril nötropenik atakların yönetiminde başlangıçta seçilen ampirik antibiyoterapinin yeterli olmaması nedeniyle klinik izlem sırasında antibiyotik rejiminde değişiklik ihtiyacı gelişebilir. Çalışmamızda atakların %32,4'üne antibiyotik eklenmiş olup bu eklemeler başlangıç tedavisinden ortalama $2,7 \pm 1,1$ gün sonra gerçekleşmiştir. En sık eklenen ajanlar arasında teikoplanin (%19,8), liposomal amfoterisin B (%6,4) ve flukonazol (%5,5) yer almaktadır. Antibiyotik eklenme nedenleri arasında en sık devam eden ateş (%15,7), oral mukozit (%7,2) ve kültür üremesi (%6,1) bildirilmiştir. Kuzey Carolina Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde yapılan retrospektif bir çalışmada atakların %29,6'sında mevcut ampirik antibiyoterapiye yeni ajan eklenmiştir. Eklenen antibiyotik en sık %50 oran ile vankomisin ve %8,3 antifungal tedavidir. Ancak bu ajanların eklenme sebeplerine çalışmada yer verilmemiştir (158). Alman Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Derneği ve Alman Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin 51 pediatrik onkoloji merkezinde yürüttüğü anket çalışmasında ateşi devam eden hastalarda merkezlerin %48'i 48 saat sonra, %30'u 72 saat sonra ve %22'si vaka bazında klinik durum değerlendirilerek ampirik antibiyoterapi değişimi yaptıklarını belirtmiştir (13). Çocuk Onkoloji Grubu'nun yaptığı anket çalışmasında FN hastalarında antibiyotik kapsamının genişletilmesini sağlayacak klinik senaryoları belirlemeleri istenmiş ve vankomisin eklenmesinin en yaygın nedeni şiddetli hastalık görünümü olarak belirtilmiştir. Diğer sebepler ise gram-pozitif enfeksiyon endişesi, yüksek doz siterabin kullanımı ve şiddetli mukozit olarak belirtilmiştir. Şiddetli karın ağrısı veya nötropenik enterokolit endişesi, perianal ağrı, şiddetli hastalık görünümü ise en sık anaerobik organizmalar için ampirik kapsam genişletme nedenleri olarak belirtilmiştir. Çocuk Onkoloji Grubu tarafından onaylanan kılavuzlar, yalnızca inatçı ateşe dayanarak ampirik antibiyotik kapsamının genişletilmesine şiddetle karşı çıkmaktadır; ancak katılımcıların %36'sı bu klinik durumda vankomisin eklediğini bildirmiştir (175). FN hastalarında antibiyotik eklenme ihtiyacı, büyük ölçüde klinik yanıtın yetersiz olması, dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon gelişimi ve fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkması ile ilişkilidir. Kılavuzların inatçı ateş ile ampirik antibiyotik genişletilmesini istememesinin nedeni, devam eden ateşin her zaman bakteriyel enfeksiyona işaret etmemesi ve gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının antibiyotik direncini artırma potansiyelidir. Ancak FN hastalarında inatçı ateşin sepsis veya ciddi bakteriyel enfeksiyonların bir göstergesi olabileceği göz önüne alındığında, klinisyenlerin hastanın genel durumu, eşlik eden semptomlar ve

laboratuvar parametreleri ile birlikte antibiyotik ekleme kararını vermesi gerekmektedir. Hastanın hemodinamik durumu, kateter ilişkili enfeksiyon şüphesi, dirençli bakteriyel patojenlerin varlığı gibi faktörler göz önüne alınarak antibiyoterapi genişletme kararının bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde en sık glikopeptid grubu antibiyotikler ve antifungal ajanlar eklenmiş olup antibiyotik eklenme süresi de önerilen zaman aralıklarıyla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda atakların %16,1'inde antibiyotik değişimi olmuş ve başlangıç tedavisinden ortalama ortalama $3,3 \pm 1,9$ gün sonra bu değişim gerçekleşmiştir. Antibiyotikler %5,6 devam eden ateş, %0,3'ü ishal, %0,3'ü tifilit, %0,4'ü solunum sistemi semptomları, %4,4'ü kültür üremesi ve %1,5'i sepsis sebebi ile değişmiştir. En sık yeni başlanan antibiyotiğin meropenem (%14,3) olduğu tespit edilmiştir. Stabell ve arkadaşlarının Norveç'te yaptığı çok merkezli retrospektif çalışmada, 236 FN atağının %33'ünde antibiyoterapi değişikliği yapılmış ve en sık neden %54,5 ile devam eden ateş olarak bildirilmiştir (178). Geniş merkez deneyimlerine göre, ampirik tedavi başlanan FN hastalarının yalnızca %30'unda üçüncü günün sonunda ateşin sonlandığı, bu oranın yedinci günde %70'e ulaştığı bildirilmektedir. Birçok hastada, ek müdahale olmadan ilk hafta içinde antibiyotiklerin etkisiyle ateş düzelmektedir. Bu nedenle sadece persiste eden ateş varlığı, klinik durumu stabil bir hastada antibiyotik rejimini hemen değiştirmek için tek başına yeterli bir neden olmayabilir (179). ASCO klinik olarak stabil olan hastalarda sadece devam eden ateşe dayanarak başlangıçtaki ampirik antibiyotik rejiminin değiştirilmemesine önermesine (12) rağmen çalışmamızda da literatürde de en sık neden hala devam eden ateştir. Devam eden ateş, hekimlerde tedavinin yetersiz olduğu izlenimini oluşturabilir ve erken antibiyotik değişimine yol açabilir. Ayrıca febril nötropenik hastalarda enfeksiyon odaklarının belirlenmesinin güçlüğü nedeniyle erken dönem antibiyotik değişimi ile olası dirençli patojenlerin hedeflenmesi amaçlanıyor olabilir. Bununla birlikte, gereksiz antibiyotik değişimlerinin direnç gelişimi, toksisite ve maliyet artışı gibi olumsuz sonuçlara yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, antibiyotik değişimi kararlarının bireyselleştirilmesi ve yalnızca ateşin persiste etmesi değil, hastanın klinik durumu, enfeksiyon göstergeleri ve mikrobiyolojik veriler göz önüne alınarak verilmesi önem arz etmektedir.

Çalışmamızda FN ataklarının %76,5'inde G-CSF kullanılmış olup kullanım süresi ortalama $4,9 \pm 3,1$ gün olarak hesaplanmıştır. Hematolojik maligniteli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada G-CSF kullanım oranı %57,7 olarak bildirilmiştir (45). Demirkaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada FN ataklarının %20,4'ünde G-CSF kullanılmıştır (180). Çalışmamızda G-CSF kullanım oranlarının bu çalışmalara kıyasla daha yüksek olması, hasta

grubumuzun risk profili, G-CSF kullanım endikasyonlarına yaklaşım farkları ve klinik uygulamalar arasındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Çalışmamızda ateşin sonlanma süresi ortalama $2,10 \pm 1,97$ gün ve nötropeni sonlanım süresi ortalama $8,17 \pm 10,54$ gün olarak hesaplanmıştır. Atakların taburculuk süresi ortalama $10,33 \pm 8,47$ gün olarak hesaplanmıştır. Hakim ve arkadaşlarının incelediği 337 FN atağında hastalar ortalama 1,1 gün (minimum-maksimum: 0,4–73,4 gün) ateşli kalmış ve ortalama 4,0 gün (minimum-maksimum: 0,25–146 gün) hastanede yatmıştır (10). Omar ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastanede kalış süresi ortalama 7 gün (minimum 1 – maksimum 81 gün) olarak hesaplanmıştır (160). Ateşin ve nötropenin sonlanım süresi genel olarak literatür ile uyumlu görünmektedir. FN hastalarında yatış süresinin kısaltılması için erken stabilizasyon sağlanması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması ve nötropeni süresinin azaltılmasına yönelik destekleyici tedavilerin (örneğin G-CSF kullanımı) uygulanması önemli olabilir.

Çalışmamızda atakların %2,9’unda YBİ gelişmiştir ve YBÜ yatış süresi ortalama $7,14 \pm 5,73$ gün olarak hesaplanmıştır. Mayora ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YBÜ’de ortalama yatış süresi $6,75 \pm 5,79$ gün olarak hesaplanmıştır (181). Çalışmamızda AİM oranı %1,4 olarak hesaplanmıştır. Birleşik Krallık’ta çocukluk yaş grubu için 2020 yılında yayınlanan bir klinik rehber göre, son 50 yıl içinde FN’ye bağlı mortalite oranı %40’tan %1–3 aralığına kadar gerilemiştir (182). Erbaş ve arkadaşlarının Türkiye’de yaptığı bir çalışmada ise mortalite %2 olarak hesaplanmıştır (45). Demirkuyu arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lenfoma ve solid tümörlü febril nötropenili çocuklarda mortalite %1,47 olarak bulunmuştur (183). Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen mortalite ve YBÜ yatış oranları, literatürde bildirilen verilerle büyük ölçüde uyumluluk göstermektedir. Kritik hastalık yönetimi açısından, erken tanı ve tedavinin yanı sıra, destekleyici bakım hizmetlerinin geliştirilmesi ve yoğun bakım ihtiyacının erken belirlenmesi hasta prognozu açısından büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda FN atağı başlangıcında evde bulunan hastaların yüksek riskli olma oranı (%40,4), hastanede bulunanlara kıyasla (%50,3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p=0,002$). Hematolojik maligniteli hastalar uzun süren ve yüksek doz kemoterapi rejimleri nedeni ile hastane yatış süresi ve nötropeni süresi solid tümörlere göre daha uzun olan bir gruptur. Bu grup bu sebepler ile yüksek riskli hastalar grubuna daha sıklıkla dahil edilmiştir. Bu sebep ile atak başlangıç anında evde olanların oranlarının yüksek riskli grupta daha düşük olması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamıza göre yüksek riskli olanların atak anı yaşı düşük risk olanların atak anı yaşından anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,007$). Bu bulgu, yaşın FN hastalarında risk belirlemede önemli bir değişken olabileceğini göstermektedir. Her ne kadar küçük yaş grubundaki hastaların immün sistemleri tam olgunlaşmamış olması ve enfeksiyonları lokalize etme kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle atak sırasında ciddi enfeksiyon geliştirmeye daha yatkın oldukları düşünülse de (59) yaşa göre değişen malignite sıklığı, kemoterapi rejimlerinin farklılığı, kateter kullanım sıklığı ya da daha büyük yaş grubunun hastaneye daha geç başvurma ihtimali gibi sebepler bu sonuca yol açmış olabilir. Ayrıca risk sınıflamamızda kriterlerimizin enfeksiyon gelişme riskinden daha çok altta yatan malignitenin agresifliği ve nötropeni süresi gibi faktörlere dayanmasıyla açıklanabilir. Daha kapsamlı yorumlama için ileri çalışmalar gerekse de FN ataklarında yaş faktörü göz önünde bulundurularak risk değerlendirmesi yapılması ve özellikle daha büyük yaşlardaki çocukların daha yakından izlenmesi gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda kateter tipine bağlı olarak FN hastalarında yüksek risk taşıma oranlarının anlamlı şekilde değiştiği saptanmıştır. Tüneli SVK kullanan hastalarda yüksek risk taşıma oranı %65 ile en yüksek seviyede bulunurken, tünelsiz SVK kullananlarda bu oran %33,3 olmuştur. Öte yandan, implante port kateteri olan hastalarda yüksek risk oranı %40,9 iken, kateteri olmayan hastalarda ise %44,3 olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$). Rondinelli ve arkadaşları, santral venöz kateterin, özellikle akut lösemi tedavisinin ilk evrelerinde FN hastalarında bakteriyemi dahil olmak üzere ciddi enfeksiyöz komplikasyonlar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (184). Tüneli kateter kullanan hastalarda yüksek risk oranının en yüksek seviyede olmasının, bu kateter tipinin uzun süre kullanımı sonucu oluşabilecek mikroorganizma kolonizasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Kateteri olmayan hastaların yüksek risk grubunda bulunmasının da genel bağışıklık durumları, kemoterapi rejimi ve buna bağlı nötropeni süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu veriler, kateter yönetiminin FN ataklarında enfeksiyon riskini azaltmada etken olabileceğini özellikle tüneli kateteri olan hastalarda kateter bakım protokollerinin daha sık uygulanmasının ve erken enfeksiyon belirtilerinin yakın takip edilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, yüksek riskli hastaların ateş derecesi, düşük riskli hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). Delebarre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek riskli olarak belirlenen yoğun ve uzun süreli kemoterapi alan, nötropeni süresi >7 gün sürmesi beklenen hasta grubunda başvuruda ateşin derecesi düşük riskli gruba göre yüksek saptanmıştır (185). Uçak ve arkadaşları başvuru anında

