

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**LÖSEMİ DIŞI ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE FEBRİL NÖTROPENİ**  
**ATAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Kübra UÇAK**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**LÖSEMİ DIŞI ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE FEBRİL NÖTROPENİ**  
**ATAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Kübra UÇAK**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: Dr. Öğr. Üyesi Uğur DEMİRSOY**

**ETİK KURUL ONAY NU: GOKAEK 2019/325**

**2020**

**2**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	i
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	I
<b>KISALTMALAR DİZELGESİ</b> .....	II
<b>TABLolar DİZELGESİ</b> .....	III
<b>ŞEKİLLER DİZELGESİ</b> .....	V
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>2.1. Ateş</b> .....	3
<b>2.2. Nötropeni</b> .....	3
2.2.1. Akut nötropeni.....	4
2.2.2. Kronik nötropeni.....	4
<b>2.3. Febril nötropeni</b> .....	6
2.3.1. Febril nötropeni tanımı.....	6
2.3.2. Febril nötropenin epidemiyolojisi ve etiyolojisi.....	8
2.3.3. Febril nötropenide risk sınıflaması.....	8
2.3.4. Febril nötropenide etken mikroorganizmalar.....	11
2.3.5. Febril nötropenik hastalarda tedavi seçimi.....	14
2.3.6. Febril nötropeni mortalite ve morbiditesi.....	18
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	19
<b>3.1. Hastaların çalışmaya dâhil edilme ve edilmeme kriterleri</b> .....	19
<b>3.2. Hastaların değerlendirilmesi, takibi ve verilerinin toplanması</b> .....	20
<b>3.3. Tetkiklerin alınması ve işlenmesi</b> .....	21
<b>3.4. Araştırma verilerinin düzenlenmesi ve istatistiksel analiz</b> .....	23
<b>4. BULGULAR</b> .....	24
<b>4.1. Tanımlayıcı özellikler</b> .....	24
<b>4.2. Karşılaştırmalı analizler</b> .....	30
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	41
<b>6. SONUÇ</b> .....	46
<b>7. KAYNAKÇA</b> .....	49

<b>8. ÖZET</b> .....	63
<b>9.İNGİLİZCE ÖZET - ABSTRACT</b> .....	65
<b>10. EKLER</b> .....	67
<b>10.1 Veri toplam formu</b> .....	67



## TEŞEKKÜR

Kocaeli şehrine hiçbir tanıdığım olmadan, ilk defa kayıt olmak için geldiğim günden, tezimi teslim ettiğim bugüne kadar bana ailem, akrabam hissini yaratan tüm hocalarım, mesai arkadaşlarım ve Kocaeli Pediatri ailesine,

Bilgileriyle bana ışık olup, mesleğine olan ilgi ve özenlerine hayranlık duyup, kendime örnek aldığım; başta bölüm başkanım Prof. Dr. Metin Aydoğan, Prof. Dr. Nazan Sarper, Prof. Dr. Abdülkadir Babaoğlu, Prof. Dr. Emin Sami Arısoy, Prof. Dr. Gülcan Türker, Prof. Bülent Kara, Prof. Dr. Ayşe Uncuoğlu, Prof. Dr. Kenan Bek, Doç. Dr. Selim Öncel, Dr. Öğr. Üyesi Eviç Zeynep Akgün ve tüm hocalarıma,

Tezimin ilk danışman hocası olup, kendisiyle çalışırken de beni hep yüreklendirip, onurlandıran , hayata karşı duruşu, mesleğine olan özeniyle kendime örnek aldığım sevgili hocam Prof. Dr. Funda Çorapçioğlu'na,

İyi ki tez hocam olmuş dediğim, hem baba şefkati, hem de gerçek bir akademisyen titizliğiyle tezimde her aşamasında yardımcı olan danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Uğur Demirsoy'a, ve Uzm. Dr. Mehmet Azizoğlu abime,

İstatistik verilerinde her kapısını çaldığımda sevecenlikle açıp , hiç bir yardımı esirgemeyen sayın Prof. Dr. Canan Doruk hocamıza,

Tez yazımı sırasında desteğini hiç esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilimdalı'ndan, Dr. İshak Peynirci'ye,

Beni bugünlere kadar büyük özveriyle getiren, sevgisini hiç esirgemeyen, az vakit ayırabilsem de sabırla yollarımı gözleyen, hayattaki en değerlilerim; canım annem, canım babam ve canım kardeşime ne kadar teşekkür etsem az. Yine bende çok emeği olan halam ve dayıma da hayatımdaki varlıkları ve destekleri için teşekkür ederim.

