



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI FEBRİL NÖTROPENİSİNDE NÖTROFİL
LENFOSİT ORANI**

Ahmet ERYILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman
Prof. Dr. Yavuz Köksal

Mayıs - 2018
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI FEBRİL NÖTROPENİSİNDE NÖTROFİL
LENFOSİT ORANI**

Ahmet ERYILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman
Prof. Dr. Yavuz Köksal

Mayıs - 2018
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Ahmet ERYILMAZ

Uzmanlık Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Yavuz Köksal

Tezin Adı : Çocukluk Çağı Febril Nötropenisinde Nötrofil Lenfosit

Oranı

Araştırma Görevlisi Ahmet ERYILMAZ hazırlamış olduğu tezini 28.05.2018 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ:

TEZ BAŞARILI (X)

TEZ BAŞARISIZ ()

Jüri

Prof.Dr.Yavuz Köksal

Jüri

Prof.Dr.Şükrü Arslan

Jüri

Prof.Dr.Hüseyin Çaksen

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Ahmet ERYILMAZ

Tarih: 28.05.2018



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi ve tez çalışmam için sağladığı imkanlardan dolayı ve eğitimim boyunca yakın ilgi, destek ve anlayış gördüğüm, geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin seçilmesi, planlanması ve yürütülmesindeki sabırlı yardımlarından dolayı tez danışmanım, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yavuz KÖKSAL'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda eğitimimdeki katkılarından dolayı tüm hocalarıma, aynı çalışma ortamını paylaştığım ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince yol arkadaşım olan Anabilim Dalı Sekreterimiz Seyit Ali TABAN'a,

Bugüne kadar bana her türlü desteği, sevgiyi veren en kıymetlilerim ailem; sevgili babam, annem ve abim'e,

Tüm zorluklara benimle birlikte göğüs geren, her an yanımda olan, elimi bir an olsun bırakmayan eşim Dilek ERYILMAZ'a,

Ve bana yaşam enerjisi veren, bir çocuk hekimi olmanın ayrıcalığını hissettiren güzel kızım Defne ERYILMAZ'a,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

Arş. Gör. Dr. Ahmet ERYILMAZ

İÇİNDEKİLER

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI	I
TEZ BİLDİRİMİ	II
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. FEBRİL NÖTROPENİ	3
2.1.1. Tanımlamalar	3
2.1.2. Febril Nötropenide Enfeksiyon Kategorileri	4
2.2. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA RİSK BELİRLENMESİ	4
2.3. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA İNFEKSİYON ETKENLERİ .	7
2.3.1. Bakteriler	7
2.3.2. Fungal Etkenler	8
2.3.3. Virüsler	9
2.3.4. Parazitler	10
2.4. FEBRİL NÖTROPENİK HASTAYA YAKLAŞIM	10
2.4.1. Anamnez	10
2.4.2. Fizik Muayene	11
2.4.3. Temel Laboratuar Tetkikleri	11
2.4.3.1. Kan Kültürleri	11
2.4.3.2. Kateter Kültürleri	12
2.4.3.3. İdrar Kültürleri	12
2.4.3.4. Diğer Kültürler	13
2.4.4. Radyolojik İncelemeler	13
2.4.5. Diğer	13
2.5. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA TEDAVİ	14
2.6. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20

3.1. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ	20
3.2. HASTALARIN ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ	20
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI	20
3.4. VERİ ANALİZİ – İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	21
4. BULGULAR	22
4.1. HASTALARIN KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	22
4.2. ATAKLARDAKİ BAŞVURU ŞİKAYETLERİ VE FİZİK MUAYENE BULGULARI	24
4.3. ATAKLARIN TANI ANINDAKİ LABORATUAR BULGULARI	28
4.4. ATAKLARIN TANI ANINDAKİ KÜLTÜRLERİ	29
4.5. TANI ANINDAKİ RADYOLOJİK İNCELEME BULGULARI	31
4.6. TEDAVİLER	31
4.7. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT LENFOSİT ORANININ TANI ANINDAKİ PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ	33
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKLAR	46
ÖZET	52
ABSTRACT	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. MASCC Skorlama Sistemi	5
Tablo 2. Yüksek Riskli Kabul Edilen Durumlar	6
Tablo 3. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Bakteriler	8
Tablo 4. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Funguslar	9
Tablo 5. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Virüsler	10
Tablo 6. Febril Nötropeni Tanılı Hastaların Primer Kansere Türlerinin Dağılımı	23
Tablo 7. Febril Nötropeni Ataklarının Atak Anındaki Şikayetlerine Göre Dağılımı.	25
Tablo 8. Febril Nötropenili Hastaların Aldıkları Tanılara Göre Dağılımı	26
Tablo 9. Febril Nötropeni Tanılı Hastaların ÜSYE Açısından Muayene Bulguları..	27
Tablo 10. Tanı Anındaki Tam Kan Sayımı Parametreleri İle İlgili Değerler	28
Tablo 11. Atakların Tanı Anındaki Kültürleri ve Üreyen Mikroorganizmalar	30
Tablo 12. Febril Nötropeni Ataklarının Aldıkları Tedavilere Ait Veriler	32
Tablo 13. Nötrofil Lenfosit Oranı Değeri ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu	34
Tablo 14. Trombosit Lenfosit Oranı Değeri ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu .	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Febril Nötropeni Tanılı Hastaların Cinsiyet Dağılımı	22
Şekil 2. Febril Nötropeni Tanılı Hastaların Primer Kansere Türlerinin Dağılımı	24
Şekil 3. Başvuru Anındaki Nötropeni Şiddeti	29
Şekil 4. Nötrofil Lenfosit Oranı İçin Tedavi Revizyonuna Yönelik ROC Analizi ...	35

KISALTMALAR DİZİNİ

ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CRP	: C-Reaktif Protein
dL	: Desilitre
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESBL	: Genişlemiş-Spektrum β -Laktamaz
ESMO	: Avrupa Tıbbi Onkoloji Cemiyeti
FN	: Febril Nötropeni
gr	: Gram
HSV	: <i>Herpes simplex virüs</i>
IBM	: International Business Machines
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
L	: Litre
MASCC	: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer
mg	: miligram
mGPS	: Modifiye Glasgow Prognostik Skoru
mL	: Mililitre
mm ³	: Milimetre Küp
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
ng	: Nanogram
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
PLR	: Trombosit Lenfosit Oranı
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RSV	: <i>Respiratuar sinsityal virüs</i>
SCOPE	: Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance
SD	: Standart Sapma

SPSS : Statistical Packet for Social Science
SSS : Santral Sinir Sistemi
ÜSYE : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VRE : Vankomisin Dirençli *Enterococcus*
VZV : *Varicella zoster virüs*



1. GİRİŞ

Günümüzde çocukluk çağı kanserlerinin tanı ve tedavilerinde meydana gelen olumlu gelişmeler hastaların prognozunda dramatik bir iyileşme sağlamıştır. Bununla birlikte bu hasta popülasyonunda enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir [1-3]. Nötrofiller birçok bakteriyel ve fungal patojenlere karşı koruma sağlamaktadır. Herhangi bir nedenle oluşan nötropeni bu organizmaların neden olduğu enfeksiyon sıklığı ve şiddetinde bir artışa yol açmaktadır. Nötropenik kanserli hastalarda görülen enfeksiyon insidansı ve şiddeti mutlak nötrofil sayısının (MNS) $500/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi ile artmaya başlamakta ve $100/\text{mm}^3$ 'ün altına indiğinde ise bu artış daha da belirgin olmaktadır [1, 4, 5]. Kemoterapinin indüklediği nötropeni esnasında gelişen ateş, inflamasyona ait olan semptom ve bulguların genellikle azalmış olması nedeniyle, altta yatan ciddi bir enfeksiyonun tek göstergesi olabilir [6, 7]. Nötropenik hastalarda tek bir ölçüm ile ateşin aksiller yoldan 38.0°C 'nin üstünde olması veya en az bir saat süre ile 37.5°C 'nin üzerinde seyretmesi febril nötropeni (FN) olarak adlandırılmaktadır [8].

Nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü, nötropeni süresinin 10 günden uzun olması ve derin nötropeni (nötrofil düzeyinin $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi) nötropenik hastada enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörlerdir [9]. Enfeksiyon gelişen febril nötropenik hastaların yaklaşık yarısında klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon kanıtlanmayabilir [7, 8]. Buna rağmen enfeksiyon hızlı seyirliyse ve tedavisiz bırakıldığında ölümcül olabilir, bu nedenle kültür sonuçları beklenmeden geniş spektrumlu antibiyotikler ile ampirik olarak tedavi başlanılmalıdır [10].

Geçmişten bugüne, çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapiye ikincil gelişen ateş ve nötropeninin tedavisini belirlemek ve daha iyi bir yaşam kalitesi sunabilmek için, yüksek ve düşük riskli gruplara ayırmak amacıyla subjektif ve objektif parametreler kullanılmıştır. Risk değerlendirme parametreleriyle oluşturulan stratejiler, hastaların tedavi rejimlerinin erken kesilmesiyle ve hatta hastaların hastaneye yatırılmadan oral anitibiyotikle, ayaktan takibi ile sonuçlanmıştır [11].

Nötrofili ve lenfositopeni immün cevabın strese neden olan çeşitli saldırılara tipik bir cevabıdır [12]. Nötrofillerin mutlak sayısının lenfositlerin mutlak sayısına bölünmesiyle hesaplanan nötrofil lenfosit oranı (NLR), sistemik inflamatuvar cevabın

izlenmesi ve değerlendirilmesinde güvenilir bir parametredir. Tam kan sayımından kolaylıkla elde edilebilen bir inflamasyon indeksi olan NLR, günlük klinik pratikte rutin olarak kullanılabilmektedir [13]. Nötrofil lenfosit oranı ve trombositlerin mutlak sayısının lenfositlerin mutlak sayısına bölünmesiyle hesaplanan trombosit lenfosit oranı (PLR) birçok hastalıkta prognostik faktörler olarak kullanılan yeni inflamatuvar belirteçlerdir [14-16]. Literatüre bakıldığında, ocuklarda, NLR ile ilişkili birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Yakın zamanlı çalışmalarda, anormal NLR ile ailevi akdeniz ateşi, merkezi sinir sistemi tümörleri, Henoch-Schönlein purpurası, febril nöbetler, solid tümörler ve Kawasaki hastalığı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir [17-22]. Yüksek PLR'nin de, kanserler ve koroner arter hastalığı gibi, çeşitli hastalıklarda kötü prognostik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir [14, 23-25].

Literatüre bakıldığında çocukluk ağı FN hastalarında, NLR ile ilgili herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, hastanemize başvuran ve sonrasında takip edilen çocukluk ağı FN hastalarında, rutin olarak bakılan tam kan sayımında mevcut olan, NLR değerinin, objektif bir risk parametresi olarak kullanılabilişliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız pediatrik FN hastalarında NLR'nin değerlendirildiği ilk klinik çalışma olma özelliği taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FEBRİL NÖTROPENİ

Febril nütropeni, kanser kemoterapisi alan çocuk hastalarda yaygın olarak görülen bir komplikasyondur [26]. Periferik kanda MNS'nin $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi enfeksiyon gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve MNS'nin $0-100/\text{mm}^3$ olduğu durumlarda ise ciddi ölümcül enfeksiyonlar görülebilmektedir [27].

Enfeksiyon gelişen çoğu vakada bakteriler ve funguslar en sık etkenlerdir. Atağın başlangıcında etkenler sıklıkla bakteriler iken, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrası sekonder enfeksiyonlardan mantarlar sorumludur. Buna rağmen mantarlar primer enfeksiyona da neden olabilmektedir [10]. Ayrıca FN epizodlarının gelişiminde viral enfeksiyon, kemoterapötik ilaçlar ve kan transfüzyonları gibi diğer inflamasyon nedenleri tetikleyici olabilmektedir [11].

2.1.1. Tanımlamalar

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2010 kılavuzuna göre ateş; vücut sıcaklığının oral yoldan bir kez 38.3°C ve üstünde olması veya en az bir saat 38.0°C ve üstünde seyretmesi şeklinde tanımlanmıştır [6]. Nütropeni, lökosit sayısının nütrofil ve çomak yüzdesi ile çarpılması ile elde edilen MNS'nin normal ortalamadan iki standart sapmadan daha fazla düşük olmasıdır. Nütrofil sayımı için normalin alt sınırı $1500/\mu\text{L}$ olarak kabul edilmektedir. MNS'nin $1000-1500/\mu\text{L}$ olduğu hafif nütropeni; MNS'nin $500-1000/\mu\text{L}$ olduğu orta düzeyde nütropeni; ya da MNS'nin $<500/\mu\text{L}$ olduğu ağır nütropeni şeklinde sınıflandırılır. Bu sınıflandırma piyojenik enfeksiyon riskini öngörmeye yardımcı olur; sadece ağır nütropenisi olan hastalarda yaşamı tehdit edici enfeksiyonlar için duyarlılık anlamlı olarak artmıştır [28, 29]. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği 2010 kılavuzuna göre nütropeni ise MNS'nin $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması veya takip eden 48 saat boyunca $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen bir durum olarak tanımlanmaktadır [6].

Ülkemizde 2004 yılında yayınlanan pediatrik FN kılavuzuna göre nütropeni; MNS'nin $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması ya da MNS $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durum olarak tanımlanmıştır. Febril nütropeni ise nütropenik hastalarda, ülkemiz koşullarında en sık aksiller ölçüm yapıldığı göz önüne alınarak, ateşin aksiller yoldan bir kez 38.0°C 'nin üstünde

olması veya en az bir saat 37.5°C'nin üzerinde seyretmesi şeklinde tanımlanmıştır [8].

2.1.2. Febril Nötropenide Enfeksiyon Kategorileri

Febril nötropenik hastalarda ataklar üç grupta değerlendirilmektedir. Bu gruplar ile ilgili tanımlar aşağıda belirtilmiştir [30].

- a) **Nedeni bilinmeyen ateş:** Klinik ve laboratuvar olarak kanıtlanmış enfeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmıştır.
- b) **Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon:** Klinik olarak gösterilmiş (örneğin; pnömoni, deri enfeksiyonu, sellülit gibi.) ancak mikrobiyolojik olarak etken patojenin kanıtlanmadığı enfeksiyon olarak tanımlanmıştır.
- c) **Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon:** Klinik odak olmamasına rağmen kan kültüründe etkenin belirlendiği veya kan kültürü pozitif olsun ya da olmasın klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyon olarak tanımlanmıştır.

2.2. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA RİSK BELİRLENMESİ

Febril nötropenik hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı şiddette risk taşımamaktadırlar [9]. Bu hastalarda düşük de olsa ölüm veya ciddi komplikasyon riski bulunmaktadır [31]. Bu nedenle son yıllarda, hastane izlemi gereksinimi ve seçilecek antibiyotiklerin cins ve verilmiş yolu açısından farklı yaklaşımlara olanak sağlayacak şekilde, bu hastaları düşük veya yüksek riskli olmak üzere iki sınıfa ayırma eğilimleri güçlenmiştir [9]. Özellikle yetişkinlerde düşük riskli hastayı belirleyebilmek için MASCC kriterleri (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer) adı verilen bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlamaya göre en yüksek skor 26'dır. Skorunun ≥ 21 olması durumunda hasta düşük riskli olarak kabul edilir (Tablo 1) [31].