ateşı daha yüksek olanların antibiyotik değişikliği ihtiyacının daha fazla olduğunu saptamışlardır (186). Rondinelli ve arkadaşları (184) başvuru ateşinin $>38,5^{\circ}\text{C}$ olmasını septik şok açısından, Das ve arkadaşları (187) ise $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 'lik ateşi mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon varlığı açısından risk faktörü olarak tanımlamıştır. Bu çalışmaların sonuçları çalışmamız ile uyumlu olup ateş derecesinin FN ataklarında risk sınıflamasında önemli bir belirteç olabileceği, hastalığın ciddiyeti ve enfeksiyonun yayılım potansiyelini göstermede kritik olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda tifilit görülenlerin yüksek risk olma oranı (%85,7) tifilit olmayanların yüksek risk olma oranından (%43,5) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmamızda, tifilitin yüksek risk grubuyla güçlü bir ilişki göstermesinin hastalığın şiddetli seyriyle bağlantılı olabileceği düşünülmüştür. Tifilit sıklığının, yaygın gastrointestinal mukozite neden olabilen ve şiddetli nötropeni yapabilen sitotoksik ajanlar ile arttığı gösterilmiştir (90). Sonuç olarak, tifilit tanısı alan FN hastalarının yüksek risk grubunda değerlendirilmesi gerektiği, bu hastaların daha ağır enfeksiyon seyrine sahip olabileceği ve multidisipliner bir yaklaşımla hızla tedavi edilmeleri gerektiği düşünülmüştür.

Düşük riskli olarak değerlendirilen ataklarda lökosit sayısı ($p<0,001$), MNS ($p<0,001$), lenfosit sayısı ($p=0,002$), MMS ($p<0,001$), trombosit düzeyi ($p<0,001$) yüksek riskli olarak değerlendirilen gruba göre anlamlı şekilde yüksek; CRP ($p<0,001$) ve ESH ($p<0,001$) değerleri ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Kara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MNS $<100/\text{mm}^3$ olan hastaların daha yüksek risk taşıdığını göstermiştir (64). Freifeld ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, MNS $<100/\text{mm}^3$ olduğu durumlarda bakteriyemi ve bakteriyel pnömoni gelişme riskinin belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir (19). Delebarre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hematolojik maligniteli hastaların 270 ve solid tümörlü hastaların 269 FN atağı incelenmiştir. Yoğun ve uzun süreli kemoterapi alan, nötropeni süresi >7 gün olması beklenen hastalar yüksek riskli gruba dahil edilmiştir. Yüksek risk ve düşük risk grubu kıyaslandığında ciddi enfeksiyon gelişim riski yüksek riskli grupta daha fazla saptanmıştır. Ciddi enfeksiyon gelişimi görülen hastalarda ortalama yaşın daha büyük olduğu, başvuruda lökosit ve trombosit sayılarının anlamlı derecede daha düşük ve CRP ile PCT değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (185). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatürle uyumludur. Risk sınıflamasında MNS ve CRP düzeylerini temel almış olmamız bu parametrelerin prognostik değerini desteklemektedir. Hastanemizde PCT, FN ataklarında rutin olarak kullanılan bir tetkik olmadığından ve çalışmamız retrospektif tasarıma sahip olduğundan, bu parametreye ilişkin veri elde edilememiştir. PCT, bakteriyel enfeksiyondan 2-

6 saat sonra salınır, yükselerek 24-48 saatte pik yapar ve 24 saatte bir yarıya iner (188). CRP ise inflamasyon başlangıcından 4-6 saat sonra salınmaya başlar, 48 saatte pik değerine ulaşır ve yarı ömrü 19 saattir (189). Bu bilgiler doğrultusunda PCT'nin FN ataklarında erken tanı amacıyla kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar nötropeniye ek olarak, MMS'nin bakteriyemi için yüksek risk taşıyan çocukların belirlenmesinde yararlı olabileceğini belirtmektedir (190). MMS'nin $100/\text{mm}^3$ 'ten düşük olması daha yüksek enfeksiyon riskini göstermektedir (184). Madsen ve arkadaşlarının da yaptığı çalışmada hastaneye yatışta yüksek monosit sayısına sahip hastalarda daha düşük bakteriyemi riski bulunduğu gösterilmiştir (191). Çalışmamızda da düşük riskli hasta grubunda daha yüksek MMS saptanması bu düşüncüyü desteklemektedir. Bu sonuçlar hem risk sınıflama yöntemimizin geçerliliğini hem de diğer laboratuvar parametrelerinin de prognostik önemini vurgulamaktadır.

Yüksek riskli grupta antibiyotik eklenme ($p < 0,001$) ve antibiyotik değişim oranları ($p = 0,012$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç yüksek riskli hastalarda tedaviye yanıtın daha dikkatli takip edilmesi gerektiğini ve başlangıç antibiyotik seçiminin daha geniş spektrumlu olmasının önemini vurgulamaktadır. Aynı zamanda düşük riskli hasta grubunu belirlenmesinin gereksiz antibiyotik kullanımını önleyerek direncin azaltılmasını ve maliyet etkin bir tedavi planı yapılmasını sağlayabileceği düşünülmektedir.

Düşük riskli hastalarda, ateşin sonlanım süresi ($p < 0,001$) ve nötropeni süresi ($p < 0,001$) yüksek riskli hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha kısa bulunmuştur. Stabell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nötropeni süresi 7 günü aştığında septisemik FN atağı geçirme riskinin, nötropeni süresi ≤ 7 gün olanlara göre 2,89 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($p = 0,04$) (178). Bu bulgu, çalışmamızda nötropeni süresi 7 günden uzun olması beklenen hastaların yüksek risk grubuna dahil edilmesinin doğru bir yaklaşım olduğunu desteklemektedir.

Düşük risk grubundaki hastaların taburculuk süresi, yüksek risk grubundaki hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa bulunmuştur ($p < 0,001$). ASCO'nun son 48 saatte kültür üremesi olmayan, 24 saattir klinik olarak stabil ve ateşsiz izlenen, kemik iliği iyileşmesine dair kanıtları olan hastalarda ampirik antibakteriyel tedavinin kesimi önerisi (12) kliniğimizde de hasta bazında değerlendirme yapılarak uygulanmaktadır. Düşük riskli hastalarda hastane yatış süresinin optimize edilmesi, ayaktan tedavinin planlanması ve erken taburculuğun güvenle sağlanabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Yüksek risk ve düşük risk grubu arasında YBİ ($p=0,117$) ve mortalite sıklığı ($p=0,665$) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yüksek riskli hastaların daha agresif antibiyotik tedavisi alması ve yakın klinik takip ile erken müdahale edilmesi, bu hastalarda ciddi komplikasyonların kontrol altına alınmasına olanak sağlamış olabilir. Bu durum, YBİ ve mortalite oranlarının düşük risk grubuna göre belirgin bir artış göstermemesini açıklayabilir. Elde edilen bu bulgular, risk sınıflandırmasının antibiyotik yönetimi ve hastanede yatış süreci açısından önemli bilgiler sağladığını ancak YBİ ve mortalite gibi daha ciddi klinik sonuçlar üzerinde tek başına belirleyici olmayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, FN yönetiminde yalnızca başlangıç risk skorlarına değil, hastaların bireysel klinik seyri ve tedavi yanıtına göre dinamik ve bütüncül bir yaklaşım benimsenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda hematolojik ve solid tümörlü hastaların febril nütropenik atakları kıyaslandı. Hematolojik malignitelerin atak başlangıcı sırasında evde olma oranı (%41,9) solid tümörlerin evde olma oranından (%70,3) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Erbaş ve arkadaşlarının hematolojik maligniteli hastaların FN ataklarını incelediği çalışmasında hastaların %46,9'u poliklinik başvurusu ile tanı aldı (45). Uzun ve yoğun kemoterapi süreci nedeniyle hematolojik maligniteli hastalar, daha sıklıkla sıklık kemoterapi protokolü uygulanan solid tümörlü hastalara göre daha sık ve daha uzun süre hastanede izlenir. Bu sebeple FN ataklarına poliklinikten başvurunun bu grup hastada daha az görülebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, hematolojik malignitelerde FN atağının gerçekleştiği tarih ile tanı tarihi arasında geçen sürenin, solid tümörlü hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha kısa olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Benzer şekilde, son kemoterapi uygulamasından FN atağına kadar geçen süre de hematolojik maligniteli hastalarda, solid tümörlü hastalara göre anlamlı düzeyde daha kısa bulunmuştur ($p<0,001$). Hematolojik malignitelerde, kemik iliği infiltrasyonu çoğu hastada tanı anında mevcut olup uygulanan yoğun kemoterapi rejimleri nedeniyle nütropeni daha hızlı ve ağır gelişebilmektedir. Bu nedenle FN atağı ile tanı tarihi arasındaki sürenin hematolojik maligniteli hastalarda daha kısa olmasının beklenen bir sonuç olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde, son kemoterapiden FN atağına kadar geçen sürenin daha kısa olması da bu hasta grubunda kemik iliği baskılanmasının daha erken gelişmesiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda başvuru semptomları incelendiğinde hematolojik malignitelerin oral mukozit görülme oranı (%11,3) solid tümörlerin oranından (%16,2) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,033$). Erbaş ve ark yaptığı çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda oral mukozit %34,7 başvuruda saptanmıştır (45). Garrido ve ark yaptığı çalışmada oral mukozit