Tablo 1. MASCC skortlama sistemi

Özellik	Skor
Hastalığın yaygınlığı*	
Yok veya hafif semptomatik	5
Orta derecede semptomatik	3
Hipotansiyon olmaması	5
Kronik obstrüktif pulmoner hastalığın olmaması	4
Solid tümör varlığı veya öncesinde fungal enfeksiyon olmaması	4
Dehidratasyon olmaması	3
Ateş başladığında hastane dışında olma	3
Yaş < 60**	2

* sadece birini seçin,

** 16 yaş ve altı için geçerli değildir.

Hastalığın yaygınlığı hastanın FN atağı ile başvurduğu andaki genel klinik durumunu anlatmaktadır. Eğer hasta asemptomatik veya hafif semptomatikse 5 puan, orta şiddette semptomatikse 3 puan, semptomları ciddi ve hayati tehdit edici ise 0 puan olarak değerlendirilmelidir. Kronik obstrüktif pulmoner hastalık; aktif kronik bronşit, amfizem, zorlu ekspiratuar volümlerde azalma, oksijen tedavisine, ve/veya steroidlere ve/veya bronkodilatatörlere ihtiyaç duyulan tedavi gereksinimi anlamına gelmektedir.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği 2010 kılavuzuna göre ciddi enfeksiyon gelişimi açısından risk değerlendirmesi ateş ile başvuru anında yapılmalıdır. Risk değerlendirmesi ampirik antibiyotik tedavisinin tipini, tedavinin verileceği yeri ve antibiyotik tedavi süresini belirlemektedir. Bu kılavuza göre yüksek riskli kabul edilen durumlar;

1. Nötropeni süresinin (≥ 7 gün) uzun olması
2. Nötropenin şiddetli ($MNS < 100/mm^3$) olması
3. Eşlik eden hastalıkların varlığı
 - Hemodinamik instabilite,
 - Yutmayı engelleyen veya şiddetli ishale neden olan oral veya gastrointestinal mukozit,

- Karın ağrısı, bulantı ve kusma, veya ishali içeren gastrointestinal semptomlar,
- Yeni başlangıçlı nörolojik veya mental-durum değişiklikleri
- Özellikle kateter tünel enfeksiyonu olmak üzere, intravasküler kateter enfeksiyonu
- Yeni pulmoner infiltrat veya hipoksemi, veya altta yatan kronik akciğer hastalığı

Ayrıca bu kılavuza göre, MASCC skoru <21 olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir. Yüksek riskli hastalar hemen ampirik tedavi başlanması için hastaneye yatırılmalıdır. Düşük riskli olarak kabul edilen durumlar ise;

1. Nötropeni süresinin (<7 gün) kısa olması
2. Eşlik eden hastalığın olmaması veya çok hafif düzeyde olması
3. Stabil ve yeterli hepatik fonksiyon ve renal fonksiyon

Ayrıca MASCC skoru ≥ 21 olan hastalar düşük riskli olarak kabul edilir. Düşük riskli hastalar oral ve/veya ayaktan ampirik antibiyotikler ile tedavi edilebilirler [6].

Pediyatrik FN kılavuzuna göre yüksek riskli kabul edilen durumlar Tablo 2’de verilmiştir [8].

Tablo 2. Yüksek riskli kabul edilen durumlar

- MNS $<100/\text{mm}^3$ olması
- Beklenen nötropeni süresinin (>10 gün) uzun olması
- Primer hastalığın lösemi olması (özellikle indüksiyon tedavisi sırasında)
- Hastalığın remisyonda olmaması
- Yüksek doz kemoterapi alan hastalar
- Ağır mukozit varlığı
- Renal, kardiyak ve hepatik fonksiyon bozuklukları
- Şok, hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve mental durum değişikliği
- Pnömoni
- Tiflitis

2.3. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA ENFEKSİYON ETKENLERİ

2.3.1. Bakteriler

Febril nütropenik hastaların en az yarısında kanıtlanmış veya gizli bir enfeksiyon vardır. Özellikle derin nütropenisi ($<100/\text{mm}^3$) olan hastaların 1/5'inde bakteriyemi görülür [10]. Çoğu hastada herhangi bir enfeksiyöz etyoloji belirlenemez. Klinik olarak belirlenebilen enfeksiyonlar febril atakların %20-%30'unu oluşturur ve sıklıkla akciğer, deri ve gastrointestinal sistemden kaynaklanmaktadır [6].

Son 40 yılda febril nütropenik hastaların kanından izole edilen epidemiyolojik etkenlerin spektrumunda bariz bir dalgalanma gözlenmiştir. Gram negatif patojenler, sitotoksik kemoterapinin geliştirildiği 1960 ve 1970'lerde daha baskınken, Gram-pozitif mikroorganizmalar, 1980 ve 1990'larda, deri florasının kolonizasyonuna ve vücuda girişine izin veren kalıcı plastik venöz kateter kullanımındaki artışa bağlı olarak daha yaygın bir hal almıştır [6]. Wisplinghoff ve arkadaşlarının [32], Amerika Birleşik Devletleri'nde 49 hastaneyi kapsayan Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance (SCOPE) projesi için oluşturulmuş prospektif bir veri tabanı ile Mart 1995-Şubat 2001 tarihleri arasında kanserli hastalardaki ($n=2420$) toplam 22,631 adet kan dolaşımı enfeksiyonu vakasını incelenmişlerdir. Çalışmanın başladığı yıl olan 1995'te Gram pozitif etkenler tüm enfeksiyonların %62'sini oluştururken, 2000 yılında ise %76'sını oluşturduğunu, Gram negatiflerin ise aynı yıllarda sırası ile %22 ile %14'ünü oluşturduğunu saptamışlardır. Günümüzde, koagülaz negatif stafilokoklar çoğu merkezde kandan en sık izole edilen etkenlerdir; Enterobakterler (ör. Enterobakter türleri, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleri) ve non-fermenter Gram negatif basiller (ör. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas* türleri) daha nadir izole edilmektedir [6]. Sık görülen bakteriyel etkenler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni bakteriler [8]

Sık rastlananlar	Seyrek rastlananlar
Gram pozitif bakteriler • <i>Staphylococcus aureus</i> • Koagülaz negatif stafilokoklar • Streptokoklar (alfa-hemolitik ve grup D • Enterokoklar Gram negatif bakteriler • <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella spp.</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Enterobacter spp.</i> Anaerop bakteriler • Peptostreptokoklar • <i>Clostridium spp.</i> • <i>Bacteroides spp.</i>	• <i>Corynebacterium spp.</i> • <i>Bacillus spp.</i> • <i>Clostridium difficile</i> • <i>Streptococcus bovis</i> • <i>Aeromonas</i> • <i>Pleisiomonas</i> • <i>Salmonella</i> • <i>Campylobacter</i> • <i>Capnocytophaga</i> • <i>Haemophilus influenza</i> • <i>Pseudomonas spp. (P. aeruginosa dışı)</i> • <i>Listeria monocytogenes</i> • <i>Acinetobacter spp.</i> • <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> • <i>Mycobacterium spp.</i>

Gram negatif ve anaerobik enfeksiyonlar genellikle gastrointestinal floradan kaynaklanırken, Gram pozitif enfeksiyonlar daha çok cilt ve respiratuar floradan kaynaklanır. Ampirik antibiyotik tedavisi planlanırken, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli *Enterococcus*'u (VRE) da içeren antibiyotik direnci de göz önünde bulundurulmalıdır [33]. Ayrıca, D Greenberg ve ark., 2005'te yaptıkları bir çalışmanın son dönemlerinde enfeksiyon etkeni olarak genişlemiş-spektrum β -laktamaz (ESBL) pozitif *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli*'de bir artış olduğunu göstermişlerdir [34]

Anaerobik bakteriler de nadiren nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni olabilir. Bu bakteriler normal flora elemanıdır ve mukozal yüzeylerde bulunur. Özellikle yüksek doz kanser kemoterapisi alan hastalarda, gastrointestinal sistem bütünlüğünde bir bozulma olduğunda enfeksiyona neden olabilirler [35].

2.3.2. Fungal etkenler

Febril nötropenik hastalarda atağın başlangıcında en sık görülen etkenler bakteriler olmasına rağmen, funguslar da primer enfeksiyona yol açabilir. Bununla birlikte uzamış nötropeni süresi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre

kullanımı sonucunda, funguslar sekonder enfeksiyona daha sık neden olur [8, 10]. En sık etken olan funguslar, *candida* ve *aspergillus*'tur. *Candida* türleri, pamukçuk gibi mukozal yüzeylerin süperfisyal enfeksiyonlarına neden olurken; ayrıca kemoterapinin indüklediği mukozit sonrası, cilt bariyerinin bütünlüğü bozulduğundan *candida* kan akımına da girebilmektedir. Nadiren hepatik veya hepatosplenik hastalık, özefajit, veya endokardit gibi derin doku kandidiyazisleri de görülebilmektedir. *Aspergillus*, genellikle iki haftanın üzerinde süren nötropenilerde, sinüslerin ve akciğerlerin yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarına neden olabilmektedir [6]. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen 3-6 günden uzun süren açıklanamayan ateş olması, başlangıçta ateşin düşmesi sonrası tekrarlayan ateş atakları veya antibiyotik tedavisi sırasında pulmoner infiltratların görülmesi fungal enfeksiyonun göstergesi olabilir [36].

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni funguslar Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni funguslar [8]

Mantarlar
• <i>Candida spp.</i> <i>C. albicans</i>, <i>C. krusei</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. glabrata</i> • <i>Aspergillus spp.</i> <i>A. fumigatus</i>, <i>A. flavus</i> • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>Histoplasma capsulatum</i> • <i>Alternaria</i> • <i>Fusarium</i> • <i>Trichosporon</i> • <i>Pneumocystis carinii</i>

2.3.3. Virüsler

Virüsler, febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni olabilmektedir ve viral etkenler içinde en önemlisi herpesvirüs grubudur. *Herpes simplex virüs'e* (HSV) bağlı oluşan deri ve mukoza lezyonları, orofaringoözofajitler, *Varicella-zoster virüs* (VZV) ile gelişen dissemine enfeksiyonlar sık görülen klinik tablolardır [27]. Ayrıca, *influenza*, *adenovirüs*, *parainfluenza* gibi solunum sistemini etkileyen diğer virüsler de febril nötropenik hastalarda bildirilmiştir [8, 37, 38].

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni virüsler Tablo 5’de gösterilmektedir.

Tablo 5. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni virüsler

DNA virüsleri	RNA virüsleri
• Herpesvirüs grubu - HSV - VZV - <i>Sitomegalovirüs</i> - <i>Epstein-Barr virüs</i> • <i>Adenovirüs</i> • <i>Papovavirüs</i> • <i>Hepatit B</i>	• <i>İnfluenza</i> • <i>Parainfluenza</i> • Enterovirüsler • Kızamık • Hepatit A • <i>Respiratuar sinsityal virüs</i>

2.3.4. Parazitler

Febril nötropenik hastalarda, parazitler enfeksiyonlar nadir olarak enfeksiyona neden olabilirler [27]. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği 2010 kılavuzuna göre, hastaneye yatırılan FN hastalarında, ishal olması halinde dışkı tahlilinde parazit incelemesi rutin olarak önerilmemektedir, ancak endemik bölgelere yakın zamanda seyahat etmiş olan veya o bölgelerde kalan hastalarda parazit incelemesinin değerli olduğu bildirilmektedir [6].

2.4. FEBRİL NÖTROPENİK HASTAYA YAKLAŞIM

Her merkez febril nötropenik hastalara yaklaşımda belirli kılavuzları kullanmaktadır. Uluslararası veya ulusal olarak hazırlanmış birçok FN klavuzu mevcuttur [6, 8, 9, 26, 39].

2.4.1. Anamnez

Nötropenik hastalarda inflamasyonun semptom ve bulguları genellikle yoktur veya çok azalmıştır. Dolayısıyla, nötropenik hastalarda endurasyon, eritem, ısı artışı veya püstülasyon olmaksızın cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, radyografide fark edilebilir bir infiltrasyon olmaksızın pulmoner enfeksiyon, beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositozun olmadığı menenjit ve lökositürinin çok az olduğu veya olmadığı

idrar yolu enfeksiyonu (İYE) görülebilmektedir. Ateş genellikle altta yatan ciddi bir enfeksiyonun tek bulgusudur [6]. Öykü alınırken ateş dışında eşlik edebilecek semptomların varlığı açısından da hasta detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Lokalize ağrı, odinofaji, perinede ağrı, karın ağrısı, öksürük, deri döküntüsü, ilaç alerjisi, ishal sorgulanması gereken diğer semptomlardır [8, 9]. Ayrıca, kullanılan antibiyotik profilaksisi, enfeksiyona maruziyet, daha önceki kaydedilmiş enfeksiyonları veya patojen kolonizasyonları, diyabet gibi altta yatan ko-morbid durumlar, yakın zamanda cerrahi girişim öyküsü, kemoterapi protokolü, eşlik eden steroid kullanımı, allerji öyküsü ve kan ürünü verilmesi gibi ateşe neden olabilecek non-enfeksiyöz nedenlerin olup olmadığı sorgulanmalıdır [6, 39].

2.4.2. Fizik Muayene

Febril nötropenik hastalarda fizik muayene en sık enfekte olan bölgeler olarak karşılaşılan; özellikle daha önce girişim yapılmış, kateter giriş ve çıkış yerleri veya kemik iliği aspirasyon bölgeleri gibi ciltteki, periodontum dahil orofarenksteki, sindirim yolundaki, akciğerlerde ve perineumundaki hemen göze çarpmayan semptom ve bulguların belirlenmesi amaçlı dikkatli bir inceleme gerektirmektedir [6, 39]. Fizik muayenede özellikle perioral bölge, tırnak çevresi ve göz dibi de değerlendirilmelidir [8, 9].

2.4.3. Temel Laboratuvar Tetkikleri

Febril nötropenik hasta izleminde rutin olarak tam kan sayımı, periferik yayma, rutin biyokimya testleri (üre, kreatinin, transaminaz, elektrolitler), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, tam idrar tetkiki, koagülasyon testleri, mikrobiyolojik incelemeler (kan kültürü, varsa eş zamanlı kateter/port kültürü ve idrar kültürü) yapılmalıdır [8, 9, 39]. Hastanın semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, BOS) de alınmalıdır [9].

2.4.3.1. Kan Kültürleri

Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeninin belirlenmesi için en önemli tetkiklerden biri kan kültürüdür. Bu amaçla periferik kandan mümkünse iki ayrı venden ve varsa kateterin her lümeninden ayrı ayrı kan kültürü örnekleri alınmalıdır [6, 8, 39]. Eğer ampirik antibiyotik tedavisine rağmen ateş devam ederse ve belirli

bir etken izole edilemediğinde, diğer günlerde kültürler tekrarlanmalıdır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği 2010 kılavuzuna göre takip eden iki gün için hergün bir kan kültürü alınması önerilirken, ülkemizde 2004 yılında yayınlanan pediatrik FN kılavuzuna göre üç gün üst üste kan kültürlerinin tekrarlanması önerilmektedir [6, 8]. Ateş devam ettiğinde diğer günlerde ise gün aşırı alınmasının düşünülebileceği bildirilmektedir [8]. Buna rağmen, çoğu klinisyen hastanın kliniğinde bir değişiklik olmadıkça persistan ateş nedeni günlük kan kültürü alımına devam etmemektedir [6].

2.4.3.2. Kateter Kültürleri

Kateter enfeksiyonunu diğer enfeksiyonlardan ayırmada güvenilir herhangi bir klinik bulgu bulunmamaktadır [40]. Kateter enfeksiyonu tanısı koymanın geleneksel yolu kateter kültürüdür ve kateter ucunun kültüre ekilmesi esasına dayanır [9, 40, 41]. Ancak vasküler giriş yerlerinin sınırlı olması, tekrar kateter veya damaryolu açılması esnasında oluşabilecek ciddi komplikasyonlar ve riskler nedeniyle tedavi uygulamalarında büyük kolaylık sağlayan kateterin çıkarılması tercih edilmemektedir [9, 40]. Bu nedenle kateter çıkarılmasını gerektirmeyen birkaç tanısal yöntem geliştirilmiştir [6, 8, 9, 39-43]. Kateter çıkarılmadan kateterden alınan kan örneğinin kültür yapıldıktan sonra yapılan Gram boyama ve akridin oranj uygulamaları, hızlı tanı için önerilen kateteri koruyucu yöntemlerden biridir [9, 40, 42, 43]

2.4.3.3. İdrar Kültürleri

İdrar yolu enfeksiyonları, febril nötropenik çocuklarda sık görülmektedir [26, 44]. Febril nötropenili çocuklarda rutin olarak idrar kültürü gönderilmesi tartışmalı bir konudur [26]. Ülkemizde yayınlanan pediatrik FN kılavuzlarına göre her olgudan idrar tetkiki ve kültürü gönderilmesi önerilirken, IDSA 2010 kılavuzuna göre İYE'na ait semptom ve bulgular bulunuyorsa, idrar sondası takılıysa veya tam idrar tetkiğinde anormal laboratuvar bulguları mevcutsa idrar kültürü önerilmektedir [6, 8, 9]. Ampirik antibiyoterapi başlanılmadan idrar kültürü tahlilinin, sadece semptomatik veya tam idrar tetkikinde anormal bulguları olan çocuklarla sınırlamak doğru gözükmemektedir. İdrar numunesi mevcut olan çocuklarda idrar tahlilleri gönderilmesi, ancak idrar numunesi için antibiyoterapinin geciktirilmemesi önerilmektedir [26]. Avrupa Tıbbi Onkoloji Cemiyeti (ESMO) 2016 kılavuzunda,

İYE’ndan şüphelenilen hastalarda idrar kültürü önerilirken, daha önce İYE öyküsü olan asemptomatik hastalarda bile şüphelenilmesi gerektiğini vurgulamaktadır [39].

2.4.3.4. Diğer Kültürler

Hastada saptanan her cilt lezyonundan kültür için örnek alınmalı, hastada klinik semptom ve bulgulara göre dışkı kültürü, boğaz kültürü, BOS kültürü yapılmalıdır [8, 39]. Yakın zamanlarda endemik bölgelere seyahat etmemiş olan veya o bölgelerde yaşamayan hastaların çoğunluğunda gaita kültürü tetkiki gönderilmesinin faydası sınırlıdır. Produktif öksürüğü olan hastalarda balgam kültürü gönderilmesi, akciğer grafisinde etyolojisi belirlenemeyen bir infiltrat görülen hastalarda bronkoalveolar lavaj (BAL) ile örnekleme önerilmektedir [6].

2.4.4. Radyolojik İncelemeler

Febril nötropenik hastalarda akciğer grafisi çekilmesi rutin olarak önerilmektedir [39, 45]. Nötropenik çocukların, bağışıklık sistemi sağlam çocuklara kıyasla pnömoni semptom ve bulgularını daha az sıklıkta gösterdiğine dair bir görüş bulunmaktayken, son yapılan çalışmalar bunun aksini bildirmekte ve febril nötropenili asemptomatik çocuklarda rutin göğüs grafisi önermemektedir [26, 46]. Solunum sistemi enfeksiyonu düşünülen, akciğer grafisinde enfeksiyon lehine bulgu olup, tedaviye rağmen düzelmeyen, fungal enfeksiyon düşünülen hastalarda bilgisayarlı toraks tomografisi çekilmesi önerilmektedir [8]. Ateş uygun tedaviye rağmen 72 saat içinde düzelmezse yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografisi önerilmektedir [39]. Ateşin devam etmesi veya genel durumun kötüleşmesi halinde tiflit açısından ayakta direkt batın grafisi, hepatosplenik kandidiyazis şüphesinde abdominal ultrasonografi, özellikle mantara bağlı sinüs enfeksiyonu yönünden de sinüs tomografisi çekilmesi gerekebilir [8].

2.4.5. Diğer

Febril nötropenik hastalarda, moleküler tanı yöntemlerinin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir, ancak bazı enfeksiyonların tanısında serum ve BOS’da serolojik tetkikler yardımcı olabilir [8]. Serum örneği ile gerçekleştirilen iki mantarlara yönelik tanı testi, $\beta(1-3)$ -D glukon testi ve galaktomannan testi, yaygın invaziv mantar enfeksiyonlarının saptanmasına yardımcı olabilir [6]. Akciğer grafisinde etyolojisi belirsiz bir infiltratı olan hastalarda ve *P. jirovecii*

pnömonisinden şüphelenilen hastalarda tanı amaçlı BAL sıvısından etkenin saptanmasına yönelik tetkikler gönderilebilir [6, 8, 39].

2.5. FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA TEDAVİ

Febril nütropenik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi hızla, zaman geçirmeden, renal ve karaciğer fonksiyonlarına göre, kültürler alındıktan sonra hemen başlanılmalıdır [8, 9]. Yüksek riskli FN hastalarının intravenöz antibiyotik tedavisi amaçlı hastaneye yatırılmaları; ve sefepim, karbapenem, veya piperasilin-tazobaktam gibi, bir anti-psödomonal β laktam ajan ile monoterapi başlanması önerilmektedir [6, 8, 9, 26, 47]. Komplikasyonlar (ör., hipotansiyon ve pnömoni) gelişirse veya antibiyotik direnci şüphesi veya kanıtı halinde, başlangıç tedavi rejimine diğer antimikrobiyaller (aminoglikozidler, florokinolonlar, ve/veya vankomisin) eklenebilir [6, 26, 48].

Vankomisin (veya aerobik Gram pozitif koklara karşı etkili diğer ajanlar) febril nütropenide başlangıç antibiyotik tedavisinin bir standardı olarak önerilmemektedir [6]. Bu ajanlar, şüpheli kateter enfeksiyonu, cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni veya hemodinamik instabiliteyi içeren spesifik klinik endikasyonlar için düşünülmelidir [6, 8, 39].

Eğer hastanın durumu stabil değilse veya hastanın daha önceki kan kültürü sonuçlarında, özellikle MRSA, VRE, ESBL-üreten Gram-negatif bakteriler, ve karbapenemaz-üreten organizmalar (*Klebsiella pneumoniae*) olmak üzere antibiyotik-dirençli organizmalar pozitifse, başlangıçta ampirik terapide modifikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır [6, 8]. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* için vankomisin, linezolid veya daptomisinin, VRE için linezolid veya daptomisinin erkenden eklenilmesi düşünülmeli, ESBL'ler için kabapenemin erkenden kullanımı, *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazları için polimiksin-kolistinin erkenden kullanımı düşünülmelidir [6, 8, 9].

Penisilin alerjisi olan hastaların çoğu sefalosporinleri tolere etmektedir, ancak erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu (Ör. ürtiker ve bronkospazm) öyküsü olanlarda β -laktamlar ve karbapenemlerden kaçınılmalı ve siprofloksasin + klindamisin veya aztreonam + vankomisin gibi bir kombinasyon ile tedavi edilmelidir [6].

Febril n tropenik hastalarda afebrilken gelişen yeni enfeksiyon bulguları ve semptomları yüksek riskli olarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir [6].

Düşük riskli FN hastaları hastane ortamındayken hemen oral veya intravenöz ampirik antibiyotik tedavisi almalıdır ve sonrasında spesifik klinik kriterleri kar ırlarsa oral veya intravenöz tedavi şeklinde ayaktan tedavi alabilirler [6, 9, 26]. Ancak  lkemiz koşullarında hasta ailesinin tedaviye uyumluluğu, ulaşım mesafesi gibi faktörler göz önünde tutulmalıdır [8, 9]. Oral ampirik tedavi olarak siprofloksasin + amoksisilin-klavulanat kombinasyonu önerilmektedir [6, 8]. Levofloksasin veya siprofloksasin monoterapisi veya siprofloksasin + klindamisin gibi, diğer oral tedavi rejimlerine yönelik daha az çalışma ve veri bulunmaktadır, ancak bu rejimler sıklıkla kullanılmaktadırlar [6, 9]. Florokinolon profilaksisi almakta olan hastalar oral ampirik tedavi olarak bir florokinolon almamalıdırlar [6, 39]. Ate in devam etmesi veya enfeksiyonun k t le tiğine dair semptom ve bulgular halinde hastaneye tekrar başvurulması gereklidir [6].

Febril n tropeni seyrinde başlangıç antibiyotik tedavi rejiminin ne zaman ve nasıl modifiye edilebileceğine elde edilen klinik ve mikrobiyolojik veriler ışığında karar verilmelidir [6]. Açıklanamayan inatçı ateşi dışında durumu stabil seyreden hastalarda nadiren başlangıç antibiyotik rejiminde ampirik bir değişime gidilmektedir [6, 26]. Eğer enfeksiyon tanımlandıysa, antibiyotikler de ona göre düzenlenmelidir [6, 8, 9]. Klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak kaydedilmiş olan enfeksiyonlar enfeksiyon bölgesine ve izole edilmiş olan organizmaların duyarlılıklarına uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidirler [6].

Eğer Gram pozitiflerin neden olduğu bir enfeksiyona yönelik herhangi bir kanıt bulunmuyorsa ve vankomisin veya Gram pozitif organizmaları kapsayan diğer bir antibiyotik hastalığın başlangıcında ba lanılmı sa, iki gün sonrasında tedavi sonlandırılmalıdır [6, 9, 26].

Febril nötropeniye yönelik standart ajanlarla başlangıç dozlarını aldıktan sonra hemodinamik olarak anstabil seyretmeye devam eden hastalarda antimikrobiyal tedavi rejimleri dirençli Gram negatifleri, Gram pozitifleri ve anaerobik bakterileri ve mantarları kapsayacak şekilde geni letilmelidir [6, 26].

Hastanede intravenöz veya oral antibiyotikler ile tedavileri başlanılmış olan düşük riskli FN hastaları klinik olarak stabillerse, hastaların tedavi yaklaşımları kolaylaştırılmalıdır [6, 39]. Eğer hastalar klinik olarak stabilse ve gastrointestinal absorpsiyonun yeterli olacağı düşünülüyorsa intravenöz tedaviden oral bir tedavi rejimine geçiş gerçekleştirilebilir [6, 9, 26, 49]. Hastanede yatmakta olan seçili düşük risk kriterlerini karşılayan hastalarda, günlük takiplere gelmesi elverişli ise ve sağlanabilecekse, tedavilerini intravenöz veya oral olarak alacak şekilde ayaktan takibe alınabilirler [6, 9]. Eğer ayaktan takip edilen hastalarda ateş yüksekliği 48 saat süresince devam ederse veya 48 saat içinde tekrarlırsa hastaneye tekrar başvurmaları önerilmektedir ve bu hastalar yüksek riskli hasta olarak kabul edilmelidirler [6].

Ateş yüksekliği geniş spektrum bir antibakteriyel tedavi rejimi ile 4-7 gün sonrasında halen devam ediyorsa ve ateş odağı bulunamamışsa ampirik antifungal tedavi göz önünde bulundurulmalıdır [6, 9, 39].

Febril nötropeni hastalarında, enfeksiyonun yeri ve olası organizmaya yönelik başlanılmış olan uygun antibiyoterapiye en azından nötropeni süresince ($MNS > 500$ hücre/ mm^3 olana kadar) devam edilmelidir ve klinik olarak gereklilik halinde bu süre uzatılmalıdır [6, 39].

Açıklanamayan ateşi olan FN hastalarında başlangıç tedavi rejimine kemik iliği iyileşmesini gösteren bariz bulgular görülene kadar devam edilmelidir; geleneksel olarak 500 hücre/ mm^3 değerini aşan bir MNS artışı beklenmektedir [6, 9, 26, 39].

Ayrıca, eğer uygun tedavi süreci tamamlanmış ve enfeksiyona yönelik tüm semptom ve bulguları düzelmiş, ancak nötropenisi devam eden hastalarda kemik iliği iyileşmesi gerçekleşene kadar oral florokinolon profilaksisine devam edilmelidir [6].

Uzamış sürelerde ve derin nötropeni (7 gün süresince $MNS < 100$ hücre/ mm^3) beklenen yüksek riskli FN hastalarında florokinolon profilaksisi göz önünde bulundurulmalıdır. Levofloksasin ve siprofloksasin en ayrıntılı şekilde değerlendirilmiş ve kabaca birbirine eşdeğer bulunmuş olsa da, oral mukozit ile ilişkili invaziv viridans streptokok grubu enfeksiyon riskindeki artış gibi durumlar nedeniyle levofloksasin tercih edilmektedir. Florokinolon profilaksisine Gram pozitiflere yönelik bir ajan eklenilmesi önerilmemektedir. Antibakteriyel profilaksi 7

gün süresince nötropenik kalacakları tahmin edilen düşük riskli hastalarda rutin olarak önerilmemektedir [6].

Dört-yedi günlük antibiyotik tedavisi sonrası ateşi devam eden veya tekrarlayan ve nötropenik kalma süresinin 7 günden daha fazla süreceği tahmin edilen yüksek riskli febril nötropenik hastalarda invaziv fungal enfeksiyon araştırılmalı ve ampirik antifungal tedavi göz önünde bulundurulmalıdır [6, 9, 26, 50]. Hali hazırda küf mantarlarına yönelik bir profilaksi alan hastalarda spesifik bir ampirik antifungal ajan önermek için veriler yeterli değildir, ancak intravenöz olarak verilebilen başka bir sınıf antifungale geçilmesi dikkate alınmalıdır [6].

Preemptif antifungal tedavi yüksek riskli nötropenik hastalarda ampirik antifungal tedaviye bir alternatif olarak kabul edilmektedir [6]. Dört-yedi günlük geniş spektrum antibiyotik tedavisi sonrası ateşi devam eden fakat klinik olarak stabil olan, klinik olarak veya göğüs ve sinüs bilgisayarlı tomografilerinde fungal enfeksiyon bulgusu olmayan, invaziv fungal enfeksiyonu gösteren serolojik tetkik sonuçları negatif olan, ve herhangi bir vücut bölgesinden mantar (*Candida* veya *Aspergillus* türleri gibi) üretilmemiş olan hastalarda antifungal tedavi kesilmelidir [6, 9]. Eğer olası invaziv fungal enfeksiyonun bu göstergelerinden herhangi biri belirlendiyse antifungal tedaviye başlanılmalıdır [6].

Düşük riskli febril nötropenik hastalarda, invaziv fungal enfeksiyon riski düşüktür ve bu nedenle ampirik antifungal tedavi rutin olarak önerilmemektedir [6].

Allojenik kök hücre nakli yapılmış olanlar veya akut lösemi için yoğun remisyon-indüksiyon tedavisi veya kurtarma-indüksiyon tedavisi alanlar gibi invaziv kandidal enfeksiyon riski varolan yüksek riskli FN hastalarında *candida* enfeksiyonuna yönelik profilaksi önerilmektedir [6, 9]. Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, mikafungin ve kaspofungin olmak üzere tümü kabul edilebilir alternatiflerdir [6].

Profilaksi olmaksızın önemli oranda invaziv aspergilloz riski olan, akut myeloid lösemi veya myelodisplastik sendrom nedeni yoğun kemoterapi alan 13 yaşından büyük seçili hastalarda posakonazol ile invaziv *aspergillus* enfeksiyonuna yönelik profilaksi göz önünde bulundurulmalıdır. Pre-engraftman (Engraftmana kadar) allojenik veya otolog transplant alıcılarında *aspergillus* enfeksiyonuna yönelik

profilaksinin etkili olduğu gösterilmemiştir [6]. Ancak, daha öncesinde invaziv aspergilloz öyküsü olan, en az 2 hafta sürececek ntropenik dönem beklenen veya hematopoetik kök hücre naklinden hemen önce uzamış ntropenisi olan hastalarda kf mantarına yönelik bir ajan ile profilaksi önerilmektedir [6, 9].

Ntropeni süresinin 7 günden daha az olması beklenen düşük riskli febril ntropenik hastalarda, antifungal profilaksi önerilmemektedir [6].

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli olacak olan veya lösemi indüksiyon tedavisi alacak olan HSV-seropozitif hastalar asiklovir ile antiviral profilaksisi almalıdırlar [6].