hematolojik maligniteli hastalarda %29,8'di ve solid tümör tanılı hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (192). Otmani ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada oral mukozit hematolojik malignitesi olan hastaların %59,8'inde gelişirken solid tümör tanılı hastaların %48,6'sında gelişmiştir (193). Çalışmamızın bulguları, hematolojik maligniteli hastalarda beklenenden daha düşük mukozit oranlarına işaret etmektedir. Çalışmamızda oral mukozit tanısının koyulma kriterleri retrospektif bir çalışma olması nedeni ile net değildir ve diğer çalışmalardaki tanı yöntemlerinden farklı olabilir. Ayrıca bu sonuç, uygulanan destekleyici bakımın etkinliği, kemoterapi rejimlerinin farklılığı ya da hasta popülasyonunun özelliklerinden kaynaklanabilir. Bu sonuçların doğrulanması için prospektif ve daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastaların FN atağı sırasında başvuru laboratuvar değerleri incelendiğinde, lökopeni oranı %98,6; solid tümörlü hastalarda ise %98,4 olarak saptanmıştır. Her iki grupta da lökopeni oranı oldukça yüksek olmakla birlikte, hematolojik maligniteli hastalarda normal lökosit oranı (%0,6), solid tümörlü hastalardakine (%1,6) göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p=0,023$). Bu bulgu, hematolojik malignitelerin kemik iliği üzerindeki baskılayıcı etkisinin daha ağır olduğunu düşündürmektedir.

Monositopeni oranı, hematolojik maligniteli hastalarda %79,3, solid tümörlü hastalarda ise %86,2 olarak saptanmış ve aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,014$). Trombositopeni hematolojik maligniteli hastaların %78,2'sinde, solid tümörlü hastaların ise %84,2'sinde gözlenmiş olup bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$). Erbaş ve arkadaşlarının %83'ü ALL, %17'si AML tanılı 153 hastanın 450 FN atağını incelediği çalışmada; ortalama MNS $100/\text{mm}^3$, MMS $0/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $51.000/\text{mm}^3$ olarak rapor edilmiştir (45). Çalışmamızda, hematolojik maligniteli hastaların daha ağır kemik iliği baskılanması yaşadığı öngörülse de bazı hematolojik parametrelerde beklenenden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde hematolojik maligniteli hastalarda daha sık trombositopeni ve monositopeni oranları bildirilirken çalışmamızda solid tümör tanılı hastalarda bazı parametrelerin daha olumsuz olduğu gözlemlenmiştir. Bu farklılıklar, hasta popülasyonu, kemoterapi rejimleri, destekleyici tedavi uygulamaları ve tanı yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Bu nedenle hematolojik ve solid tümörlü FN hastalarındaki hematolojik parametre değişikliklerini daha iyi anlamak için geniş ölçekli prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Hematolojik malignitelerde CRP ($p=0,001$) ve ESH ($p=0,005$) yüksekliğinin görülme oranı solid tümörlü hastaların oranından anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Erbaş ve

arkadaşlarının çalışmasında ortalama CRP düzeyi 26,1 mg/dL (10–73,1) olarak hesaplanmıştır (45). Delebarre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hematolojik kanserlerin ciddi enfeksiyon riskini daha yüksek bulunmuştur (49). Ciddi enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğu hematolojik malignite tanılı grupta akut faz reaktanlarının da yüksek olması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda, hematolojik maligniteli ve solid tümörlü hastalar arasında kültür pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0,152$). Oysa Stabell ve arkadaşlarının Norveç'te yaptığı çalışmada, hematolojik maligniteli çocuklarda pozitif kültür oranı (%21), diğer kanser tanılı çocuklara göre (%9) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p = 0,024$) (178). Benzer şekilde Delebarre ve arkadaşları hematolojik maligniteli hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir (49). Hann ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada solid tümör nedeniyle tedavi edilen hastalarda kanda etken üretme oranı lösemilere göre daha düşük saptanmıştır (194). Çalışmamızdaki sonuç literatürden farklı olup bunun hasta grubu, kullanılan tanı yöntemleri ve enfeksiyon kontrol önlemlerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastaların YBİ ve AİM sıklığı ile solid tümörlü hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Garrido ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve %72,8'i solid tümör tanılı olan 210 hastanın kan dolaşımı enfeksiyonları incelenmiş ve YBÜ yatış ihtiyacı hematolojik maligniteli hastalarda daha sık saptanmıştır ancak mortalite sıklığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (192). Hematolojik ve solid tümörlü hastalarda FN yönetimi farklılık gösterse de uygun tanı ve tedavi yöntemleri ile her iki grupta benzer klinik sonuçlar elde edilebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastaların ortalama taburculuk süresi, solid tümörlü hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha uzun bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu durum, hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon riskinin daha yüksek olması, miyelosupresyonun daha ciddi ve uzun süreli seyretmesi ile devam eden yoğun kemoterapi protokollerine bağlı olarak açıklanabilir.

Çalışmamızın zaman aralığı iki dönem halinde incelenmiştir. Özellikle 2016 yılı, kliniğimizde ampirik antibiyotik tercihinin sefoperazon/sulbaktam+amikasin kombinasyonundan, piperasilin/tazobaktam monoterapisine geçiş yılı olarak belirlenmiştir. Bu nedenle, FN ataklarını Ocak 2008 – Aralık 2016 ve Ocak 2017 – Aralık 2023 tarihleri arasında iki ayrı dönem halinde karşılaştırdık. Ayrıca hastanemizin fiziksel koşullarında önemli

değişikliklerin yaşandığı 2013 yılı da dikkate alınarak bu dönem ayrımının anlamlı olabileceği düşünülmüştür. Analizlerimizde 2008–2016 yılları arasında atak geçiren hastalarda hematolojik maligniteli hasta sayısının anlamlı şekilde daha yüksek, atak sırasında evde bulunma oranının ise daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu farklılıkların, hasta popülasyonundaki değişikliklerden ve zaman içinde klinik uygulamalardaki değişimlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca son yıllarda, düşük riskli FN hastalarının daha erken taburcu edilebildiği ve destekleyici tedavilerin yaygınlaştığı göz önüne alındığında, yıllar içinde değişen klinik yaklaşımlar da bu sonuçlara etki etmiş olabilir.

Çalışmamızda, 2008–2016 yılları arasında FN atağı geçiren hastaların atak anındaki yaşları ($p = 0,002$), ateş derecesi ($p < 0,001$), ESH düzeyi ($p < 0,001$), nötropeni sonlanım süresi ($p < 0,001$) ve taburculuk süresi ($p < 0,001$), 2017–2023 yıllarında atak geçiren hastalara kıyasla anlamlı şekilde yüksek; trombosit düzeyleri ise anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p = 0,036$). Bu bulgular, önceki dönemde hastaların daha ağır hastalık seyrine sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca G-CSF gibi destek tedavilerin yaygınlaşması, hasta bakım standartlarının yükselmesi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin gelişmesi de bu farklılıklara katkı sağlamış olabilir. Trombosit seviyesinin 2008-2016 döneminde daha düşük bulunması, bu hasta grubunda kemik iliği baskılanmasının daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca 2013 yılında hastanemizin fiziki şartları değiştirilmiş olup hastaların izole odalarda takip edilmeleri, daha iyi enfeksiyon kontrol önlemleri ile izlenmeleri, bulaşın azaltılmasına yönelik çalışmaların artırılması, sağlık mensubu personel başına düşen hasta sayısının azaltılması gibi olumlu gelişmeler yaşanmıştır. Bu iki zaman dilimi arasındaki farkın bu değişimden de etkilendiğini düşünmekteyiz. Bu sonuçlar da bize fiziki şartların ve bakım şartlarının iyileştirilmesinin önemini göstermektedir.

2008–2016 yılları arasında FN atağı geçiren hastalarda oral mukozit ve tifilit görülme oranları, 2017–2023 dönemine kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, önceki dönemde kullanılan daha yoğun ve miyelosupresif kemoterapi protokollerinin, oral mukozit ve tifilit gibi kemoterapiye bağlı toksisitelerin daha sık görülmesine neden olabileceğini göstermektedir. Literatürde özellikle yüksek doz metotreksat, sitarabin ve antrasiklin bazlı rejimlerin oral mukozit insidansını artırdığı bildirilmiştir. 2017 sonrası dönemde erken enteral beslenme stratejileri ve FN yönetimindeki gelişmeler (195-197), tifilit oranlarının azalmasına katkı sağlamış olabileceği düşünülmüştür.