Herpes simplex virüs veya VZV enfeksiyonuna yönelik antiviral tedavi, sadece aktif viral hastalığa dair klinik veya laboratuvar bulguları mevcutsa endikedir [6, 9]. Uygun şekilde örnekler alındıktan sonra, asiklovir tedavisi başlanılmalıdır. Gansiklovir (veya foscarnet) sadece yüksek oranda invaziv *sitomegalovirüs* enfeksiyonu şüphesi varsa başlanılmalıdır [39].

st solunum yolu semptomları (r, burun akıntısı) ve/veya öksürük şikayeti olan hastalarda respiratuvar virüs testleri (solunum yolu paneli) (*influenza*, *parainfluenza*, *adenovirus*, *respiratuvar sinsityal virüs* (RSV) ve *insan metapnmovirs* testlerini içeren) ve akciğer grafisi endikedir [6].

Influenza virüs enfeksiyonu, eğer enfekte eden suş duyarlıysa nöraminidaz inhibitörleri ile tedavi edilmelidir. Influenzaya maruziyet veya bir influenza salgını durumunda, grip-benzeri hastalık ile başvuran ntropenik hastalar ampirik olarak tedavi almalıdırlar [6].

st solunum yolu enfeksiyonu olan ntropenik hastalarda RSV enfeksiyonuna yönelik tedavi rutin olarak verilmemelidir [6].

Febril ntropeni riski $>20\%$ olarak tahmin edilen hastalarda myeloid koloni-stimüle edici faktörlerin profilaktik kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır [6, 39]. Mevcut olan febril nötropenin tedavisinde koloni-stimüle edici faktörler genel olarak önerilmemektedir [6, 8]. Febril ntropeni tedavisinde koloni-stimüle edici faktörlerin tedaviye eklenmesinin ntropeni süresini kısalttığı, ancak morbidite, ateş

süresi, IV antibiyotik kullanımı ve tedavi maliyetine olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir [9].

2.6. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI

İnflamatuvar cevaba neden olan şok, travma, major cerrahi veya sepsis gibi olaylar, inflamatuvar hücreler tarafından hasarlı alanın tanınması, spesifik lökosit subgruplarının dokuya göçü ve zarar veren etkenin ortadan kaldırılması ile karakterizedir. Araştırmacılar stresin ve sistemik inflamasyonun ciddiyetini yansıtabilecek kolay ölçülebilir ve ulaşılabilir parametreler arayışı içindedirler [13, 51, 52]. Sistemik inflamatuvar cevabı ölçmek için kullanılabilen, sitokin seviyeleri, modifiye Glasgow Prognostik Skoru (mGPS, CRP ve albumini kombine eder), PLR, lenfosit monosit oranı ve NLR gibi, çok sayıda parametre bulunmaktadır [53-55]. Bu parametreler arasında NLR, hastanın inflamatuvar durumunun kolay bir şekilde hesaplanmasını sağlayan basit bir parametre olarak göze çarpmaktadır [56, 57].

Kalp hastalıklarında bir prediktör olarak [52, 58] ve major kardiyak olaylarda mortalitenin sınıflandırılmasında [59, 60], birçok kanser tipinde güçlü bir prognostik faktör olarak [61-63] ya da inflamatuvar veya enfeksiyöz patolojilerin (çocuklarda apandisit gibi) ve post-operatif komplikasyonların bir prediktörü ve belirteci olarak kullanımının faydalı olduğu kanıtlanmıştır [64, 65].

Bakteriyel enfeksiyonlar ile lökositoz, ve viral enfeksiyonlar ile lenfositoz arasındaki kesin olmayan, ancak sık olarak gözlenen bir ilişki olduğu uzun zamandır bilinmektedir [66]. Nötrofil lenfosit oranının bu tip enfeksiyonların ayırımında [67, 68] ve enfeksiyonun sonucunu predikte etmede [69] kullanışlı olduğu bildirilmiştir. Endotoksemiye karşı immün cevap olarak dolaşımdaki nötrofillerde bir artış ve lenfositlerde azalma olduğu da gösterilmiştir [70].

Ayrıca, yüksek NLR düzeylerinin ateroskleroz, akut koroner sendrom, diabetes mellitus, metabolik sendrom, akut pankreatit ve ülseratif kolit gibi birçok non-enfeksiyöz hastalıktaki inflamasyon ile korelasyon gösterdiğine dair yayınlar da mevcuttur [71-75].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu geriye dönük çalışma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi servisinde 05.02.2014 – 10.11.2017 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve takip edilen hastalarda yapılmıştır.

Çalışma için, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.09.2017 tarihli 70632468/ sayılı etik kurul izni alınmıştır. Çalışma, 'Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi' esaslarına uygun olarak yapılmıştır.

3.1. HASTALARIN ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- Daha önce kanser tanısı almış, hikayesinde kemoterapi almış ve nötropenisi olanlar
- Ateş hikayesi ile başvuran ve acil serviste veya çocuk onkoloji servisinde ateşlenip FN tanısı almış hastalar
- 18 yaş altı hastalar

3.2. HASTALARIN ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Febril nötropeni kriterlerini karşılamayan hastalar
- Malignite dışı tanısı olan hastalar
- Hastanemizde tedavisi ve izlemi yapılmayan, dış merkez takipli hastalar
- 18 yaş ve üstü hastalar
- Son 10 gün içerisinde antibiyotik alan hastalar

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Hastaların acil servise veya çocuk hematolojisi ve onkolojisi polikliniğine başvurularında hasta veya yakınları tarafından belirtilen demografik bilgiler ile hastaların primer onkolojik tanıları, son kemoterapiden sonra geçen süre, fizik muayene bulguları, eşlik eden mukozit varlığı, hastaların kliniği (septik olup olmadıkları), gastrointestinal semptomlar, klinik odak, port/kateter varlığı, antibiyoterapi öncesi ve sonrası alınan kültürlerin sonuçları, hastanedeyken FN

tanısı konulma durumu, arka-ön akciğer grafisi sonuçları, tam idrar tetkiği sonuçları, nötropeni şiddeti, nötropeni süresi, tedavi, tedavi revizyonu, antifungal kullanımı, antiviral kullanımı, tedavi süresi, hastanede yatış süresi, CRP'nin başlangıç ve kontrol değerleri, prokalsitonin'in başlangıç ve kontrol değerleri, tam kan sayımında lökosit, hemoglobin, trombosit, MNS, mutlak lenfosit sayısı ve NLR değerleri, PLR değerleri, ilk günkü vücut sıcaklığı çalışma için kaydedildi. Hastalardan mevcut hastalığının tanı ve tedavisi amaçlı gerçekleştirilen tetkikler dışında ek tahlil istenmedi.

Çocukluk çağındaki hastalarda, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzlarına uygun olarak, yaşa göre hemoglobin konsantrasyonlarına bakılarak anemi tanısı konuldu [76].

3.4. VERİ ANALİZİ – İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm veriler bilgisayar sistemine Microsoft Excel 97-2003 ile girilmiş ve International Business Machines (IBM) Statistical Packet for Social Science (SPSS) Statistics for Mac 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Amerika) programına kayıt edilerek istatistiksel analizleri yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, ortanca, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney *U* test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact test kullanılmıştır. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Eşik değer hesaplamalarında Receiver operating characteristic (ROC) analizi kullanılmıştır. Eşleştirilmiş orantıları karşılaştırmada Mc Nemar testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

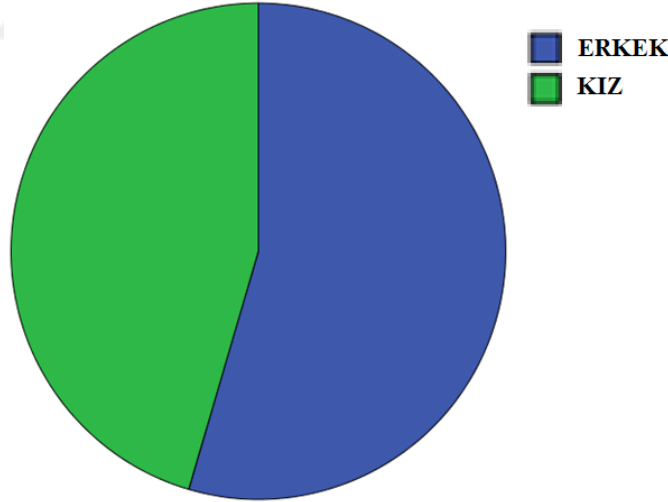
4.1. HASTALARIN KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamız Selçuk Tıp Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'ne 05.02.2014 – 10.11.2017 tarihleri arasında başvuru yapmış, önceden kanser tanısı almış, kemoterapi alma hikayesi olan, ateş hikayesi ile hastanemiz çocuk onkolojisi polikliniğine veya acil servise başvuran, veya serviste ateşlenip FN tanısı almış olan toplam 99 hastada retrospektif olarak gerçekleşmiştir. Çalışmaya 99 hastada 212 FN atağı dahil edilmiştir.

Hastaların yaşları 0,1-17 yıl arasında değişmekte olup, ortancası 7 yıldır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan 54'ü (%54,5) erkek, 45'i (%45,5) kız hastalardan oluşmaktadır.

Febril nütropeni tanılı hastaların cinsiyet dağılımı Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Febril Nütropeni tanılı hastaların Cinsiyet Dağılımı

Çalışmamızda 212 FN atağı ile başvuran 99 hastanın alta yatan primer kanser tanısı 187 (%88,2) atakta solid kanserdi. Bu hastaların tanıları içinde, santral sinir sistemi (SSS) tümörü, kemik tümörü, yumuşak doku tümörü, nöroblastom, germ

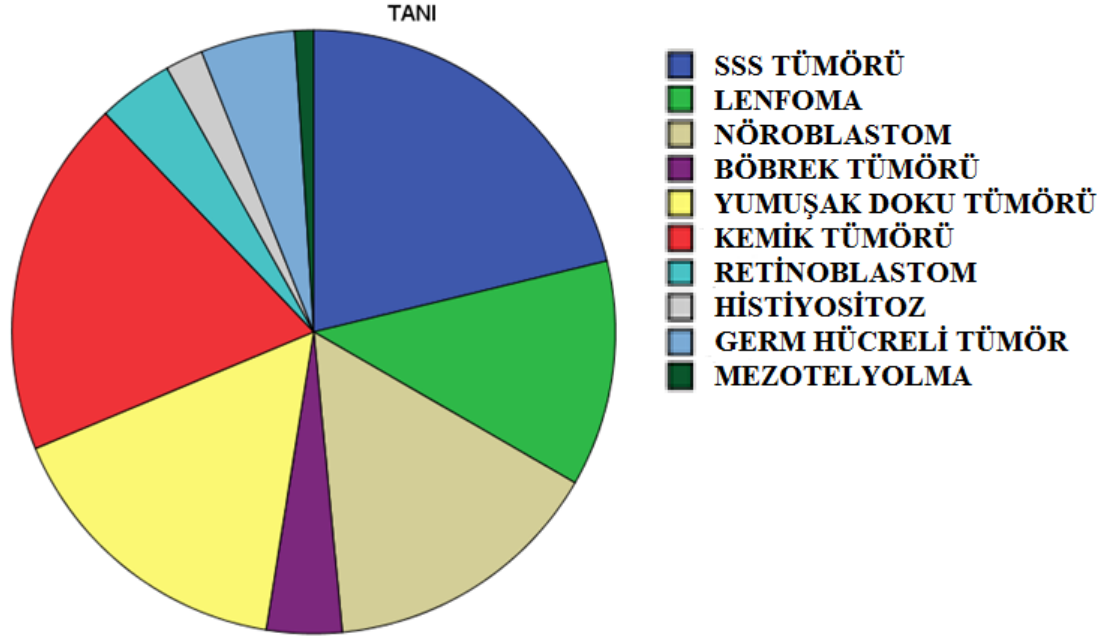
hücreli tümör, böbrek tümörü, retinoblastom, histiyositoz, mezotelyoma bulunmaktadır. Yirmibeş (%11,8) FN atağında ise lenfoma saptanmıştır. Hasta sayısı olarak değerlendirildiğinde ise 87 (%87,9) hastada solid tümörken, 12 (%12,1) hastada lenfomaydı.

Febril nötropeni tanılı hastaların primer kanser türlerinin dağılımı Tablo 6’da gösterilmektedir.

Tablo 6. Febril Nötropeni tanılı hastaların Primer Kanser Türlerinin Dağılımı

Primer Malignite Tanısı	Hasta sayısı n (%)
SSS Tümörü	21 (21,2)
Kemik Tümörü	19 (19,2)
Yumuşak Doku Tümörü	16 (16,2)
Nöroblastoma	15 (15,2)
Lenfoma	12 (12,1)
Germ hücreli Tümör	5 (5,1)
Böbrek Tümörü	4 (4,0)
Retinoblastom	4 (4,0)
Histiyositoz	2 (2,0)
Mezotelyoma	1 (1,0)
Toplam	99 (100,0)

Febril nötropeni tanılı hastaların primer kanser türlerinin dağılımı Şekil 2’de gösterilmektedir.



Şekil 2. Febril Nötropeni tanılı hastaların Primer Kanser Türlerinin Dağılımı

4.2. ATAKLARDAKİ BAŞVURU ŞİKAYETLERİ VE FİZİK MUAYENE BULGULARI

Çalışmamızdaki ataklardan 155'i (%73,1) kendileri acil servise veya çocuk onkolojisi polikliniğimize başvurmuşlar, 57'si (%26,9) onkoloji servisinde yatarken FN tanısı almıştır.

Çalışmamızdaki hastaların atak anındaki şikayetleri, sıklık sırasına göre değerlendirildiğinde çalışmamıza dahil edilen tüm atakların ateşi evde olmuş veya servisimizde ateşi tespit edilmiş olup, 133 (%62,7) atakta atak sırasında ateş yüksekliği dışında başka bir şikayet bulunmamaktaydı. Bunun yanı sıra 16 atakta (%7,5) bulantı/kusma, 15 atakta (%7) öksürük ve 13 (%6,1) atakta beslenme güçlüğü atak anındaki şikayetlerde ilk üç sırayı oluşturmaktadır.

Febril nötropeni ataklarının atak anındaki şikayetlerine göre dağılımı Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7. Febril Nötropeni Ataklarının Atak Anındaki Şikayetlerine Göre Dağılımı

Şikayet	Atak sayısı n (%)
Bulantı/Kusma	16 (7,5)
Öksürük	15 (7)
Beslenme güclüğü	13 (6,1)
İshal	12 (5,6)
Karın ağrısı	9 (4,2)
Halsizlik	7 (3,3)
Ağız içi vara	7 (3,3)
Kabızlık	6 (2,8)
Kulak ağrısı	4 (1,8)
Kızarıklık, döküntü	4 (1,8)
Anal ağrı	3 (1,4)
Burun kanaması	3 (1,4)
Boğaz ağrısı	2 (0,9)
Üsüme/Titreme	2 (0,9)
İstahsızlık	2 (0,9)
Dis ağrısı	2 (0,9)
Eklem ağrısı	2 (0,9)
Burun akıntısı	2 (0,9)
Bas dönmesi	2 (0,9)
Burun tıkanıklığı	1 (0,4)
Yara verinden akıntı	1 (0,4)
Kulak akıntısı	1 (0,4)
Nefes darlığı	1 (0,4)
Adet sancısı	1 (0,4)
Anal akıntı	1 (0,4)
Huzursuzluk	1 (0,4)
İdrar vapamama	1 (0,4)
İdrar vaparken vanma	1 (0,4)
Kollarda gücsüzlük	1 (0,4)
Nöbet	1 (0,4)
Konusamama	1 (0,4)
Yutma güclüğü	1 (0,4)
Bas ağrısı	1 (0,4)
Kanlı dışkılama	1 (0,4)

Hastaların FN tanısı aldıklarında yapılan fizik muayenelerinde; 90 (%42,4) atakta fizik muayenede enfeksiyon odağı saptanırken, 122 (%57,6) atakta fizik muayene doğaldı. Klinik odak açısından değerlendirildiklerinde ise, 94 (%44,3)

atakta klinik olarak bir enfeksiyon odağı saptanırken, 118 (%55,7) atakta herhangi bir odak saptanmadı.

Çalışmamızda dahil edilen hastaların tamamı FN tanısı almışlardır, odağı belli olmayan FN ile başvuran 118 (%55,7) atak ilk sırada yer almaktadır.

Çalışmamızda, FN hastalarının aldıkları tanılara göre dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Febril Nötropenili Hastaların Aldıkları Tanılara Göre Dağılımı

Tanı	Atak sayısı n (%)
Odağı belli olmayan febril nötropeni	118 (57,7)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	68 (32,0)
İdrar yolu enfeksiyonu	16 (7,5)
Pnömoni	13 (6,1)
Akut gastroenterit	12 (5,6)
Yumuşak doku enfeksiyonu	11 (5,1)
Lokal enfeksiyon	4 (1,8)
Dental enfeksiyon	2 (0,9)
Kateter/port enfeksiyonu	1 (0,4)

Eşlik eden üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) açısından toplam 68 (%32) FN atağında, 46 (%21,6) atakta orofarenkste hiperemi saptanırken, 18 (%8,4) atakta tonsiller hiperemi, 17 (%8) atakta post-nazal akıntı, 9 (%4,2) atakta timpanik membranlarda hiperemi, 7 (%3,3) atakta dış kulak yollarında hiperemi saptandı.

Febril nötropeni tanılı hastaların ÜSYE açısından muayene bulguları Tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 9. Febril Nötropeni tanılı hastaların ÜSYE açısından muayene bulguları

Muayene Bulguları	FN atağı sayısı n (%)
Orofarenkste hiperemi	62 (30,0)
Post-nazal akıntı	15 (7,2)
Timpanik membranlarda hiperemi	9 (4,3)
Dış kulak yollarında hiperemi	6 (2,9)

Bunu sırasıyla 16 (%7,5) atakta İYE, 13 (%6,1) atakta alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE), 12 (%5,6) atakta akut gastroenterit, 11 (%5,1) atakta yumuşak doku enfeksiyonu, 4 (%1,8) atakta lokal enfeksiyon, 2 (%0,9) atakta dental enfeksiyon ve 1 (%0,4) atakta kateter/port enfeksiyonu takip etti.

Febril nötropeni hastalarında, ataklardan 175'i (%82,5) tam idrar tetkiği verebildi ve bu hastaların başvuru anındaki tam idrar tetkikleri değerlendirildiğinde, yirmi (%9,4) atakta lökositüri mevcuttu ve bu atakların 6'sında (%2,8) idrar kültüründe mikrobiyal üreme olması sonrası İYE tanısı aldılar. İdrar tetkiklerinde lökositüri olmayan 155 (%73,1) FN atağı hastasının 10'unda (%4,7) idrar kültüründe üreme olması sonrası, bu hastalarda İYE tanısı aldılar.

Hastalar başvuru anındaki gastrointestinal sistem bulguları açısından değerlendirildiğinde, 12 (%5,6) atakta ishal, 5 (%2,3) atakta kabızlık mevcuttu ve bu 12 (%5,6) atakta akut gastroenterit tanısı konuldu. Onbir (%5,1) yumuşak doku enfeksiyonu atağında, enfeksiyon kaynağı olabileceği düşünülen genital/anal ve/veya oral akıntılı olabilen yaralar, radyoterapi görmüş olan bölgelerdeki yaralar, parmak yaraları yumuşak doku enfeksiyonu lehine değerlendirildi. Lokal enfeksiyon olarak, periorbital enfeksiyonlar, lokalize yara yeri enfeksiyonları, sellülit kabul edildi. Dental enfeksiyon olarak, her iki (%0,9) vakada da dental abse dental enfeksiyon olarak kabul edildi. Eşlik eden mukozit açısından değerlendirildiğinde, 25 (%11,7) atakta oral mukozit saptanırken, 11 (%5,1) atakta anal mukozit saptandı.

Klinik açıdan sepsisi düşündürecek kliniğe sahip 2 (%0,9) hasta bulunmaktaydı.

Hastaların kemoterapi sonrası, tekrar hastaneye FN ile başvurma veya hastanede yatarken FN tanısı alma süresi irdelendiğinde, hastaların son alınan kemoterapi ile FN atağı arasındaki süre, 1 ile 15 gün arasında değişmekte olup, ortancası 8 gün olarak saptanmıştır.

4.3. ATAKLARIN TANI ANINDAKİ LABORATUAR BULGULARI

Çocuk onkolojisi polikliniğine, acile başvuran veya serviste FN tanısı alan hastaların tanı konulması açısından bakılması zorunlu olan tam kan sayımındaki kan parametreleri ile ilgili veriler Tablo 10 ile verilmiştir.

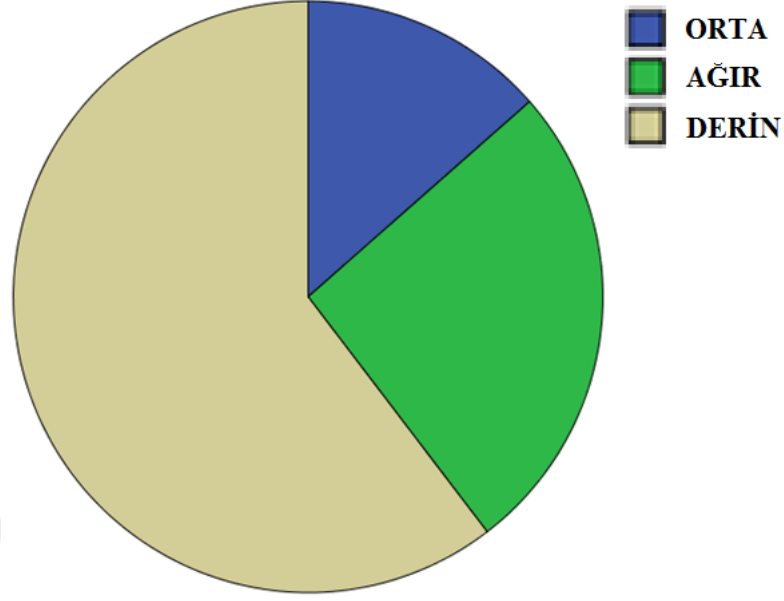
Tablo 10. Tanı anındaki Tam Kan Sayımı Parametreleri İle İlgili Değerler

Parametreler	Minimum	Maksimum	Ortanca
Lökosit (/mm ³)	2	7670	684
Hemoglobin (gr/dL)	3,14	13,5	9,1
Trombosit (/mm ³)	3000	500000	84650
Nötrofil (/mm ³)	0	1000	58
Lenfosit (/mm ³)	1	14000	369
NLR	0	21,6	0,165
PLR	2,31	5611,11	252,2

Hastalarda, DSÖ kılavuzlarına uygun olarak, yaşa göre hemoglobin konsantrasyonlarına bakılarak 194 (%91,5) hastada anemi tanısı konuldu.

Hastalar nötropeni şiddeti açısından değerlendirildiğinde; 30 (%14,1) hastada orta, 54 (%25,5) hastada ağır, 128 (%60,4) hastada derin nötropeni mevcuttu.

Başvuru anındaki nötropeni şiddeti Şekil 3’de gösterilmektedir.



Şekil 3. Başvuru anındaki nötropeni şiddeti

4.4. ATAKLARIN TANI ANINDAKİ KÜLTÜRLERİ

Antibiyoterapi öncesi 206 (%97,2) ataktan, kültürler alınmıştır. Antibiyoterapi öncesi alınan kültürlerde üreme oranları açısından, 151 (%71,2) atakta kültürlerde üreme saptanmazken, 55 (%25,9) atakta kültürlerde üreme saptanmıştır. Antibiyoterapi öncesi kültürleri alınamayan 6 (%2,8) atağın 5'inde (%2,3) sadece antibiyoterapi sonrası kültürler gönderilmiş ve bu atakların 3'ünde (%1,4) kültürlerde üreme saptanmazken, 2'sinde (%0,9) kültürlerde üreme saptanmıştır.

Antibiyoterapi öncesi 206 (%97,2) ataktan, 207 kan kültürü, 171 idrar kültürü, 122 boğaz kültürü, 16 port/kateter kültürü, 7 dışkı kültürü, 3 yara kültürü, 2 BOS kültürü, 1 drenaj kültürü ve 1 kulak kültürü örneği alınmıştır.

Ataklardan antibiyoterapi öncesi gönderilmiş olan 207 kan kültürü örneğinden, 29'unda üreme saptanmıştır. Kan kültürleri, mikroorganizmaların üreme sıklığı açısından değerlendirildiğinde, sıklık sırasına göre *Staphylococcus aureus*, Koagülaz negatif stafilokok ve *Streptococcus mitis/ Streptococcus oralis* ilk üç sırayı almaktadır. Febril nötropeni ataklarında kaydedilen 63 mikroorganizma üremesinde,

Gram pozitif etkenlerin sıklığı göze çarpmaktadır. Çalışmamızda Gram pozitif etkenlerin sıklığı %63,4 (40/63 üreme) olarak saptanmıştır. Ataklardan antibiyoterapi öncesi alınan kültür örneklerindeki mikroorganizma üremelerine ait veriler Tablo 11’de verilmektedir.

Tablo 11. Ataklar sırasında alınan kültürler ve üreyen mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	Mikroorganizma Üreme Sayısı					Toplam
	Kan (n=207)	İdrar (n=171)	Boğaz (n=122)	Port/Kateter (n=16)	Yara (n=3)	
<i>Escherichia coli</i>	1	11			1	13
<i>Staphylococcus aureus</i>	5				1	6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1		4		1	6
Koagülaz negatif stafilokok	4			1		5
<i>Enterococcus</i>		5				5
<i>Pseudomonaz aeruginosa</i>		4			1	5
<i>Streptococcus mitis/Str. oralis</i>	4					4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3					3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3					3
<i>Klebsiella</i>	1	2				3
<i>Staphylococcus hominis</i>	2					2
<i>Proteus</i>		2				2
<i>Streptococcus salivarius</i>	1					1
<i>Streptococcus pseudoporcinus</i>	1					1
<i>Kocuria kritinae</i>	1					1
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1					1
<i>Aerococcus viridans</i>	1					1
<i>Candida tropicalis</i>		1				1
Toplam	29	25	4	1	4	63

Ataklardan antibiyoterapi öncesi gönderilmiş olan 171 idrar kültürü örneğinden, 25’inde üreme saptanmıştır. İdrar kültürleri, mikroorganizmaların üreme sıklığı açısından değerlendirildiğinde, sıklık sırasına göre *Escherichia coli*, *Enterococcus* ve *Pseudomonaz aeruginosa* ilk üç sırayı almaktadır.

Ataklardan antibiyoterapi öncesi gönderilmiş olan 122 boğaz kültürü örneğinden, 4'ünde üreme saptanmıştır. Boğaz kültürlerinde A grubu beta hemolitik streptokok (*Streptococcus pyogenes*) üremesi gözlenmiştir.

Ataklardan antibiyoterapi öncesi gönderilmiş olan 16 port/kateter kültürü örneğinden, sadece 1'inde üreme saptanmıştır. Bakteriyel üreme saptanan port/kateter kültüründe, koagülaz negatif stafilokok üremesi gözlenmiştir.

Üç ataktan antibiyoterapi öncesi gönderilmiş olan yara kültürü örneğinden, 2 atakta 4 üreme saptanmıştır. Bir atakta *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* üremesi gözlenirken, diğer atakta *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* üremesi gözlenmiştir.

Antibiyoterapi öncesi gönderilmiş olan 7 dışkı kültürü, 2 BOS kültürü, 1 drenaj kültürü ve 1 kulak kültürü örneklerinde üreme saptanmamıştır.

4.5. TANI ANINDAKİ RADYOLOJİK İNCELEME BULGULARI

Febril nütropeni tanısı alan 212 ataktan 102'sinde (%48,1) arkadan öne akciğer grafisi ile radyolojik inceleme gerçekleştirilmiştir. Ataklar sırasında çekilen akciğer grafileri değerlendirildiğinde 10 (%4,7) atakta anlamlı bulgu izlenirken, bu 10 atağın 5'i (%2,3) enfeksiyon lehine değerlendirilip ASYE tanısı almışlardır. Tanı alan atakların 4'ünde (%1,8) pnömonik konsolidasyonlar izlenirken, 1'inde (%0,4) akciğer tek taraflı kollabeydi, diğer tarafa itilmişti, hava-sıvı seviyesi veren abse/kistik kitle görünümü, sağ üst lobu mediale iten soliter lezyon/kitle görünümü mevcuttu. Enfeksiyon lehine değerlendirilmemiş olan ve akciğer grafisinde bulgu gözlenmiş olan diğer 5 (%2,3) atağın akciğer grafilerini değerlendirdiğimizde, 4 (%1,8) atakta konsolide alanlar izlenirken, 1 (%0,4) atakta plevral efüzyon ve tek taraflı akciğerin kollabe olduğu gözlenmiştir.

4.6. TEDAVİLER

Çocuk onkolojisi polikliniğine, acile başvuran veya serviste FN tanısı alan atakların tedavilerinde; 180 (%84,9) atakta tekli antibiyotik tedavisi başlanırken, 32 (%15,1) atakta çoklu antibiyotik tedavisi başlanılmıştır.

Febril nötropeni hastalarının aldıkları tedavilere ait veriler Tablo 12’de gösterilmektedir.

Tablo 12. Febril nötropeni hastalarının aldıkları tedavilere ait veriler

Kullanılan Tedaviler	Atak sayısı n (%)
Tekli Tedavi Alanlar	180 (84,9)
Sefepim	152 (71,6)
Piperasilin/Tazobaktam	18 (8,4)
Meropenem	7 (3,3)
İmipenem	3 (1,4)
İkili Tedavi Alanlar	22 (10,3)
Başlangıçta Glikopeptit Tedavisi Alanlar	21 (9,9)

Febril nötropeni ataklarında kullanılan tekli tedavilerde sıklık sırasında göre, 152 (%71,6) atakta sefepim, 18 (%8,4) atakta piperasilin/tazobaktam ve 7 (%3,3) atakta meropenem ilk üç sırayı almaktadır.

Febril nötropeni ataklarında kullanılan tedaviler açısından, 169 (%79,7) atakta sefepim, 22 (%10,3) atakta piperasilin/tazobaktam, 19 (%8,9) atakta teikoplanin, 18 (%8,4) atakta meropenem, 6 (%2,8) atakta metronidazol, 5 (%2,3) atakta flukonazol, 3 (%1,4) atakta klaritromisin, 3 (%1,4) atakta imipenem, 3 (%1,4) atakta kaspofungin, 2 (%0,9) atakta vankomisin, 2 (%0,9) atakta trimetoprim/sülfometoksazol, 2 (%0,9) atakta oseltamivir, 1 (%0,4) atakta sefazolin, 1 (%0,4) atakta vorikonazol, 1 (%0,4) atakta siprofloksasin, 1 (%0,4) atakta azitromisin ve 1 (%0,4) atakta klindamisin kullanılmıştır.

Başlangıç tedavisinde, glikopeptit tedavisi alan 21 (%9,9) atak bulunmaktadır.

Atakların 140’ında (%66) tedavide revizyona gidilmezken, 72’sinde (%34) tedavi revizyonuna gidilmiştir. Febril nötropeni tedavisinde başlangıçta glikopeptit antibiyotik (vankomisin, teikoplanin) kullanılmamış olan ve tedavi revizyonuna gidilen hastaların 35’inde (%16,5) glikopeptit antibiyotikler tedaviye sonradan eklenmiş, revizyona gidilmiştir.

Atakların 9'unda (%4,2) başlangıç tedavisinde antifungaller kullanılmış ve başlangıçta antifungal tedavisi kullanılmamış olan 203 (%95,8) atağın 20'sinde (%9,4) tedaviye antifungal eklenerek revizyona gidilmiştir.

Atakların tedavi süreleri 3 ile 44 gün arasında değişmekte olup ortalaması 10,63 gündür. Hastanede kalış süreleri ise 3 ile 128 gün arasında değişmekte olup ortalaması 13,42 gündür.