2008-2016 yılında atak geçirmiş olanların KNS üreme oranı (%1,1) 2017-2024 yılı arasında atak geçirenlerin oranından (%4,1) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,003$). Bu sonuç, özellikle son yıllarda gram-pozitif mikroorganizmaların izolasyon sıklığındaki artışı desteklemektedir. Aynı zamanda kateter kullanımı da 2017-2023 yıllarına kıyasla daha düşük saptanmıştır. Ülkemizdeki çalışmalara yıllara göre bakıldığında gram-pozitif etkenlerin oranı Akçay ve arkadaşlarının 2011 yılındaki yayınında %70, Özdemir ve arkadaşlarının 2016 yılındaki yayınında %63,8 olarak saptanmıştır (198). Ghosh ve arkadaşlarının yaptığı 2012 yılındaki çalışmada gram-negatif üreme oranını %56 olarak saptanmıştır (199). Çalışmamızda 2008-2016 döneminde KNS üremesinin daha düşük olması, bu dönemde kateter kullanım oranlarının görece daha düşük olması, hastane florasının değişimi gibi sebeplerle açıklanabilir. 2017 sonrası dönemde antibiyotik kullanımındaki değişimler ve enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen hastane ortamında KNS'nin daha sık izole edilmesi, FN hastalarında gram-pozitif bakterilerin öneminin arttığını göstermektedir. Bu bulgular, FN hastalarında kateter bakım stratejilerinin optimize edilmesi, ampirik antibiyotik tedavi yaklaşımlarının gözden geçirilmesi ve KNS enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik enfeksiyon kontrol önlemlerinin daha da geliştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Kırsalda bölgelerde yaşayanların YBÜ'de yatma oranı (%5,5) şehirde yaşayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,023$). Literatürde bununla ilgili veri bulunmamakta olup bu sonucun kırsalda yaşayan hastaların sağlık merkezine ulaşmakta daha fazla zorluk çekebileceği ve bu sebeple FN atağının erken evrede tanınmasında, tedavinin başlatılmasında gecikme yaşanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda YBÜ'de yatanların lökosit düzeyi ($p=0,049$) yatmamış olanlardan anlamlı şekilde düşük iken CRP düzeyi ($p=0,001$) ise anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. YBÜ'de yatanların ateş derecesi yatmayanların ateş derecesinden anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,028$). Risk sınıflaması sonuçlarımız ile benzer olarak YBİ olan hastaların da ateş derecesi ve CRP düzeyi yüksek, lökosit düzeyi düşük saptanmıştır. Literatürde bazı çalışmalarda nötropeninin ağırlığı ile YBİ arasında bir ilişki kurulmuş olsa da çalışmamızda anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda kültür pozitifliği olanların YBÜ'de yatma oranı (%8,7) kültür pozitifliği olmayanlardan (%1,7) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, *Serratia marcescens*, *C. albicans* üremesi olanların YBÜ'de yatma oranı üreme olmayanların oranından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Agyeman ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli, 441 FN atağının incelendiği çalışmada mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonu olan ataklarda ateşin süresi, hastanede kalış süresi ve YBÜ’de yatış ihtiyacı anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir (164). Bu bulgu, çalışmamızdaki kültür pozitif hastalarda YBİ’nin yüksek bulunmasıyla uyumludur ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının klinik seyir üzerinde belirleyici etkisi olabileceği sonucunu desteklemektedir. Alali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak viridans grup streptokokların YBİ daha fazla bulunmuştur. Gram-negatif üremesi olan hastalar YBİ açısından daha düşük riskli saptanmıştır (121). Çalışmamızda ise özellikle belirli gram-negatif bakteriler (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) ile fungal etkenlerin (*C. albicans*) YBÜ yatışıyla güçlü bir ilişkiye sahip olduğu saptanmıştır. Bu farklılık çalışmamıza dahil edilen popülasyonundaki hasta profili, enfeksiyon kontrol önlemleri, ampirik antibiyotik kullanım stratejileri ve hastane mikrobiyotası ile ilişkili olabilir. Özellikle, çoklu ilaç direnci olan gram-negatif bakteriler ve invaziv fungal enfeksiyonların YBÜ yatış oranlarını artırabileceği bilinmektedir. Genel olarak çalışmamız mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonların FN hastalarında daha ağır klinik seyirle ilişkili olduğunu ve özellikle bazı dirençli gram-negatif bakteriler ile fungal enfeksiyonların YBÜ yatışı gerektirme olasılığını artırdığını ortaya koymaktadır. Ancak farklı hasta gruplarında etken patojenlerin klinik sonuçlara etkisini daha iyi anlayabilmek için çok merkezli ve daha büyük hasta serilerini içeren ileri çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızda YBÜ’de yatanlarda ateşin sonlanım süresi yatmamış olanlara göre anlamlı şekilde uzun bulunmuştur ($p<0,001$). Özellikle YBÜ’de izlenen hastalarda ateş süresinin uzaması, bu hastaların daha ciddi sistemik inflamatuvar yanıt ve enfeksiyon yüküne sahip olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda atak anındaki yaşın mortalite ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Oysa bazı çalışmalarda 15–19 yaş arası hastalarda, 0–4 yaş grubuna göre daha yüksek mortalite oranları bildirilmiştir (200). Bu fark, çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonunun farklılığı ile ilişkili olabilir.

Mortalite gelişen hastalarda, tanı ile FN atağı arasındaki sürenin anlamlı şekilde daha uzun olduğu saptanmıştır ($p=0,003$). Literatürde bu bulgu ile ilişkili çalışma bulunamamış olsa da daha uzun hastalık süresi ve buna bağlı komplikasyonlara sahip hastaların enfeksiyon kaynaklı yan etkilere daha yatkın olabileceği düşünülmüştür.

Das ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemoterapiden sonraki ilk 7 gün içinde gelişen febril nötropeni ataklarının artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (187). Ancak çalışmamızda mortalite görülen ve görülmeyen grup arasında son kemoterapi uygulanma tarihi ile atak arasında geçen sürede anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Ateşin sonlanma süresi ve CRP düzeyi, mortalite gelişen hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Erbaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da CRP yüksekliği ve ateş süresinin uzunluğu mortalite ile ilişkili saptanmıştır (45). Bu bulgu, daha önce de vurguladığımız üzere CRP düzeyinin risk sınıflamasında dikkate alınmasının önemini bir kez daha desteklemektedir.

Çalışmamızda kültür pozitifliği olanların YBÜ’de yatma oranı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ancak mortalite ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmalarda belirtilen kan kültürü pozitifliği ve mortalite arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmaların (187, 201, 202) aksine çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmamıştır. Bu farklılığın birkaç olası nedeni olabilir. Öncelikle çalışmamızın retrospektif tasarımı, kültür pozitifliği olan hastaların altta yatan klinik özellikleri ve enfeksiyon şiddeti gibi değişkenlerin mortalite üzerindeki etkisini doğrudan analiz etme konusunda sınırlamalar getirebilir. Ayrıca kan kültürü pozitifliği, ciddi enfeksiyonun bir göstergesi olmakla birlikte erken ve uygun antibiyotik tedavisinin sağlanması, kültür pozitif hastalarda mortalite riskini azaltmış olabilir.

Çalışmamızda solunum sıkıntısı ($p<0,001$), bilinç değişikliği ($p<0,001$) ve septik şok ($p<0,001$) nedeni ile yoğun bakıma yatmış olanların ölme oranı anlamlı şekilde daha yüksek olarak saptanmıştır. Lekshminarayanan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da sepsis, pnömoni, menenjit ve mikozisin, nötropenik ateş ile hastane yatışları sırasında daha yüksek ölüm riski ile ilişkili olan komorbiditeler olduğu gösterilmiştir (44). Bu bulgu febril nötropenik atakların sadece enfeksiyöz komplikasyonlarla sınırlı kalmadığını, aynı zamanda sistemik inflamatuvar yanıtın ağır formlarına dönüşebileceğini ve organ fonksiyonlarını hayati düzeyde etkileyebilecek şekilde bozulmalara sebep olabileceğini göstermektedir. Solunum sıkıntısı, hipoksiye bağlı doku perfüzyon bozukluğu ile birlikte sepsisin erken ve kritik göstergelerinden biri olabilir. Benzer şekilde bilinç değişikliği, sistemik toksik yanıtın, santral sinir sistemi tutulumunun, serebral hipoperfüzyonun bir göstergesi olabilir. Septik şok ise bu atakların en ciddi komplikasyonlarından biri olup dirençli hipotansiyon ve multiorgan disfonksiyonu ile karakterizedir; bu da yoğun bakım ihtiyacını artırmakta ve mortaliteyi doğrudan etkilemektedir. FN tanılı hastalarda erken dönemde bu yüksek riskli klinik bulguların tanınması, yoğun bakım

ihtiyacının önceden öngörülmesi ve hızlı, agresif müdahale stratejilerinin uygulanması hayati öneme sahiptir. Bu nedenle FN ile başvuran hastalarda klinik değerlendirmede yalnızca ateş ve nötropeni derecesine değil; bilinç durumu, solunum sistemi bulguları ve hemodinamik parametrelere de odaklanılmalı; septik şok gelişme riski taşıyan hastalar öncelikli olarak yakın takip altına alınmalıdır.

Bu çalışma, febril nötropeni tanısı almış pediatrik onkoloji hastalarının uzun bir zaman dilimi içerisinde (2008–2023) retrospektif olarak değerlendirilmesi açısından önemli bir klinik veri seti sunmaktadır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Servisi'nde izlenen toplam 358 hastaya ait 985 FN atağının incelenmesi, özellikle ülkemizde FN'nin epidemiyolojik ve klinik profilini anlamak açısından değerli bir katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı, retrospektif ve tek merkezli bir tasarıma sahip olmasıdır. Retrospektif doğası nedeniyle bazı klinik bulgular ve semptomların hasta dosyalarına eksik kaydedilmiş olabileceği; bu durumun özellikle subjektif değişkenlerin değerlendirilmesini sınırlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yine retrospektif olması nedeniyle viral etkenleri saptamaya yönelik polimeraz zincir reaksiyon ve antijen testleri gibi yöntemler kullanılamamıştır. Başka çalışmalarda değerlendirilen diğer enfeksiyon biyobelirteçleri değerlendirilememiştir. Tek merkezli olması nedeniyle sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır; farklı sosyoekonomik yapıya ve hasta profiline sahip diğer merkezlerde benzer sonuçlara ulaşıp ulaşılamayacağı ancak çok merkezli çalışmalarla değerlendirilebilir. Çalışmamızın güçlü yanı ise uzun yıllara yayılan geniş ve çeşitli veri aralığı sayesinde hastaların demografik bilgileri, malignite türleri, metastaz varlığı, klinik bulgular, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranları gibi farklı çalışmalarda değerlendirilen pek çok parametre FN'nin çok boyutlu doğasını yansıtabilmek amacıyla değerlendirildi. Kliniğimizin fiziki şartlarının ve hasta bakım sürecindeki değişikliklerin yıllar içerisindeki etkisini de değerlendirmemizi sağladı. Bu yönüyle çalışmamızın, FN'nin klinik yönetimi açısından hem epidemiyolojik hem de prognostik anlamda yol gösterici veriler sunduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışma ile çocukluk çağı malignitelerinin en sık, kritik ve doz kısıtlayıcı yan etkisinin yönetimine, prognozunun iyileştirilmesine ve mortalitesinin azaltılmasına katkıda bulunmayı, ilerideki çalışmalara yol gösterici olmayı amaçladık. Gelecekte yapılacak olan çok merkezli, prospektif ve standardize veri toplama sistemlerine dayalı çalışmalar, FN ile ilgili mevcut bulguların daha güçlü ve genellenebilir şekilde doğrulanmasına, FN yönetiminin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