4.7. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT NÖTROFİL ORANININ TANI ANINDAKİ PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Nötrofil lenfosit oranı değerinin; solid tümörler ile solid olmayan tümörlü hastalar, normal bir fizik muayenesi olan ve olmayanlar, septik görünümü olan ve olmayanlar, klinik odağı olan ve olmayanlar, kültürlerde üremesi olan ve olmayanlar, glikopeptit revizyonu yapılan ve yapılmayanlar ve antifungal tedavi revizyonu yapılan ve yapılmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla, $p=0,45$, $p=0,29$, $p=0,472$, $p=0,26$, $p=0,98$, $p=0,159$, $p=0,161$). Sadece, NLR değerinin herhangi bir tedavi revizyonuna gidilen ve gidilmeyen hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptandı ($p=0,02$).

Nötrofil lenfosit oranı değeri ile diğer parametrelerin korelasyonu Tablo 13'de gösterilmektedir.

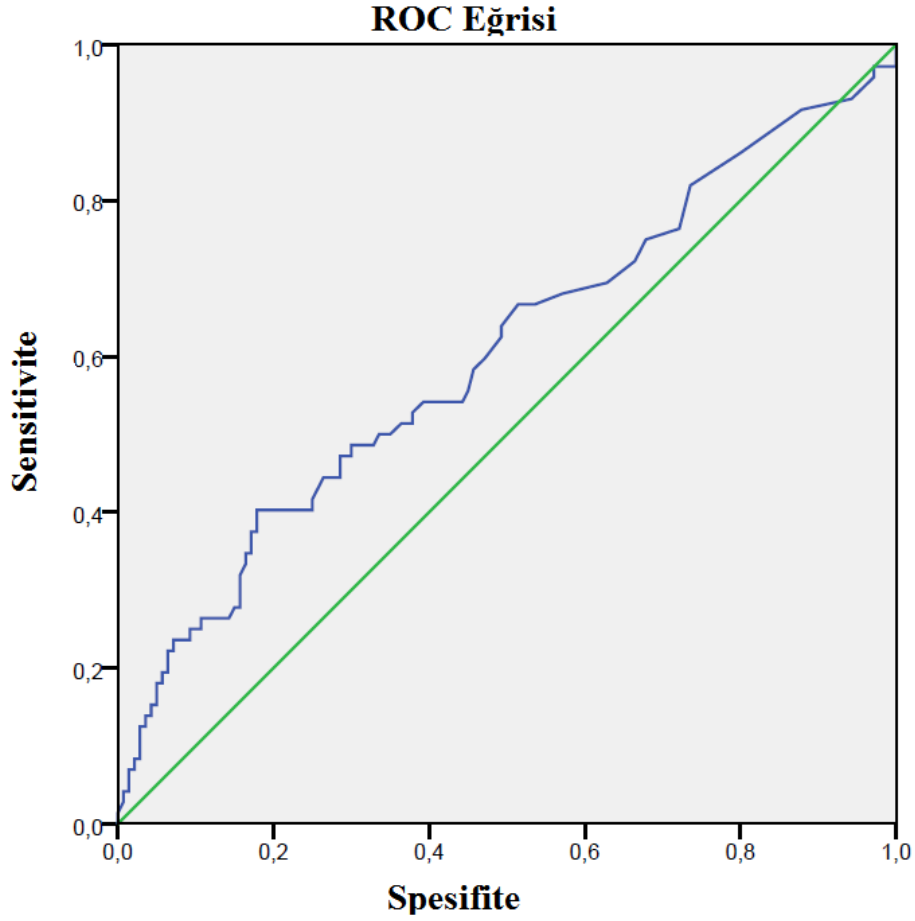
Tablo 13. Nötrofil lenfosit oranı Değeri ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu

Parametreler	NLR		
	Atak sayısı (n)	Ortalama $\pm$ SD	P değeri
Solid tümörler	187	$0,69 \pm 1,17$	} 0,45
Lenfoma	25	$0,91 \pm 2,39$	
Fizik Muayene			} 0,29
- Normal	122	$0,73 \pm 1,63$	
- Patolojik	90	$1,09 \pm 2,94$	
Septik Görünüm			} 0,472
- Yok	210	$0,83 \pm 2,14$	
- Var	2	$7,07 \pm 8,09$	
Klinik Odak			} 0,26
- Yok	118	$0,73 \pm 1,63$	
- Var	94	$1,08 \pm 2,89$	
Kültürlerde Üreme			} 0,98
- Yok	145	$0,84 \pm 2,45$	
- Var	61	$0,84 \pm 1,37$	
Nötropeni Şiddeti			} 0,4 } 0,0001 } 0,004
- Orta	30	$2,83 \pm 4,34$	
- Ağır	54	$1,3 \pm 2,52$	
- Derin	128	$0,26 \pm 0,58$	
Tedavi Revizyonu			} 0,02
- Yapıldı	72	$1,52 \pm 3,33$	
- Yapılmadı	140	$0,56 \pm 1,39$	
Glikopeptit Revizyonu			} 0,159
- Yapıldı	35	$1,76 \pm 4,13$	
- Yapılmadı	177	$0,72 \pm 1,69$	
Antifungal Revizyonu			} 0,161
- Yapıldı	19	$2,53 \pm 5,36$	
- Yapılmadı	193	$0,72 \pm 1,66$	
CRP			} 0,99 } 0,59 } 0,62
- Normal	22	$1,06 \pm 1,69$	
- 5 – 10 mg/L	30	$1,06 \pm 3,91$	
- > 10 mg/L	151	$0,83 \pm 1,96$	
Prokalsitonin			} 0,91 } 0,35
- Normal	75	$1,2 \pm 3,08$	
- 0,5 – 2 ng/mL	16	$1,29 \pm 1,45$	
- 2 – 10 ng/mL	11	$0,34 \pm 0,39$	
- > 10 ng/mL	1	0,6	

Nötrofil lenfosit oranı için tedavi revizyonuna yönelik ROC analizi gerçekleştirilğinde, 0,18’lik bir eşik değer elde edildi. Nötrofil lenfosit oranı değeri

0,18'in altında olanlar tedavi revizyonuna gidilmeyenler ve üstünde olanlar revizyona gidilen hastalar olarak değerlendirildi. Ancak, NLR için tedavi revizyonuna yönelik Mc Nemar testi gerçekleştirildiğinde her iki değişken birbirini desteklemedi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Nötrofil lenfosit oranı için tedavi revizyonuna yönelik ROC analizi Şekil 4'de gösterilmektedir.



Şekil 4. Nötrofil lenfosit oranı için tedavi revizyonuna yönelik ROC analizi

Nötrofil lenfosit oranı, nötropeni şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, orta nötropenik hastalar ile derin nötropenik hastaların ve ağır nötropenik hastalar ile derin nötropenik hastaların NLR değerleri arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanırken, orta nötropenik hastalar ile ağır nötropenik hastaların NLR değerleri arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (sırasıyla, $p = 0,001$, $p = 0,004$ ve $p = 0,4$).

Nötrofil lenfosit oranı, CRP şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, CRP değeri normal (< 5 mg/L) olan hastalar ile CRP değeri 5-10 mg/L arasında olanlar arasında ve yine CRP değeri normal olanlar ile CRP değeri >10 mg/L olan hastalar arasında, ayrıca CRP değeri 5-10 mg/L arasında olanlar ile CRP değeri >10 mg/L olan hastalar arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (sırasıyla, $p= 0,99$, $p= 0,59$ ve $p= 0,62$).

Nötrofil lenfosit oranı, prokalsitonin şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, prokalsitonin değeri normal ($< 0,5$ ng/mL) olan hastalar ile prokalsitonin değeri 0,5-2 ng/mL arasında olanlar arasında, prokalsitonin değeri 0,5-2 ng/mL arasında olanlar ile prokalsitonin değeri 2-10 ng/mL arasında olan hastalar arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (sırasıyla, $p= 0,91$, $p= 0,35$).

Bir başka biyokimyasal belirteç olan PLR değerinin; solid tümörler ile solid olmayan tümörlü hastalar, normal bir fizik muayenesi olan ve olmayanlar, septik görünümü olan ve olmayanlar, klinik odağı olan ve olmayanlar, kültürlerde üremesi olan ve olmayanlar, herhangi bir tedavi revizyonu yapılan ve yapılmayanlar, özellikle glikopeptit revizyonu yapılan ve yapılmayanlar, antifungal tedavi revizyonu yapılan ve yapılmayanlar ve anemisi olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmedi (sırasıyla, $p= 0,78$, $p= 0,48$, $p= 0,84$, $p= 0,32$, $p= 0,58$, $p= 0,184$, $p= 0,715$, $p= 0,128$ ve $p= 0,5$).

Trombosit lenfosit oranı değeri ile diğer parametrelerin korelasyonu Tablo 14'de gösterilmektedir.

Tablo 14. Trombosit lenfosit oranı Değeri ile Diğer Parametrelerin Korelasyonu

Parametreler	PLR		
	Atak sayısı (n)	Ortalama $\pm$ SD	P değeri
Solid tümörler	187	463,82 $\pm$ 629,01	} 0,78
Lenfoma	25	419,94 $\pm$ 629,01	
Fizik Muayene			} 0,48
- Normal	122	430,50 $\pm$ 600,35	
- Patolojik	90	496,79 $\pm$ 791,28	
Septik Görünüm			} 0,84
- Yok	210	457,72 $\pm$ 689,84	
- Var	2	555,48 $\pm$ 286,87	
Klinik Odak			} 0,32
- Yok	118	417,03 $\pm$ 590,25	
- Var	94	510,89 $\pm$ 792,02	
Kültürlerde Üreme			} 0,58
- Yok	145	439,34 $\pm$ 562,97	
- Var	61	496,28 $\pm$ 924,99	
Nötropeni Şiddeti			} 0,58 } 0,39 } 0,65
- Orta	30	367,41 $\pm$ 418,67	
- Ağır	54	436,71 $\pm$ 624,97	
- Derin	128	489,28 $\pm$ 760,13	
Tedavi Revizyonu			} 0,184
- Yapıldı	72	559,51 $\pm$ 881,87	
- Yapılmadı	140	406,77 $\pm$ 557,72	
Glikopeptit Revizyonu			} 0,715
- Yapıldı	35	498,67 $\pm$ 754,56	
- Yapılmadı	177	448,47 $\pm$ 675,94	
Antifungal Revizyonu			} 0,128
- Yapıldı	19	915,72 $\pm$ 1369,27	
- Yapılmadı	193	410,59 $\pm$ 565,63	
CRP			} 0,03 } 0,77 } 0,02
- Normal	22	540,74 $\pm$ 454,10	
- 5 – 10 mg/L	30	306,78 $\pm$ 269,06	
- > 10 mg/L	151	492,80 $\pm$ 780,03	
Prokalsitonin			} 0,14 } 0,37 } 0,80
- Normal	75	426,00 $\pm$ 778,81	
- 0,5 – 2 ng/mL	16	755,77 $\pm$ 1006,51	
- 2 – 10 ng/mL	11	659,74 $\pm$ 982,45	
- > 10 ng/mL	1		
Anemi			} 0,5
- Var	194	468,28 $\pm$ 699,66	
- Yok	18	354,74 $\pm$ 535,32	

Trombosit lenfosit oranı, nötropeni şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, orta nötropenik hastalar ile ağır nötropenik hastaların ve yine orta nötropenik hastalar ile derin nötropenik hastaların PLR değerleri arasında, ayrıca ağır nötropenik hastalar ile derin nötropenik hastaların PLR değerleri arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0,58$, $p=0,39$ ve $p=0,65$).

Trombosit lenfosit oranı, CRP şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, CRP değeri normal (< 5 mg/L) olan hastalar ile CRP değeri 5-10 mg/L arasında olanlar arasında ve CRP değeri 5-10 mg/L arasında olanlar ile CRP değeri >10 mg/L olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanırken, CRP değeri normal olanlar ile CRP değeri >10 mg/L olan hastalar arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0,03$, $p=0,02$ ve $p=0,77$).

Trombosit lenfosit oranı, prokalsitonin şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, prokalsitonin değeri normal ($< 0,5$ ng/mL) olan hastalar ile prokalsitonin değeri 0,5-2 ng/mL arasında olanlar arasında ve yine prokalsitonin değeri normal olan hastalar ile prokalsitonin değeri 2-10 ng/mL arasında olanlar arasında, ayrıca prokalsitonin değeri 0,5-2 ng/mL arasında olanlar ile prokalsitonin değeri 2-10 ng/mL arasında olan hastalar arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0,14$, $p=0,37$ ve $p=0,80$).

Trombosit lenfosit oranı için diğer parametrelere yönelik ROC analizi gerçekleştirildiğinde, hiçbir parametrede, herhangi bir eşik değeri elde edilemedi.

5. TARTIŞMA

Onkolojik hastaların hastaneye başvurularında son yıllarda belirgin artış olmuştur. Bu durum acil servis, poliklinik hizmetlerinin daha kolay ulaşılabilir olmasına, erken tanı ve tedavi imkanlarının artması ile kanser tanı sıklığının artmasına, yatış kararı alınmış olup hastanede yer yokluğu nedeniyle ertelenen hastaların başvurularına bağlı olabilir.

Günümüzde yoğun ve yüksek doz kemoterapi uygulamaları kanser hastalarında morbiditesi ve mortalitesi yüksek enfeksiyöz komplikasyonlar oluşturmakta ve bu önemli bir klinik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Febril nötropeni gelişen hastalarda ülkemizde onkoloji dalında özelleşmiş hastanelerin sayısının azlığı, onkoloji servis yatak sayısının sınırlı oluşu bu tip hastaların acil servislerde tanı ve tedavi almasına sebep olmaktadır.

Türkiye’de yapılmış olan iki çalışmadan Kandemir Ö ve arkadaşlarının [77] gerçekleştirdikleri çalışmada hastaların %45,6’sı kadın, %54,4’ü erkek olarak belirlenmiştir. Uluğ M ve arkadaşlarının [78] gerçekleştirdikleri çalışmada hastaların %58,8’i erkek, %41,2’si kadın olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalardan 54’ü (%54,5) erkek, 45’i (%45,5) kız hastalardan oluşmaktadır. Hastalarımızın erkek/kız oranı diğer iki çalışma ile benzerdir.

Hastalarımız başvuru tanılarına göre irdelendiğinde, %88,2’sinde solid kanser saptanmıştır. Andre S ve arkadaşlarının, acile başvuran FN hastalarında gerçekleştirmiş olduğu bir çalışmada başvuran hastalarda %56 solid kanser, %44 solid-olmayan kanser oranı elde edilmiştir [79]. Yine, Lynn J J ve arkadaşlarının acil serviste yaptıkları bir başka çalışmada %80,3 solid kanser ve %19,9 solid olmayan kanser oranı elde edilmiştir [80]. Bizim çalışmamızda solid kanser/solid-olmayan kanser oranı solid kanser lehinedir. Bu durum hastanemizde onkoloji hastalarının ağırlıklı tedavi edildiği bir klinik olmamız ile açıklanabilir.

Febril nötropeni tanısı almış olan atakların klinik tanıları irdelendiğinde Lynn JJ ve arkadaşlarının [80] ataklarının %55’inde enfeksiyon odağı saptanmazken, en sık klinik tanıları %19,8 atakta pnömoni olarak saptanmıştır. Kandemir Ö. ve arkadaşlarının [77] çalışmasında ise %41 atakta tanı klinik olarak konulmuş ve en sık klinik tanı %14,8 atakta ASYE olarak saptanmıştır, %28’ine mikrobiyolojik olarak

tanı konulmuş, %31'inde ateşin odağı bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da 118 (%55,7) atakta klinik olarak bir enfeksiyon odağı bulunamayıp, en sık klinik tanı 68 (%32) atakta ÜSYE olarak saptanmıştır. Bulgularımız daha önce gerçekleştirilmiş olan çalışmalar ve literatür ile uyumludur

Çalışmamızda febril nütropeni tanısı almış hastaların ilk başvuru anında nötrofil ortancası $58/\text{mm}^3$ bulunmuştur. Innes H ve arkadaşlarının [81] yaptıkları çalışmada ilk başvuru anında nötrofil sayısı $0.1 \times 10^9/\text{L}$ bulunmuştur, Sammut S J ve arkadaşlarının [82] yaptıkları çalışmada ise başvuru anında ortalama nötrofil sayısı $0,35 \times 10^9/\text{L}$ bulunmuştur. Bulgularımız bu çalışmalar ile benzerdir.