8. SONUÇ

1. Hastaların FN atağı ile son kemoterapi alma günü arasındaki süre incelendiğinde, kemoterapinin ortalama $6,4 \pm 3,7$ gün önce uygulandığı belirlenmiştir. Bu veriler, kemoterapi alan hastaların FN atağı açısından özellikle ilk hafta içinde dikkatle izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.
2. Çalışmamızda atakların %13'ünde bakteriyemi tespit edilmiş olup %58,2 gram-negatif %30,9 gram-pozitif bakteriler üretilmiştir. Bu durum, FN atağında ampirik antibiyotik seçiminde gram-negatif etkenlere yönelik geniş spektrumlu tedavinin öncelikli olması gerektiğine işaret etmektedir. FN atağı olan hastalarda enfeksiyon etkenlerinin belirlenmesi açısından kültür alımının önemi ve ampirik tedavi yaklaşımlarının bu veriler doğrultusunda şekillendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.
3. Kateter ilişkili enfeksiyonlarda gram-pozitif bakterilerin daha yüksek oranda görülmesi, kateter kaynaklı enfeksiyonların önemli bir sorun olduğunu ve gerektiğinde erken müdahale edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.
4. Çalışmamızda literatür ile kıyaslandığında daha yüksek GSBL pozitifliği ve karbapenem direnci saptandı. Ayrıca %7,8 kolistin direnci tespit edildi. Bu sonuçlar son çare olarak kullanılan antibiyotik gruplarına bile direnç geliştiğini göstermektedir. Hastane bazlı direnç oranlarının düzenli izlenmesinin, akılcı antibiyotik kullanımının, enfeksiyon kontrol önlemlerinin ve alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.
5. Merkezimizde özellikle 2016 yılından sonra FN ataklarında ampirik tedavide genellikle ilk sırada tercih edilen ajan olan piperasilin/tazobaktam monoterapisinin etkin ve güvenilir bir seçenek olduğunu çalışmamızda gösterdik. Bununla birlikte FN yönetiminde antibiyotik seçiminde bireysel hasta özellikleri, kurumsal flora ve direnç profili ile güncel klinik kılavuzlar dikkate alınarak uygun ve etkin bir yaklaşım belirlenmelidir.
6. Atakların taburculuk süresi ortalama $10,33 \pm 8,47$ gün olarak hesaplanmıştır. FN hastalarında yatış süresinin kısaltılması için erken stabilizasyon sağlanması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin artırılması ve nötropeni süresinin azaltılmasına yönelik destekleyici tedavilerin uygulanması önem arz etmektedir.
7. Çalışmamızda YBİ, atakların %2,9'unda, mortalite ise %1,4'ünde meydana gelmiştir. Bu bulgular gelişmiş ülkelerde yapılan çoğu çalışmanın sonuçları ile

benzerdir. Kritik hastalık yönetimi açısından, erken tanı ve ampirik tedavinin erken başlatılması, destekleyici bakım hizmetlerinin geliştirilmesi, yüksek riskli hastanın tespiti, yönetimi ve yakın izlemi, yoğun bakım ihtiyacının erken belirlenmesi ve doğru yönetilmesi hastaların prognozu açısından büyük önem taşımaktadır.

8. Tüneli SVK kullanan hastalarda yüksek risk taşıma oranı %65 ile en yüksek seviyede saptandı. Doğru kateter yönetiminin ve bakımının FN ataklarında enfeksiyon riskini azaltmada etkili olabileceği, özellikle tüneli tip SVK kullanan hastalarda kateter bakım protokollerinin daha sık uygulanmasının, erken enfeksiyon belirtilerinin yakın takip edilmesinin önemi vurgulanmaktadır.
9. Çalışmamızda yüksek riskli hastalarda başvuru sırasında ölçülen ateş derecesi literatürdeki diğer çalışmalarla da benzer olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, ateş derecesinin febril nötropeni ataklarında risk sınıflamasında önemli bir belirteç olabileceğini ve hastalığın klinik ciddiyeti ile enfeksiyonun yayılım potansiyelini değerlendirmede kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.
10. Tiflit saptanan hastalarda yüksek risk taşıma oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle hastaların başvuru anında tiflit açısından klinik ve fizik muayene ile dikkatle değerlendirilmesi ve tiflit tanısı alan hastaların yüksek riskli gruba dahil edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bu hastalarda enfeksiyon seyrinin daha ağır olabileceği ve hızlı, multidisipliner tedavi yaklaşımlarının gerekli olduğu düşünülmektedir.
11. Çalışmamızın retrospektif doğası nedeniyle, bazı çalışmalarda risk sınıflamasında kullanılan bir biyobelirteç olan PCT değerlendirilememiştir. CRP'ye kıyasla inflamasyon sonrası daha kısa sürede salınan bu biyobelirtecin, FN ataklarında kullanılan laboratuvar tetkiklerine dahil edilebileceği ve klinik karar süreçlerinde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.
12. Çalışmamızda risk grupları kıyaslandığında yüksek riskli grupta MMS, lenfosit sayısı ve trombosit sayısı anlamlı derecede düşük saptandı. Bu bulgu, ilk değerlendirmede yalnızca MNS değil, diğer tam kan sayımı parametrelerinin de dikkate alınması gerektiğini ve bu parametrelerin de prognoz açısından yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.
13. Yüksek riskli grupta antibiyotik eklenme ve değiştirilme oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, yüksek riskli olduğu düşünülen hastalarda tedavi yanıtının daha yakından izlenmesi gerektiğini ve ampirik tedavide daha geniş spektrumlu antibiyotiklerin tercih edilebileceğini göstermektedir. Öte yandan, düşük riskli hastaların doğru şekilde tanımlanması; bu grupta geniş spektrumlu ajanların

kullanımını azaltarak direnç gelişiminin önlenmesine, akılcı ve maliyet etkin bir tedavi yaklaşımının benimsenmesine katkı sağlayabilir.

14. Düşük riskli hastaların erken dönemde belirlenmesi; hastanede yatış süresinin optimize edilmesi, ayaktan tedavi seçeneklerinin planlanması ve güvenli erken taburculuğun sağlanabilmesi açısından önemlidir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.
15. Yüksek ve düşük risk grupları arasında YBİ ve mortalite oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, risk sınıflandırmasının antibiyotik yönetimi ve hastanede yatış süreci açısından değerli bilgiler sunduğunu, ancak tek başına YBİ ve mortaliteyi öngörmeye yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, klinik yönetimde yalnızca başlangıç risk skorlarına değil; hastanın bireysel klinik seyri ve tedaviye yanıtına göre dinamik bir yaklaşım benimsenmesi gerektiği düşünülmektedir.
16. Çalışmamızda, 2017 yılı sonrası dönemde oral mukozit ve tiflit görülme oranlarının önceki döneme göre anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. Bu azalmanın, erken enteral beslenme stratejileri, destekleyici tedaviler ve FN yönetimindeki gelişmelerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.
17. 2017 sonrası dönemde antibiyotik kullanımındaki değişikliklere ve enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen KNS'nin daha sık izole edilmesi, FN hastalarında gram-pozitif bakterilerin artan önemine işaret etmektedir. Bu nedenle kateter bakım stratejilerinin yeniden gözden geçirilmesi, ampirik antibiyotik tedavi yaklaşımlarının optimize edilmesi ve KNS enfeksiyonlarını önlemeye yönelik enfeksiyon kontrol önlemlerinin daha da geliştirilmesi gerekmektedir.
18. Çalışmamız, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonların FN hastalarında daha ağır bir klinik seyirle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle dirençli bazı gram-negatif bakteriler ve fungal enfeksiyonların, YBÜ yatış ihtiyacını artırabileceği belirlenmiştir.
19. Mortalite gelişen hastalarda CRP düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptanması, bu biyobelirtecini risk sınıflamasında kullanılmasının önemini vurgulamaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719-31.
2. Al Lamki Z. Improving Cancer Care for Children in the Developing World: Challenges and Strategies. *Curr Pediatr Rev.* 2017;13(1):13-23.
3. Birinci S, Demirkol M, Bagci H. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2019. Sağlık Bakanlığı; 2025.
4. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi. Çocukluk Çağında Nadir Görülen Tümörler. 2021;1:1-3.
5. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM, Viner RM, Haller DM, Bose K, et al. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2009;374(9693):881-92.
6. Sarquis T, Ibáñez C, De La Maza V, Valenzuela R, Zubieta M, Labraña Y, et al. Usefulness of Peripheral Blood Cultures in Children With Cancer and Episodes of Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43(2):160-4.
7. Santolaya ME, Contardo V, Torres JP, López-Medina E, Rosanova MT, Álvarez AM, et al. [Management of episodes of febrile neutropenia in children with cancer. Consensus of the Latin American Society of Pediatric Infectious Diseases 2021]. *Rev Chilena Infectol.* 2021;38(6):857-909.
8. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2007;45(10):1296-304.
9. Bodey GP. Infectious complications in the cancer patient. *Curr Probl Cancer.* 1977;1(12):1-63.
10. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(9):623-9.
11. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis.* 2005;40 Suppl 4:S240-5.
12. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, Fisher B, Patel P, Phillips 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;41(9):1774-85.
13. Scheler M, Lehrnbecher T, Groll AH, Volland R, Laws HJ, Ammann RA, et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection.* 2020;48(4):607-18.

14. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2860-6.
15. Lehnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Current Opinion in Pediatrics.* 2019;31(1):35-40.
16. Herzog LW, Coyne LJ. What is fever? Normal temperature in infants less than 3 months old. *Clin Pediatr (Phila).* 1993;32(3):142-6.
17. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *Jama.* 1992;268(12):1578-80.
18. Kelly G. Body temperature variability (Part 1): a review of the history of body temperature and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging. *Altern Med Rev.* 2006;11(4):278-93.
19. 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.
20. Ciuraru NB, Braunstein R, Sulkes A, Stemmer SM. The influence of mucositis on oral thermometry: when fever may not reflect infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1859-63.
21. Willies GH, Woolf CJ. The site of action of corticosteroid antipyresis in the rabbit. *J Physiol.* 1980;300:1-6.
22. Egi M, Morita K. Fever in non-neurological critically ill patients: a systematic review of observational studies. *J Crit Care.* 2012;27(5):428-33.
23. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu: Tanımlar ve tanı yöntemleri. *Flora.* 9(2):73-105.
24. Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2020;30(3):93-7.
25. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):159-75.
26. Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1223-48.
27. Mollinedo F. Neutrophil Degranulation, Plasticity, and Cancer Metastasis. *Trends in Immunology.* 2019;40(3):228-42.
28. Mollinedo F, Borregaard N, Boxer LA. Novel trends in neutrophil structure, function and development. *Immunology Today.* 1999;20(12):535-7.
29. Summers C, Rankin SM, Condliffe AM, Singh N, Peters AM, Chilvers ER. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends in Immunology.* 2010;31(8):318-24.

30. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol.* 2002;39(2):75-81.
31. Kruger P, Saffarzadeh M, Weber AN, Rieber N, Radsak M, von Bernuth H, et al. Neutrophils: Between host defence, immune modulation, and tissue injury. *PLoS Pathog.* 2015;11(3):e1004651.
32. Hidalgo A, Chilvers ER, Summers C, Koenderman L. The Neutrophil Life Cycle. *Trends in Immunology.* 2019;40(7):584-97.
33. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev.* 2008;29(1):12-23; quiz 4.
34. 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;98(2):73-5.
35. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49.
36. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2002-2023: 22 years of achievement (TPOG & TPHD). *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42(16_suppl):10051-.
37. Namayandeh SM, Khazaei Z, Lari Najafi M, Goodarzi E, Moslem A. GLOBAL Leukemia in Children 0-14 Statistics 2018, Incidence and Mortality and Human Development Index (HDI): GLOBOCAN Sources and Methods. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(5):1487-94.
38. Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science.* 2019;363(6432):1182-6.
39. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64(2):328-40.
40. Kar YD, Özdemir ZC, Bör Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turk Pediatri Ars.* 2017;52(4):213-20.
41. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore).* 1982;61(3):153-65.
42. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2000;18(16):3038-51.
43. Cennamo F, Masetti R, Largo P, Argentiero A, Pession A, Esposito S. Update on Febrile Neutropenia in Pediatric Oncological Patients Undergoing Chemotherapy. *Children.* 2021;8(12):1086.

44. Lekshminarayanan A, Bhatt P, Linga VG, Chaudhari R, Zhu B, Dave M, et al. National Trends in Hospitalization for Fever and Neutropenia in Children with Cancer, 2007-2014. *J Pediatr*. 2018;202:231-7.e3.
45. Erbaş İ C, Çakıl Güzin A, Özdem Alataş Ş, Karaoğlu Asrak H, Akans İ, Akyol Ş, et al. Etiology and Factors Affecting Severe Complications and Mortality of Febrile Neutropenia in Children with Acute Leukemia. *Turk J Haematol*. 2023;40(3):143-53.
46. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3415-21.
47. Ariffin H, Navaratnam P, Lin HP. Surveillance study of bacteraemic episodes in febrile neutropenic children. *Int J Clin Pract*. 2002;56(4):237-40.
48. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7958-66.
49. Delebarre M, Dessein R, Lagrée M, Mazingue F, Sudour-Bonnange H, Martinot A, et al. Differential risk of severe infection in febrile neutropenia among children with blood cancer or solid tumor. *J Infect*. 2019;79(2):95-100.
50. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020009.
51. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin Infect Dis*. 2011;53(8):798-806.
52. Ashman LK, Drew PA, Toogood IR, Juttner CA. Immunological competence of patients in remission from acute leukaemia: apparently normal T cell function but defective pokeweed mitogen-driven immunoglobulin synthesis. *Immunol Cell Biol*. 1987;65 (Pt 2):201-10.
53. Whittle SB, Williamson KC, Russell HV. Incidence and risk factors of bacterial and fungal infection during induction chemotherapy for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017;34(5):331-42.
54. Aoyagi T, Morii T, Tajima T, Yoshiyama A, Ichimura S. Analysis of the Risk Factors for Febrile Neutropenia in Patients with Bone and Soft Tissue Sarcoma. *Anticancer Research*. 2015;35(4):2375-83.
55. Donaldson SS, Glatstein E, Vosti KL. Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease: relationship to radiotherapy, chemotherapy and splenectomy. *Cancer*. 1978;41(5):1949-58.
56. Lanzkowsky P, Shende A, Karayalcin G, Aral I. Staging laparotomy and splenectomy: treatment and complications of Hodgkin's disease in children. *Am J Hematol*. 1976;1(4):393-404.
57. Ashorobi D, Fernandez R. Asplenia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

58. Weil BR, Madenci AL, Liu Q, Howell RM, Gibson TM, Yasui Y, et al. Late Infection-Related Mortality in Asplenic Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(16):1571-8.
59. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol.* 2017;28(2):386-92.
60. Tvedt TH, Reikvam H, Bruserud Ø. Nutrition in Allogeneic Stem Cell Transplantation--Clinical Guidelines and Immunobiological Aspects. *Curr Pharm Biotechnol.* 2016;17(1):92-104.
61. Baumgartner A, Zueger N, Bargetzi A, Medinger M, Passweg JR, Stanga Z, et al. Association of Nutritional Parameters with Clinical Outcomes in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(2):89-98.
62. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(7):882-913.
63. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and Empirical Therapy of Infection in Cancer Patients. 2015. p. 3395-413.e2.
64. 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;49(4):1198-205.
65. Narimatsu H, Kami M, Miyakoshi S, Yuji K, Matusmura T, Uchida N, et al. Value of pretransplant screening for colonization of *Pseudomonas aeruginosa* in reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients. *Ann Hematol.* 2007;86(6):449-51.
66. Srinivasan A, Seifried SE, Zhu L, Srivastava DK, Perkins R, Shenep JL, et al. Increasing prevalence of nasal and rectal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(7):1317-22.
67. Beck O, Muensterer O, Hofmann S, Rossmann H, Poplawski A, Faber J, et al. Central Venous Access Devices (CVAD) in Pediatric Oncology Patients-A Single-Center Retrospective Study Over More Than 9 Years. *Front Pediatr.* 2019;7:260.
68. Revel-Vilk S, Yacobovich J, Tamary H, Goldstein G, Nemet S, Weintraub M, et al. Risk factors for central venous catheter thrombotic complications in children and adolescents with cancer. *Cancer.* 2010;116(17):4197-205.
69. Neville JJ, Aye HM, Hall NJ. Tunnelled external versus implanted port central venous catheters in paediatric oncology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2023;108(12):975-81.
70. Nunn JL, Takashima MD, Wray-Jones EM, Soosay Raj TA, Hanna DMT, Ullman AJ. Central venous access device adverse events in pediatric patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2024;32(10):662.
71. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(2):200-10.

72. Sung L, Gamis A, Alonzo TA, Buxton A, Britton K, Deswarte-Wallace J, et al. Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2009;115(5):1100-8.
73. Castagnola E, Caviglia I, Pistorio A, Fioredda F, Micalizzi C, Viscoli C, et al. Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: a 13-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer*. 2005;41(10):1439-45.
74. Paul M, Bhatia M, Rekha US, Omar BJ, Gupta P. Microbiological Profile of Blood Stream Infections in Febrile Neutropenic Patients at a Tertiary Care Teaching Hospital in Rishikesh, Uttarakhand. *J Lab Physicians*. 2020;12(2):147-53.
75. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(3):204-9.
76. Agyeman P, Kontny U, Nadal D, Leibundgut K, Niggli F, Simon A, et al. A prospective multicenter study of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia: Swiss Pediatric Oncology Group 2003 fever and neutropenia study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(9):e219-25.
77. Stergiotis M, Ammann RA, Droz S, Koenig C, Agyeman PKA. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia-Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246654.
78. Jungrungrueng T, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, Chiengthong K, Poparn H, Sosothikul D, et al. The Pattern of Microorganisms and Drug Susceptibility in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *J Pathog*. 2021;2021:6692827.
79. Lam JC, Chai JY, Wong YL, Tan NW, Ha CT, Chan MY, et al. Causative Pathogens of Febrile Neutropaenia in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Ann Acad Med Singap*. 2015;44(11):530-4.
80. Traivaree C, Saiwaew A, Lumkul R, Torcharus K. Causative pathogens in childhood oncologic patients with febrile neutropenia at the Phramongkutklao Hospital. *Royal Thai Army Medical Journal*. 2012;65:211-8.
81. Lindblom A, Bhadri V, Söderhäll S, Öhrmalm L, Wong M, Norbeck O, et al. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. *Journal of Clinical Virology*. 2010;47(3):234-7.
82. Suryadevara M, Tabarani CM, Bartholoma N, Rosenberg HF, Domachowske JB. Nasopharyngeal detection of respiratory viruses in febrile neutropenic children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51(12):1164-7.
83. Meena JP, Brijwal M, Seth R, Gupta AK, Jethani J, Kapil A, et al. Prevalence and clinical outcome of respiratory viral infections among children with cancer and febrile neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019;36(6):330-43.
84. Koskenvuo M, Möttönen 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.

85. Ramphal R, Grant RM, Dzolganovski B, Constantin J, Tellier R, Allen U, et al. Herpes simplex virus in febrile neutropenic children undergoing chemotherapy for cancer: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):700-4.
86. Xiao H, Tang Y, Cheng Q, Liu J, Li X. Risk Prediction and Prognosis of Invasive Fungal Disease in Hematological Malignancies Patients Complicated with Bloodstream Infections. *Cancer Manag Res*. 2020;12:2167-75.
87. Shankar SM, Nania JJ. Management of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in children receiving chemotherapy. *Paediatr Drugs*. 2007;9(5):301-9.
88. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4).
89. Fernandes LL, Torres SR, Garnica M, de Souza Gonçalves L, Junior AS, de Vasconcellos Á C, et al. Oral status of patients submitted to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2014;22(1):15-21.
90. Nesher L, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2013;56(5):711-7.
91. Wade DS, Nava HR, Douglass HO, Jr. Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. *Cancer*. 1992;69(1):17-23.
92. Kapandji N, Azoulay E, Zafrani L. Recent advances in neutropenic enterocolitis: Insights into the role of gut microbiota. *Blood Rev*. 2022;54:100944.
93. Bochennek K, Hassler A, Perner C, Gilfert J, Schöning S, Klingebiel T, et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood Cancer J*. 2016;6(1):e382.
94. Franklin JA, Gaur AH, Shenep JL, Hu XJ, Flynn PM. In situ diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection without peripheral blood culture. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(7):614-8.
95. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M, Thomas R, Ravindranath Y. How many sources should be cultured for the diagnosis of a blood stream infection in children with cancer? *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(5):416-24.
96. Robinson JL. Sensitivity of a blood culture drawn through a single lumen of a multilumen, long-term, indwelling, central venous catheter in pediatric oncology patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(1):72-4.
97. Adamkiewicz TV, Lorenzana A, Doyle J, Richardson S. Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(6):556-8.
98. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K, Bojan M, Mediavilla C, Schwent W, et al. Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(5):807-15.
99. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, Browning R, Hadden C, Hoffman T, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(8):1299-306.