Günümüzde gelişmiş laboratuvar tekniklerinin kullanılmasına rağmen FN ataklarında halen %15-79 oranında enfeksiyon etkeni gösterilememektedir [83-85]. Enfeksiyon etkeninin mikrobiyolojik olarak FN hastalarının sadece %10-30'luk kısmında gösterilebildiği bilinmektedir [33, 86]. Mikrobiyolojik olarak dokümente edilebilen enfeksiyon sıklığı ise bazı çalışmalarda %17-28,7 arasında değişmektedir [2, 87-89]. Çalışmamızda, antibiyoterapi öncesi 206 (%97,2) ataktan kültürler alınmıştır. Antibiyoterapi öncesi alınan kültürlerde üreme oranları irdelendiğinde, 151 (%71,2) atakta kültürlerde üreme saptanmazken, 55 (%25,9) atakta kültürlerde üreme saptanmıştır. Antibiyoterapi öncesi kültürleri alınamayan 6 (%2,8) atağın 5'inde (%2,3) sadece antibiyoterapi sonrası kültürler gönderilmiş ve bu atakların 3'ünde (%1,4) kültürlerde üreme saptanmazken, 2'sinde (%0,9) kültürlerde üreme saptanmıştır. Lynn JJ ve arkadaşlarının [80] gerçekleştirdikleri çalışmada kültür sonuçlarına göre atakların %81,5'inde üreme yokken, %18,5'inde üreme saptanmıştır. Uluğ M ve arkadaşlarının [78] gerçekleştirdikleri çalışmada da atakların %87,5'inde üreme yokken, %17,5'inde üreme saptanmıştır. Kültür sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, çalışmamızda elde edilen sonuçlar daha önce gerçekleştirilmiş olan çalışmalar ve literatür ile uyumludur.

Bakteriler, etyolojisi belirlenebilen FN ataklarında en sık enfeksiyon etkeni olarak saptanmaktadır [33]. Etyolojisi belirlenemeyen FN ataklarında ateş, tanı konamayan enfeksiyonlara ek olarak bağışıklık sisteminin; mukozal hasarlanmaya, virüslere, kan ürünleri transfüzyonlarına, farklı kemoterapötik ajanlara veya malignensinin kendisine karşı bir inflamatuvar yanıtı olarak da meydana gelebilmektedir [90]. Çalışmamızda daha öncesinde literatürdeki FN'li hastalarda

yapılmış olan çalışmalara benzer olarak FN ataklarında saptanan etken, kültürlerde üreme saptanan 55 (%25,9) atağın 54'ünde (%25,4) olacak şekilde bakterilerdir, sadece 1 (%0,4) atakta mantar etkeni saptanmıştır.

Febril nötropenide etken olan mikroorganizmaların sıklığı zaman içerisinde değişiklik göstermektedir. Ülkeden ülkeye hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde bile farklılıklar gözlenebilmektedir. Ülkemizde gerçekleştirilen bir çok çalışmada Gram pozitif etkenlerin daha sık izole edildiği bildirilmiştir [91-93]. Gram pozitif etkenlerin sıklığı Baysallar ve arkadaşlarının [91] gerçekleştirdikleri çalışmada %69, Özdemir ve arkadaşlarının [92] çalışmasında %63,8, Akçay ve arkadaşlarının [93] çalışmasında ise %70 olarak bildirilmiştir. Bir çalışmada ise Gram pozitif ve Gram negatif etkenlerin eşit sıklıkta gözleendiği bildirilmiştir [94]. Bizim çalışmamızda gram pozitif etkenlerin sıklığı %63,4 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar daha önce gerçekleştirilmiş olan çalışmalar ve literatür ile uyumludur.

Kandemir Ö ve arkadaşlarının [77] gerçekleştirdikleri çalışmada FN ataklarında başlanılan antibiyotik tedavisinde tekli tedavi olarak en sık atakların %58'inde karbapenemler, %4'ünde sefepim kullanılmış, çoklu tedavi ise atakların %38'inde kullanılmıştır. Lynn JJ ve arkadaşlarının [80] çalışmasında ise ciddi komplikasyonu olmayanlarda (%71,4) tekli tedavi uygulanmış, çoklu tedavi ise atakların %28,6'sında kullanılmıştır. Tekli tedavide en sık %57,1 oranla sefepim, %10,7 oranla piperasilin-tazobaktam başlanmıştır. Çalışmamızda FN tanısı alan atakların tedavilerinde; 180 (%84,9) atakta tekli tedavi başlanırken, 32 (%15,1) atakta çoklu ampirik tedavi başlanılmıştır. Febril nötropeni ataklarında kullanılan tekli tedavilerde sıklık sırasında göre, 152 (%71,6) atakta sefepim, 18 (%8,4) atakta piperasilin/tazobaktam ve 7 (%3,3) atakta meropenem ilk üç sırayı almaktadır. Çalışmamızdaki ilaç kullanımlarına ait veriler diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. İlaçların kullanımının hastaneye ve mikroorganizmaya spesifik değerlendirilip yorumlanması gerekliliği nedeniyle farklılıklar olmuş olabilir.

Nötrofil lenfosit oranı, sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak yakın zamanda giderek artan sıklıkta bildirilmektedir. NLR, sistemik inflamatuvar cevabı izlemeye ve değerlendirmeye güvenilir bir belirteçtir ve hastalıkların klinik sonuçlarını tahmin etmeye iyi bir prognostik değere sahip olabilir [13].

Çocuklarda NLR'yi ele alan çalışmalar mevcuttur. Örneğin, bakteriyel pnömonili hastalarda viral pnömonili olanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde NLR'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur [95]. Ek olarak, Henoch-Schönlein purpuralı çocuklarda NLR, gastrointestinal kanamayı önceden tahmin etmede kullanışlı bir belirteç olarak görülmektedir [96]. Kistik fibrozisli çocuklarda, artmış bir NLR daha düşük bir vücut kitle indeksi ve 1 saniyedeki daha düşük zorlu ekspiratuar volüm ile ilişkilidir [97].

Bizim çalışmamızda, NLR değerinin ortancası 0,165 (0-21,6) bulunmuştur. Nötrofil lenfosit oranı değerinin; solid tümörler ile solid olmayan tümörlü hastalar, normal bir fizik muayenesi olan ve olmayanlar, septik görünümü olan ve olmayanlar, klinik odağı olan ve olmayanlar, kültürlerde üremesi olan veya olmayan, glikopeptit revizyonu yapılan ve yapılmayanlar ve antifungal tedavi revizyonu yapılan ve yapılmayanlar arasında istatistiksel bir anlamlı farklılık göstermediği gözlemlendi (sırasıyla, $p=0,45$, $p=0,29$, $p=0,472$, $p=0,26$, $p=0,98$, $p=0,159$, $p=0,161$). Sadece, NLR değerinin herhangi bir tedavi revizyonuna gidilen ve gidilmeyen hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık gösterdiği gözlemlendi ($p=0,02$). Nötrofil lenfosit oranı için tedavi revizyonuna yönelik ROC analizi gerçekleştirildiğinde, 0,18'lik bir eşik değeri elde edildi. Nötrofil lenfosit oranı değeri 0,18'in altında olanlar tedavi revizyonuna gidilmeyenler, ve üstünde olanlar revizyona gidilen hastalar olarak değerlendirildi. Ancak, NLR için tedavi revizyonuna yönelik Mc Nemar testi gerçekleştirildiğinde her iki değişken birbirini desteklemedi, ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Febril nötropeni atağıyla başvuran hastaların hastaneye yatırıldıktan sonra hastanede kalış süreleri incelendiğinde Lynn JJ ve arkadaşlarının [80] gerçekleştirdikleri çalışmada ortalama kalış süresi 10 gün olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda atakların hastanede kalış süreleri ise 3 ile 128 gün arasında değişmekte olup ortalaması 13,42 gündür. Bizim çalışmamızda hastanede yatış süresinin uzun olmasının sebebi, atakların acil serviste kalış süresinin kısa olması, servislerde FN atağı sonrası kemoterapi zamanı gelen hastaların kemoterapilerini almaları nedeniyle, yatış süresinin uzun olmasına dolayısı ile hasta taburculuklarının geç olmasına bağlı olabilir.

Bilgilerimiz ışığında, çalışmamızda elde ettiğimiz farklılıklar her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da mevcut çalışmamız, febril nütropenili çocuklarda ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.



6. SONUÇ

Febril nötropeni atağının tanısında bakılan tam kan sayımı değerleri, nötropenin şiddeti, eşlik eden trombositopeni, anemi hakkında bilgi vermektedir. Tam kan sayımında bakılan nötrofil ve lenfosit değerlerinin oranı olan NLR değerinin, hastalığın süreci, mortalite veya enfeksiyonu göstermede belirli bir NLR değeri mümkün olmasa da, hastalığın gözleminde antibiyoterapi revizyonuna gidilip gidilmeyeceğini göstermede 0,18'lik bir eşik değer elde edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık arz etmemesi nedeniyle, bu durum, ileride yapılacak farklı parametrelili çalışmalarda prognostik değeri olabileceğini düşündürmektedir. Febril nötropeni hastalarının tedavileri sonrası NLR değerlerinde değişiklikler gözlenebilir. Tedaviye cevabın, enfeksiyonun ve mortalitenin değerlendirilmesinde başlangıç seviyelerine göre tedavi sonrası NLR değerlerinin ileri çalışmalarda değerlendirilmesi yararlı olabilir.

Sonuç olarak FN hastalarında rutin olarak tanı konması amaçlı istenilen tam kan sayımı tahlilindeki, NLR düzeylerini, etkinlik-maliyet açısından uygun olduğu düşünülerek hastaların başvuru anında ateş yüksekliği ve nötropenin olduğu dönemde değerlendirdik.

Yakın zamanlı çalışmalarda enfeksiyon ve inflamasyon göstergeleri arasında gösterilen NLR değerinin, çocukluk çağı FN hastalarındaki diğer göstergeler olan, CRP ve prokalsitonin değerleri ile arasındaki korelasyonu inceledik. Sonuç olarak; febril nötropenik hastalarımızda NLR değeri ile, CRP ve prokalsitonin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı. Ancak hastaların izleminde tedaviyle CRP ve prokalsitonin değerlerinin azalması beklenip ve bu belirteçler daha önce belirlenmiş olan referans eşik değerlerine göre değerlendirilebilmelerine olanak sağlarken, NLR'nin izlemde nasıl bir değişiklik ile seyredeceği ve bir eşik değerinin olup olmadığı belirsizliğini sürdürmektedir.

Yine de NLR için febril nötropenide bilinen bir eşik değerin olmayışı ve literatürde çocukluk çağı FN hastalarının FN ataklarında yapılmış benzer bir çalışma olmaması çalışmamızda kısıtlayıcı olmaktadır. Bu anlamda çalışmamız çocukluk çağı FN hastalarının FN ataklarında NLR düzeylerinin altta yatan primer kanser tanısı ve türü, tanı anındaki fizik muayene, klinik enfeksiyon odağı, tedavi revizyonu durumlarına göre ve tanı anında alınan kan değerlerine göre karşılaştırmasını yapan

ilk çalışma özelliği kazanmaktadır. Daha öncesine ait başka bir çalışma bulunmadığından çalışmamızda yapmış olduğumuz karşılaştırmalar, sonraki çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.



KAYNAKLAR

1. Özdemir, H., N. Taçyıldız, *Çocukluk çağında febril nötropeniye yaklaşım*. Klinik Pediatri, 2003. **2**(3): p. 101-111.
2. Hakim, H., et al., *Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer*. J Pediatr Hematol Oncol, 2009. **31**(9): p. 623-9.
3. Viscoli, C., O. Varnier, and M. Machetti, *Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification*. Clin Infect Dis, 2005. **40 Suppl 4**: p. S240-5.
4. Angelino, G., et al., *Etiology, clinical outcome, and laboratory features in children with neutropenia: analysis of 104 cases*. Pediatr Allergy Immunol, 2014. **25**(3): p. 283-9.
5. Capsoni, F., P. Sarzi-Puttini, and A. Zanella, *Primary and secondary autoimmune neutropenia*. Arthritis Res Ther, 2005. **7**(5): p. 208-14.
6. Freifeld, A.G., 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): p. 427-31.
7. Ruan, Y.P. and W.Y. Zhang, *[Correlation of fever to infection in patients with chemotherapy-induced neutropenia]*. Ai Zheng, 2008. **27**(8): p. 879-81.
8. Kebudi, R., Ö. Devocioğlu, N. Gürler, *Pediatric Febril Nötropeni Kılavuzu*. Flora, 2004. **9**(2): p. 73-105.
9. Febril Nötropeni Çalışma Grubu, *Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. Flora, 2004. **9**(1): p. 5-28.
10. Tabak, F., *Febril Nötropenik Hastalarda Tedavi Yaklaşımları*. Hematolog Olmayanlar İçin Hematolojik Maliniteler Sempozyum Dizisi, 2005. **No: 45**: p. 115-124.
11. te Poele, E.M., et al., *Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: What did we learn?* Crit Rev Oncol Hematol, 2009. **72**(1): p. 45-55.
12. Zieziulewicz, T.J., et al., *Stress-induced effects, which inhibit host defenses, alter leukocyte trafficking*. Cell Stress Chaperones, 2013. **18**(3): p. 279-91.
13. Zahorec, R., *Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill*. Bratisl Lek Listy, 2001. **102**(1): p. 5-14.
14. Durmus, E., et al., *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure*. Arq Bras Cardiol, 2015. **105**(6): p. 606-13.
15. Toprak, E., et al., *Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes*. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2017. **18**(3): p. 122-126.
16. Liu, W.Y., et al., *Platelet-to-Lymphocyte Ratio: A Novel Prognostic Factor for Prediction of 90-day Outcomes in Critically Ill Patients With Diabetic Ketoacidosis*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(4): p. e2596.
17. Duksal, F., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio in children with familial Mediterranean fever: Original article*. Eur J Rheumatol, 2015. **2**(1): p. 20-23.
18. Tümtürk, A., et al., *Pediatric central nervous system tumors in the first 3 years of life: pre-operative mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte count ratio, and white blood cell count correlate with the presence of a central nervous system tumor*. Childs Nerv Syst, 2017. **33**(2): p. 233-238.
19. Makay, B., et al., *Response to: mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with Henoch-Schonlein purpura*. Rheumatol Int, 2014. **34**(9): p. 1337.