100. Haeusler GM, De Abreu Lourenco R, Clark H, Thursky KA, Slavin MA, Babl FE, et al. Diagnostic Yield of Initial and Consecutive Blood Cultures in Children With Cancer and Febrile Neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(2):125-30.
101. Sandoval C, Sinaki B, Weiss R, Munoz J, Ozkaynak MF, Tugal O, et al. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29(1):68-72.
102. Leclerc F, Duhamel A, Deken V, Grandbastien B, Leteurtre S. Can the Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score on Day 1 Be Used in Clinical Criteria for Sepsis in Children? *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(8):758-63.
103. Kaplan JM, Wong HR. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(2):165-73.
104. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(7):2290-8.
105. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(1):71-9.
106. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14(1):R15.
107. 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.
108. Morgan JE, Phillips B, Haeusler GM, Chisholm JC. Optimising Antimicrobial Selection and Duration in the Treatment of Febrile Neutropenia in Children. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1283-93.
109. Dupuis LL, Fisher BT, Sugalski AJ, Grimes AC, Nuño M, Ramakrishnan S, et al. Clinical practice guideline-inconsistent management of fever and neutropenia in pediatric oncology: A Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;71(4):e30880.
110. Morgan JE, Cleminson J, Atkin K, Stewart LA, Phillips RS. Systematic review of reduced therapy regimens for children with low risk febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2016;24(6):2651-60.
111. Orme LM, Babl FE, Barnes C, Barnett P, Donath S, Ashley DM. Outpatient versus inpatient IV antibiotic management for pediatric oncology patients with low risk febrile neutropenia: a randomised trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(8):1427-33.
112. Teuffel O, Amir E, Alibhai SM, Beyene J, Sung L. Cost-effectiveness of outpatient management for febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatrics.* 2011;127(2):e279-86.
113. Suttitossatam I, Satayasai W, Sinlapamongkolkul P, Pusongchai T, Sritipsukho P, Surapolchai P. Predictors of severe adverse outcomes in febrile neutropenia of pediatric oncology patients at a single institute in Thailand. *Pediatric Hematology and Oncology.* 2020;37(7):561-72.
114. Willmer D, Zöllner SK, Schaumburg F, Jürgens H, Lehnbecher T, Groll AH. Infectious Morbidity in Pediatric Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for Sarcoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(9).

115. Haeusler GM, Thursky KA, Mechinaud F, Babl FE, De Abreu Lourenco R, Slavin MA, et al. Predicting Infectious Complications in Children with Cancer: an external validation study. *Br J Cancer*. 2017;117(2):171-8.
116. Haeusler GM, Gaynor L, Teh B, Babl FE, Orme LM, Segal A, et al. Home-based care of low-risk febrile neutropenia in children-an implementation study in a tertiary paediatric hospital. *Support Care Cancer*. 2021;29(3):1609-17.
117. Strojnik K, Mahkovic-Hergouth K, Novakovic BJ, Seruga B. Outcome of severe infections in afebrile neutropenic cancer patients. *Radiol Oncol*. 2016;50(4):442-8.
118. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, 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*. 2018;36(14):1443-53.
119. Kushimoto S, Yamanouchi S, Endo T, Sato T, Nomura R, Fujita M, et al. Body temperature abnormalities in non-neurological critically ill patients: a review of the literature. *J Intensive Care*. 2014;2(1):14.
120. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
121. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH. Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(6):e445-e51.
122. Gonzalez ML, Aristizabal P, Loera-Reyna A, Torres D, Ornelas-Sánchez M, Nuño-Vázquez L, 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;7:659-70.
123. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, Cesaro S, Ammann RA, Garcia-Vidal C, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):e270-e80.
124. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(11):Cd005197.
125. Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Hori D, Kishimoto K, Kobayashi K. A prospective randomized trial comparing piperacillin/tazobactam with meropenem as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic children and adolescents with hematologic and malignant disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(6).
126. Tamma PD, Turnbull AE, Harris AD, Milstone AM, Hsu AJ, Cosgrove SE. Less is more: combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients. *JAMA Pediatr*. 2013;167(10):903-10.

127. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L, Paul M. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):Cd003914.
128. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):Cd003038.
129. Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L. Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):2054-60.
130. Karandikar MV, Milliren CE, Zabouljian R, Peiris P, Sharma T, Place AE, et al. Limiting Vancomycin Exposure in Pediatric Oncology Patients With Febrile Neutropenia May Be Associated With Decreased Vancomycin-Resistant Enterococcus Incidence. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(4):428-36.
131. Lewis V, Yanofsky R, Mitchell D, Dix D, Ethier MC, Gillmeister B, et al. Predictors and outcomes of viridans group streptococcal infections in pediatric acute myeloid leukemia: from the Canadian infections in AML research group. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(2):126-9.
132. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1-e48.
133. Schäffler H, Breitrück A. Clostridium difficile - From Colonization to Infection. *Front Microbiol*. 2018;9:646.
134. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, Pontillo A, Pegoraro A, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol*. 2012;158(2):249-55.
135. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(5):415-20.
136. Sandler ES, Mustafa MM, Tkaczewski I, Graham ML, Morrison VA, Green M, et al. Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000;22(3):242-6.
137. 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: a prospective multicenter evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(9):816-21.
138. Kobayashi R, Hori D, Sano H, Suzuki D, Kishimoto K, Kobayashi K. Risk Factors for Invasive Fungal Infection in Children and Adolescents With Hematologic and Malignant Diseases: A 10-year Analysis in a Single Institute in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(12):1282-5.

139. 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.
140. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B, et al. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(3):191-8.
141. Johnston DL, Lewis V, Yanofsky R, Gillmeister B, Ethier MC, Mitchell D, et al. Invasive fungal infections in paediatric acute myeloid leukaemia. *Mycoses.* 2013;56(4):482-7.
142. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis.* 2003;37(3):382-9.
143. Lehrnbecher T, Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol.* 2002;116(1):28-56.
144. Sung L, Nathan PC, Lange B, Beyene J, Buchanan GR. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3350-6.
145. Michon JM, Hartmann O, Bouffet E, Meresse V, Coze C, Rubie H, et al. An open-label, multicentre, randomised phase 2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in paediatric patients with metastatic neuroblastoma. *European Journal of Cancer.* 1998;34(7):1063-9.
146. 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.
147. Kurt B, Flynn P, Shenep JL, Pounds S, Lensing S, Ribeiro RC, et al. Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2008;113(2):376-82.
148. 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(11):3523-8.
149. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, Dvorak CC, Villa Luna D, Dang H, et al. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2018;320(10):995-1004.
150. Camille C AK, Sunaina Mark, Tiffany E. *The Harriet Lane Handbook 21.*: Elsevier Health Sciences; 2017. 2017:373 p.
151. Bonila MA MJ. Disorders of White Blood Cells. In: Lanskowsky P LM, Fish JD, editor. *Lanskowsky Manuel Of Pediatric Hematology and Oncology.* 6th ed. London: Elsevier; 2016. p. 209-38.
152. Peters J, Grainger J. Thrombocytopenia in childhood: a practical guide for investigation. *Paediatrics and Child Health.* 2017;27(11):517-22.

153. Stockklauser C, Duffert CM, Cario H, Knöfler R, Streif W, Kulozik AE. Thrombocytosis in children and adolescents-classification, diagnostic approach, and clinical management. *Ann Hematol.* 2021;100(7):1647-65.
154. Dallman PR.. Blood and blood-forming tissue. In: Rudolph A. (Ed) P, 1997. 16th ed. Appleton-Cernuary-Croles, Norwalk, CT.
155. Van der Galiën HT, Loeffen EAH, Miedema KGE, Tissing WJE. Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2018;26(11):3819-26.
156. Kipchumba SK, Njuguna FM, Nyandiko WM. Bacterial Isolates and Characteristics of Children With Febrile Neutropenia on Treatment for Cancer at a Tertiary Hospital in Western Kenya. *JCO Glob Oncol.* 2024;10:e2300313.
157. Cost CR, Stegner MM, Leonard D, Leavey P. IL-8 predicts pediatric oncology patients with febrile neutropenia at low risk for bacteremia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(3):206-11.
158. Khairullah A, Garner LM, DeMarco M, Wilson WS. Characterization of Febrile Neutropenia Management in Children With Malignancies: A Single-Center Evaluation. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2023;28(3):235-40.
159. Alali M, David MZ, Ham SA, Danziger-Isakov L, Pisano J. Febrile Neutropenia Syndromes in Children: Risk Factors and Outcomes of Primary, Prolonged, and Recurrent Fever. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43(7):e962-e71.
160. Al Omar S, Nazer L, Alkayed K. A Prospective Study of Febrile Neutropenia in Pediatric Cancer Patients in Jordan. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2013;35(8):614-7.
161. Meena JP, Gupta AK, Seth R. Outcomes of Febrile Neutropenia in Children With Cancer Managed on an Outpatient Basis: A Report From Tertiary Care Hospital From a Resource-limited Setting. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(8):467-73.
162. Haeusler GM, Thursky KA, Slavin MA, Babl FE, De Abreu Lourenco R, Allaway Z, et al. Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: A national, prospective, multicentre validation of nine clinical decision rules. *EClinicalMedicine.* 2020;18:100220.
163. 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;21(12):3487-92.
164. Agyeman P, Kontny U, Nadal D, Leibundgut K, Niggli F, Simon A, et al. A Prospective Multicenter Study of Microbiologically Defined Infections in Pediatric Cancer Patients With Fever and Neutropenia: Swiss Pediatric Oncology Group 2003 Fever and Neutropenia Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2014;33(9):e219-e25.
165. Nguyen SN, Vu LT, Vu QV, Tran TT, Dinh VTT. Clinical Epidemiology Characteristics and Etiology of Febrile Neutropenia in Children: Analysis of 421 Cases. *Hematol Rep.* 2022;14(3):245-52.
166. Wang L, Wang Y, Fan X, Tang W, Hu J. Prevalence of Resistant Gram-Negative Bacilli in Bloodstream Infection in Febrile Neutropenia Patients Undergoing Hematopoietic

Stem Cell Transplantation: A Single Center Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e1931.

167. Lee JH, Kim SK, Kim SK, Han SB, Lee JW, Lee DG, et al. Increase in Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Febrile Neutropenic Children. *Infect Chemother*. 2016;48(3):181-9.
168. Tezcan G, Kupesiz A, Ozturk F, Ogunc D, Gultekin M, Yesilipek A, et al. Episodes Of Fever And Neutropenia In Children With Cancer In A Tertiary Care Medical Center In Turkey. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2006;23(3):217-29.
169. Hancock A, Chen Y, Chung HJ, Carrillo AK, Faughnan L, Staples C, et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Bacteremia in Children with Cancer: A Retrospective Study. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2024;13(Supplement_4):22-.
170. Tohamy ST, Aboshanab KM, El-Mahallawy HA, El-Ansary MR, Afifi SS. Prevalence of multidrug-resistant Gram-negative pathogens isolated from febrile neutropenic cancer patients with bloodstream infections in Egypt and new synergistic antibiotic combinations. *Infect Drug Resist*. 2018;11:791-803.
171. Castagnola E, Bagnasco F, Mesini A, Agyeman PKA, Ammann RA, Arrabito M, et al. Assessing the Theoretical Efficacy of Combination Therapy Against Gram-Negative Infections in Neutropenic Pediatric Cancer Patients: Insights from the Statistical Analysis of Survey Data. *Antibiotics*. 2024;13(12):1160.
172. Zubair A, Irfan S, Zafar A, Zeeshan M, Sheikh U, Fadoo Z, et al. Trends in antimicrobial susceptibility pattern of infectious agents isolated during febrile neutropenia (FN) events of acute lymphoblastic leukemia (AL) patients from pakistan. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2024;39:20.
173. Tan X, Li Y, Xi J, Guo S, Su H, Chen X, et al. Comparative efficacy and safety of antipseudomonal β -lactams for pediatric febrile neutropenia: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(50):e27266.
174. Uygun V, Karasu G, Ogunc D, Yesilipek M, Hazar V. Piperacillin/Tazobactam Versus Cefepime for the Empirical Treatment of Pediatric Cancer Patients With Neutropenia and Fever: A Randomized and Open-Label Study. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53:610-4.
175. Slatnick LR, Hoogstra D, Fisher BT, Wolf J, Orgel E, Nessel CN, et al. Prevention and Management of Infectious Complications in Pediatric Patients With Cancer: A Survey Assessment of Current Practices Across Children's Oncology Group Institutions. *Pediatr Blood Cancer*. 2025;72(3):e31532.
176. Boeriu E, Borda A, Vulcanescu DD, Sarbu V, Arghirescu ST, Ciorica O, et al. Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(8).
177. Kamonrattana R, Sathitsamitphong L, Choeprasert W, Charoenkwan P, Natesirinilkul R, Fanhchaksai K. A Randomized, Open-Labeled, Prospective Controlled Study to Assess the Efficacy of Frontline Empirical Intravenous Piperacillin/Tazobactam Monotherapy in Comparison with Ceftazidime Plus Amikacin for Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(9):2733-7.

178. Stabell N, Nordal E, Stensvold E, Gammelsrud KW, Lund B, Taxt A, et al. Febrile neutropenia in children with cancer: a retrospective Norwegian multicentre study of clinical and microbiological outcome. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(4):301-7.
179. Nucci M. How I Treat Febrile Neutropenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13(1):e2021025.
180. Demirkaya M, Özgür, T. et al. Lenfoma ve solid tümörlü çocuklarda febril nötropeni: Tek merkez deneyimi Özgün Araştırma. *Türk Pediatri Arşivi*. 2010;45(4):353-8.
181. Mayora G, Ortiz A, Rivas R. Descripción Clínica de los Pacientes Pediátricos Oncológicos con Neutropenia Febril Ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2023;1:14-33.
182. Guram S, VEDI A. Managing febrile neutropenia in the UK in 2020. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022;107(2):127-30.
183. Demirkaya M, Celebi S, Sevinir B, Hacımustafoğlu M. Randomized comparison of piperacillin-tazobactam plus amikacin versus cefoperazone-sulbactam plus amikacin for management of febrile neutropenia in children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(2):141-8.
184. Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(10):665-70.
185. Delebarre M, Gonzales F, Behal H, Tiphaine A, Sudour-Bonnange H, Lutun A, et al. Decision-tree derivation and external validation of a new clinical decision rule (DISCERN-FN) to predict the risk of severe infection during febrile neutropenia in children treated for cancer. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(4):260-8.
186. Azizoğlu M, Uçak K, Demirsoy U, Çorapçıoğlu F. Lösemi Dışı Çocukluk Çağı Kanserlerinde Febril Nötropeni Ataklarının Değerlendirilmesi. *Acta Medica Nicomedia*. 2021;4(2):40-8.
187. Das A, Trehan A, Bansal D. Risk Factors for Microbiologically-documented Infections, Mortality and Prolonged Hospital Stay in Children with Febrile Neutropenia. *Indian Pediatr*. 2018;55(10):859-64.
188. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017;5:51.
189. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1351-7.
190. Tamburro R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: Factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005;6(3):S87-S91.
191. 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. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2002;24(4):256-62.

192. Garrido MM, Garrido RQ, Cunha TN, Ehrlich S, Martins IS. Comparison of epidemiological, clinical and microbiological characteristics of bloodstream infection in children with solid tumours and haematological malignancies. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e298.
193. Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *Int J Paediatr Dent.* 2011;21(3):210-6.
194. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol.* 1997;99(3):580-8.
195. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020;126(19):4423-31.
196. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(4):277-84.
197. Lieberman L, Liu Y, Barty R, Heddle NM. Platelet transfusion practice and platelet refractoriness for a cohort of pediatric oncology patients: A single-center study. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(12):e28734.
198. Özdemir ZC, Koç A, Ayçiçek A. Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Şanlıurfa, Turkey. *Turk J Pediatr.* 2016;58(1):47-53.
199. Ghosh I, Raina V, Kumar L, Sharma A, Bakhshi S, Thulkar S, et al. Profile of infections and outcome in high-risk febrile neutropenia: experience from a tertiary care cancer center in India. *Med Oncol.* 2012;29(2):1354-60.
200. Lekshminarayanan A, Bhatt P, Linga VG, Chaudhari R, Zhu B, Dave M, et al. National Trends in Hospitalization for Fever and Neutropenia in Children with Cancer, 2007-2014. *The Journal of Pediatrics.* 2018;202:231-7.e3.
201. Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Chammas KI, Eid S, Araj GF, Kanj SS. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care center in Lebanon: a view of the past decade. *Int J Infect Dis.* 2007;11(5):450-3.
202. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit.* 2011;17(5):Cr304-9.

10. EKLER

Ek-1. Veri Toplama Formu

HASTA ÖZELLİKLERİ	
Hasta kodu	
Cinsiyet	
Hasta yaşı	
Yaşam alanı	
Hastanın tanısı	
Metastaz varlığı	
Tanı yaşı	
Atak anı yaşı	
Tanı tarihi ile atak tarihi arasındaki süre	
Febril nötropeni atağına girdiği yer	
Toplam geçirilen atak sayısı	
Kateter varlığı	
Kateter tipi	
Kemoterapi alma durumu	
Kemoterapi türü	
Atak ile son kemoterapi arasında geçen süre	
HASTANIN BAŞVURU SEMPTOMLARI	
Ateş varlığı	
Ateş derecesi	
Öksürük	
Gastrointestinal mukozit	
Oral mukozit	
Gastrointestinal sistem semptomları	
Solunum sıkıntısı	
Döküntü	
Hipotansiyon	
Kateter enfeksiyonu belirtileri	
Tifilit	
HASTANIN LABORATUVAR SONUÇLARI	
Lökosit sayısı (/mm ³)	
Hemoglobin (g/dL)	
MNS (/mm ³)	
Lenfosit sayısı (/mm ³)	
MMS (/mm ³)	

Trombosit sayısı (/mm ³)	
CRP (mg/L)	
ESH (mm/saat)	
HASTANIN KÜLTÜRLERİ	
İdrar kültürü	
Kan kültürü	
Kateter kültürü	
Boğaz kültürü	
Gaita kültürü	
Trakeal aspirat kültürü	
Plevral sıvı kültürü	
Sürüntü kültürü	
ÜRETİLEN ETKEN GRUBU VE DİRENÇ DURUMU	
Gram Pozitif Üreme	
Gram Negatif Üreme	
Metisilin direnci	
Vankomisin direnci	
Vankomisin direnci	
Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Pozitifliği	
Karbapenem Direnci	
Kolistin Direnci	
ATAKLARDA KULLANILAN AMPİRİK ANTİBİYOTERAPİ	
Sefoperazon/sulbaktam	
Sefepim	
Amikasin	
Piperasilin/tazobaktam	
Meropenem	
Kolistin	
Teikoplanin	
Vankomisin	
Linezolid	
Asiklovir	
Metronidazol	
Flukonazol	
Lipozomal amfoterisin B	
Vorikonazol	
Klaritromisin	
Glikopeptid başlanmış ise nedeni	
ATAKLARDA ANTİBİYOTİK EKLEME ÖZELLİKLERİ	
Atak sırasında antibiyotik eklenme durumu	
Antibiyotik eklenme günü	

Antibiyotik eklenme sebebi	
Eklenen antibiyotik	
ATAKLARDA ANTİBİYOTİK DEĞİŞİM ÖZELLİKLERİ	
Atak sırasında antibiyotik değişim durumu	
Antibiyotik değişim günü	
Antibiyotik değişim sebebi	
Değişen antibiyotik	
ATAKLARDA G-CSF KULLANIM ÖZELLİKLERİ	
G-CSF kullanım durumu	
G-CSF kullanılan gün sayısı	
ATAKLARDA RİSK SINIFLAMASI	
Düşük risk	
Yüksek risk	
ATAK PROGRESYONLARI İLE İLGİLİ ÖZELLİKLER	
Ateşin sonlanım süresi (gün)	
Nötropeni sonlanım süresi (gün)	
YBÜ Yatışı	
YBÜ yatış süresi (gün)	
Taburculuk Süresi (gün)	
Mortalite durumu	