20. Goksugur, S.B., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width is a practical predictor for differentiation of febrile seizure types*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014. **18**(22): p. 3380-5.
21. Templeton, A.J., et al., *Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(6): p. dju124.
22. Kawamura, Y., et al., *The Combined Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Predicting Intravenous Immunoglobulin Resistance with Kawasaki Disease*. J Pediatr, 2016. **178**: p. 281-284 e1.
23. Azab, B., et al., *Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction*. J Thromb Thrombolysis, 2012. **34**(3): p. 326-34.
24. Asher, V., et al., *Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer*. Clin Transl Oncol, 2011. **13**(7): p. 499-503.
25. Bhatti, I., et al., *Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio*. Am J Surg, 2010. **200**(2): p. 197-203.
26. Lehrnbecher, T., et al., *Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update*. J Clin Oncol, 2017. **35**(18): p. 2082-2094.
27. Akova, M., *Kanserli, nötropenik ateşli hastaya yaklaşım*. Hacettepe Tıp Dergisi, 1995. **26**(1): p. 31-36.
28. Newburger, P.H., L. A. Boxer, *Leukopenia*. Nelson Textbook of Pediatrics (Turkish Edition), 2015. **19**(125): p. 746.
29. Newburger, P.E. and D.C. Dale, *Evaluation and management of patients with isolated neutropenia*. Semin Hematol, 2013. **50**(3): p. 198-206.
30. Cordonnier, C., D. Engelhard, P. Ljungman, A. Dekker, J. P. Donnelly, H. Einsele, E. Holler, H. Link, A. Locasciulli, R. Martino, F. Offner, P. Reusser, M. Rovira, A. Ullman, K. Ward, , *Definitions of infectious diseases and complications after stem cell transplant*. Infectious Diseases Working Party of the EBMT, 2001.
31. Klastersky, J., et al., *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients*. J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 3038-51.
32. Wisplinghoff, H., et al., *Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(9): p. 1103-10.
33. Meckler, G. and S. Lindemulder, *Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer*. Emerg Med Clin North Am, 2009. **27**(3): p. 525-44.
34. Greenberg, D., et al., *Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols*. Int J Antimicrob Agents, 2005. **25**(6): p. 469-73.
35. Fainstein, V., L.S. Elting, and G.P. Bodey, *Bacteremia caused by non-sporulating anaerobes in cancer patients. A 12-year experience*. Medicine (Baltimore), 1989. **68**(3): p. 151-62.
36. Ruhnke, M., et al., *Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. Ann Hematol, 2003. **82** Suppl 2: p. S141-8.

37. Soderman, M., et al., *Frequent Respiratory Viral Infections in Children with Febrile Neutropenia - A Prospective Follow-Up Study*. PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0157398.
38. Torres, J.P., et al., *Respiratory Viral Infections and Coinfections in Children With Cancer, Fever and Neutropenia: Clinical Outcome of Infections Caused by Different Respiratory Viruses*. *Pediatr Infect Dis J*, 2016. **35**(9): p. 949-54.
39. Klastersky, J., et al., *Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Ann Oncol*, 2016. **27**(suppl 5): p. v111-v118.
40. Linares, J., *Diagnosis of catheter-related bloodstream infection: conservative techniques*. *Clin Infect Dis*, 2007. **44**(6): p. 827-9.
41. Garcia, X., et al., *Differential time to positivity of blood cultures: a valid method for diagnosing catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit*. *Med Intensiva*, 2012. **36**(3): p. 169-76.
42. Mermel, L.A., et al., *Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis*, 2009. **49**(1): p. 1-45.
43. Blot, F., G. Nitenberg, and C. Brun-Buisson, *New tools in diagnosing catheter-related infections*. *Support Care Cancer*, 2000. **8**(4): p. 287-92.
44. Santolaya, M.E., et al., *Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia*. *Clin Infect Dis*, 2002. **35**(6): p. 678-83.
45. Fishman, J.A., *Infections in immunocompromised hosts and organ transplant recipients: essentials*. *Liver Transpl*, 2011. **17 Suppl 3**: p. S34-7.
46. Renoult, E., et al., *Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer?* *Pediatr Blood Cancer*, 2004. **43**(3): p. 224-8.
47. Kim, P.W., et al., *Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use*. *Clin Infect Dis*, 2010. **51**(4): p. 381-9.
48. Marron, A., et al., *High rates of resistance to cephalosporins among viridans-group streptococci causing bacteraemia in neutropenic cancer patients*. *J Antimicrob Chemother*, 2001. **47**(1): p. 87-91.
49. Sharma, A. and N. Lokeshwar, *Febrile neutropenia in haematological malignancies*. *J Postgrad Med*, 2005. **51 Suppl 1**: p. S42-8.
50. Groll, A.H., et al., *Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(8): p. e327-40.
51. Rainer, T.H., T.Y. Chan, and R.A. Cocks, *Do peripheral blood counts have any prognostic value following trauma?* *Injury*, 1999. **30**(3): p. 179-85.
52. Shah, N., et al., *Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III*. *Int J Cardiol*, 2014. **171**(3): p. 390-7.
53. McMillan, D.C., *The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer*. *Cancer Treat Rev*, 2013. **39**(5): p. 534-40.
54. Deng, Q., et al., *Prognostic value of pre-operative inflammatory response biomarkers in gastric cancer patients and the construction of a predictive model*. *J Transl Med*, 2015. **13**: p. 66.
55. Del Prete, M., et al., *Prognostic clinical factors in pretreated colorectal cancer patients receiving regorafenib: implications for clinical management*. *Oncotarget*, 2015. **6**(32): p. 33982-92.

56. Forget, P., et al., *What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?* BMC Res Notes, 2017. **10**(1): p. 12.
57. Zhou, X.L., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy.* Sci Rep, 2017. **7**: p. 42581.
58. Paquissi, F.C., *The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease.* Ther Clin Risk Manag, 2016. **12**: p. 851-60.
59. Gibson, P.H., et al., *Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting.* Am Heart J, 2007. **154**(5): p. 995-1002.
60. Azab, B., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study.* Angiology, 2013. **64**(6): p. 456-65.
61. Azab, B., et al., *Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients.* Ann Surg Oncol, 2012. **19**(1): p. 217-24.
62. Keizman, D., et al., *The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma.* Eur J Cancer, 2012. **48**(2): p. 202-8.
63. Proctor, M.J., et al., *A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study.* Eur J Cancer, 2011. **47**(17): p. 2633-41.
64. Kahramanca, S., et al., *Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis.* Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2014. **20**(1): p. 19-22.
65. Ishizuka, M., T. Shimizu, and K. Kubota, *Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy.* Int Surg, 2012. **97**(4): p. 299-304.
66. Naess, A., et al., *Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever.* Infection, 2017. **45**(3): p. 299-307.
67. Sutherland, J.S., et al., *High granulocyte/lymphocyte ratio and paucity of NKT cells defines TB disease in a TB-endemic setting.* Tuberculosis (Edinb), 2009. **89**(6): p. 398-404.
68. Yoon, N.B., C. Son, and S.J. Um, *Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia.* Ann Lab Med, 2013. **33**(2): p. 105-10.
69. de Jager, C.P., et al., *The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia.* PLoS One, 2012. **7**(10): p. e46561.
70. Jilma, B., et al., *Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(3): p. 857-63.
71. Balta, S., et al., *The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio.* Clin Appl Thromb Hemost, 2016. **22**(5): p. 405-11.
72. Muhmmmed Suliman, M.A., et al., *Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome.* Arch Med Res, 2010. **41**(8): p. 618-22.
73. Surendar, J., et al., *Association of neutrophil-lymphocyte ratio with metabolic syndrome and its components in Asian Indians (CURES-143).* J Diabetes Complications, 2016. **30**(8): p. 1525-1529.

74. Jeon, T.J. and J.Y. Park, *Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio as an early predictive marker for adverse outcomes in patients with acute pancreatitis*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(21): p. 3883-3889.
75. Celikbilek, M., et al., *Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis*. J Clin Lab Anal, 2013. **27**(1): p. 72-6.
76. *Nutritional anaemias: Tools for effective prevention and control*. Report of a WHO scientific group, 2017. **World Health Organization**: p. 83.
77. Kandemir, Ö., *Febril Nötropenik Kanser Hastalarında Gözlenen İnfeksiyonlar ve Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi*. ANKEM Derg, 2006. **20**(2): p. 98-102.
78. Uluğ, M., *Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Febril Nötropeni Atakları Sırasında Alınan Burun Kültürlerinin Değerlendirilmesi*. Med Bull Haseki, 2012. **50**: p. 136-141.
79. Andre, S., et al., *Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey*. Crit Care, 2010. **14**(2): p. R68.
80. Lynn, J.J., et al., *Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department*. Hematol Oncol, 2013. **31**(4): p. 189-96.
81. Innes, H., et al., *Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice*. Support Care Cancer, 2008. **16**(5): p. 485-91.
82. Sammut, S.J. and D. Mazhar, *Management of febrile neutropenia in an acute oncology service*. QJM, 2012. **105**(4): p. 327-36.
83. Aparicio, J., et al., *Randomised comparison of ceftazidime and imipenem as initial monotherapy for febrile episodes in neutropenic cancer patients*. Eur J Cancer, 1996. **32A**(10): p. 1739-43.
84. Castagnola, E., 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): p. 1296-304.
85. Sacar, S., et al., *Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey*. J Infect Dev Ctries, 2008. **2**(5): p. 359-63.
86. Orudjev, E. and B.J. Lange, *Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer*. Med Pediatr Oncol, 2002. **39**(2): p. 77-85.
87. Masmoudi, S., et al., *[Chemotherapy-induced febrile neutropenia: About 186 episodes. Clinical, microbiological and therapeutic characteristics]*. Tunis Med, 2015. **93**(4): p. 217-22.
88. Afzal, S., et al., *Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(12): p. 1064-8.
89. Jeddi, R., et al., *Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes*. Hematology, 2010. **15**(1): p. 28-32.
90. Shin, J.W., R. Huggenberger, and M. Detmar, *Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis*. Blood, 2008. **112**(6): p. 2318-26.
91. Baysallar, M., *Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility profile in blood cultures of patients with febrile neutropenia*. Gülhane Med J, 2007. **49**(3): p. 168-172.

92. Ozdemir, Z.C., A. Koc, and A. Aycicek, *Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Sanliurfa, Turkey*. Turk J Pediatr, 2016. **58**(1): p. 47-53.
93. Akçay, A., *Bacteria isolated from pediatric hematology oncology clinic patients and their antibiotic susceptibility patterns*. JOPP Derg, 2011. **3**(2): p. 68-73.
94. Ozdemir, N., et al., *Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience*. Turk Pediatri Ars, 2016. **51**(2): p. 79-86.
95. Bekdas, M., et al., *Neutrophil/lymphocyte and C-reactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children*. Saudi Med J, 2014. **35**(5): p. 442-7.
96. Makay, B., et al., *The relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio with gastrointestinal bleeding in Henoch-Schonlein purpura*. Rheumatol Int, 2014. **34**(9): p. 1323-7.
97. O'Brien, C.E. and E.T. Price, *The blood neutrophil to lymphocyte ratio correlates with clinical status in children with cystic fibrosis: a retrospective study*. PLoS One, 2013. **8**(10): p. e77420.



ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI FEBRİL NÖTROPENİSİNDE NÖTROFİL LENFOSİT ORANI

AMAÇ: Günümüzde sağlık hizmetlerinin kolay ulaşılabilir olması, erken tanı ve tedavi imkanlarının artması ile onkolojik hastaların hastaneye başvurularında artış gözlenmiştir. Yoğun ve yüksek doz kemoterapi uygulamaları kanser hastalarında morbiditesi ve mortalitesi yüksek enfeksiyöz komplikasyonlara sebep olmaktadır. Mutlak nötrofil ve lenfosit sayılarının inflamatuvar yanıtta ve enfeksiyöz süreçte rol oynadığı bilinmektedir. Nötrofil lenfosit oranı (NLR) seviyesindeki değişiklikler birçok hastalıkta hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilidir. Çalışmamızda çocukluk çağı febril nötropeni (FN) hastalarında NLR'nin tümör cinsi, fizik muayene, hastanın kliniği, laboratuvar parametreleri ve tedavisi üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi Servisi'nde yatırılarak tedavi edilen, FN tanısı almış 99 hastada 212 FN atağı çalışmaya alındı. Atakların tıbbi kayıtları taranarak, demografik bilgileri, anamnez bilgileri, fizik muayene bulguları, eşlik eden semptomları, port/kateter varlığı, arka-ön akciğer grafisi sonuçları, laboratuvar sonuçları, kültürlerin sonuçları, nötropeni şiddeti, tedavisi, tedavi revizyonu, antifungal/antiviral kullanımı, tedavi süresi, hastanede yatış süresi verileri incelendi. Hastaların FN atağı tanısı aldıkları andaki tam kan sayımındaki NLR değerleri hesaplandı.

BULGULAR: Çalışmamıza dahil edilenlerin 54'ü (%54,5) erkek, 45'i (%45,5) kız ve yaş ortancası 7 yıldır. Febril nötropeni hastalarında NLR değeri ile tedavi revizyonu arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptandı. Nötrofil lenfosit oranı için tedavi revizyonuna yönelik ROC analizi gerçekleştirildiğinde, 0,18'lik bir eşik değer elde edildi. Nötrofil lenfosit oranı değeri 0,18'in altında olanlar tedavi revizyonuna gidilmeyenler ve üstünde olanlar revizyona gidilen hastalar olarak değerlendirildi. Ancak, NLR için tedavi revizyonuna yönelik Mc Nemar testi gerçekleştirildiğinde her iki değişken birbirini desteklemedi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

SONUÇLAR: Febril Nötropeni olgularında NLR değerinin, hastalığın süreci, mortalite veya enfeksiyonu göstermede belirli bir NLR değeri mümkün olmasa da, hastalığın gözleminde antibiyoterapi revizyonuna gidilip gidilmeyeceğini göstermede 0,18'lik bir eşik değer elde edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık arz etmemesi nedeniyle, bu durum, ileride yapılacak farklı parametrelili çalışmalarda prognostik değeri olabileceğini düşündürmektedir. Febril nötropeni hastalarının tedavileri sonrası NLR değerlerinde değişiklikler gözlenebilir. Tedaviye cevabın, enfeksiyonun ve mortalitenin değerlendirilmesinde başlangıç seviyelerine göre tedavi sonrası NLR değerlerinin ileri çalışmalarda değerlendirilmesi yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, febril nötropeni, nötrofil lenfosit oranı

SUMMARY

NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO IN CHILDHOOD FEBRILE NEUTROPENIA

AIM: Nowadays, an increase in the admission to hospitals by oncologic patients have been observed due to the availability of health services, and the increase in the early diagnosis and treatment possibilities. High-dose chemotherapy applications cause infectious complications with a high morbidity and mortality in cancer patients. Absolute neutrophil and lymphocyte counts are known to play a role in the inflammatory response and in the infectious process. Alterations in the level of neutrophil lymphocyte ratio (NLR) are associated with disease severity and mortality in many diseases. In our study, we aimed to investigate the effect of NLR on tumor type, physical examination, patient's clinic, laboratory parameters and treatment in childhood febrile neutropenia (FN) patients.

MATERIALS AND METHODS: 212 FN episodes in 99 patients with a FN diagnosis who had been hospitalized and treated at Selçuk University, Faculty of Medicine Hospital, Children's Oncology Service, were added to our study. The demographic data, medical history, physical examination findings, accompanying symptoms, port/catheter presence, posterior-anterior chest X-ray results, laboratory results, results of cultures, neutropenia severity, treatment, treatment revision, antifungal/antiviral usage, duration of treatment and duration of hospitalization were examined by patient medical records scanning. NLR values were calculated from initial complete blood count analysis of FN patients at diagnosis.

SIGNS: 54 (54.5%) males and 45 (45.5%) females were included in the study, with a median age of 7 years. A statistically significant difference was found between NLR value and treatment revision in febrile neutropenic patients. A threshold of 0.18 was obtained when performing ROC analysis of the NLR for the treatment revision. Patients with a NLR greater than 0.18 were considered as patients undergoing treatment revision, and vice versa. However, when Mc Nemar test of NLR for treatment revision was performed, both variables did not support each other and were not statistically significant ($p > 0,05$).

RESULTS: Although a specific NLR value in the case of FN is not indicative of disease progression, mortality or infection, the NLR value has a threshold value of 0.18 indicating whether antibiotics should be revised during the follow-up of the disease. However, because of the lack of statistical significance, this suggests that there may be a prognostic value in future studies with different parameters. Alterations in NLR values can be observed after the treatment of febrile neutropenic patients. In further studies, it may be useful to evaluate post-treatment NLR values according to baseline levels, in terms of treatment response, infection and mortality.

Keywords: Childhood, febrile neutrophenia, neutrophil lymphocyte ratio