Diploma sadece bir göstergeyse üzerinde yazılmayan bu görünmez kahramanlarına çok teşekkür ederim. Aşkla yaptığım bu mesleği, ülkem çocukları için elimden gelenin en iyisi şekilde yapıp, tüm emeklerin karşılığını vermek ümidiyle...

## KISALTMALAR DİZELGESİ

BOS: : Beyin omurilik sıvısı

BT : Bilgisayarlı tomografi

CRP : C-reaktif protein

CMV : Sitomegalovirus

E.coli : Echerichia coli

EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group' Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu/Mikozlar Çalışma Grubu

ESMO : European Society of Medical Oncology' Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği

FN : Febril Nötropeni

GIS : Gastrointestinal sistem

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IV : Intravenöz yolla

MASCC : Multinational Association for Supportive Care in Cancer"

MNS : Mutlak nötrofil sayısı

MRSA : Metisilin direnli stafilokokus aureus

PCR : Polimerase Chain Reaction" Polimeraz zincir reaksiyonu

PMNL : Polimorfonükleer lökosit

SVK : Santral venöz kateter

USG : Ultrasonografi

Ark. : Arkadaşları

## TABLolar DİZELGESİ

<b>Tablo 1.</b> Nötrofil sayısına göre nötropeni şiddetleri.....	4
<b>Tablo 2.</b> Nötropenin sınıflandırılması.....	5
<b>Tablo 3.</b> Kılavuzlarda febril nötropeni kriterleri.....	7
<b>Tablo 4.</b> Nötropenik ateş sendromu sınıfları.....	8
<b>Tablo 5.</b> IDSA rehberine göre tam olarak düşük risk kriterleri.....	9
<b>Tablo 6.</b> MASCC skorlama.....	10
<b>Tablo 7.</b> Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkenleri.....	13
<b>Tablo 8.</b> Ampirik tedavi gerektiren durumlar.....	16
<b>Tablo 9.</b> Hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri.....	20
<b>Tablo 10.</b> Hastaların çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri.....	20
<b>Tablo 11.</b> Katılımcıların yaş özellikleri.....	25
<b>Tablo 12.</b> Ataklarda saptanan tanıların sayı ve yüzde dağılımı.....	26
<b>Tablo 13.</b> FN ataklarında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar sayı ve oranları.....	29
<b>Tablo 14.</b> FN ataklarında idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar sayı ve oranları.....	29
<b>Tablo 15.</b> Hastaların başvuruındaki ateş düzeylerine göre hastanede yatış süresi.....	31
<b>Tablo 16.</b> Hastaların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulgularının kemik iliği tutulumuna göre karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 17.</b> Hastaların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulgularının tedavi modifikasyonu yapılması durumuna göre karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo 18.</b> Hastaların eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu alma durumuna göre karşılaştırılması.....	34
<b>Tablo 19.</b> Hastaların başvuruındaki anemi durumlarına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması.....	35

<b>Tablo 20.</b> Hastaların başvuru sırasındaki beyaz küre sayısına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması.....	35
<b>Tablo 21.</b> Hastaların başvuru sırasındaki trombosit sayısına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 22.</b> Hastaların başvuru sırasındaki nötrofil sayısına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması.....	37
<b>Tablo 23.</b> Kemoterapiden sonra geçen süreye göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 24.</b> Kateter varlığına göre kan kültüründe üreme durumu.....	38
<b>Tablo 25.</b> Hastaneye başvuru süresine göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması.....	41



## ŞEKİLLER DİZELGESİ

Şekil 1. Atakların cinsiyete göre dağılımı.....	25
Şekil 2. Atakların hastalık durumuna göre dağılımı.....	27
Şekil 3. Beyaz küre ve nötrofil sayı dağılımları.....	27
Şekil 4. Atak başlangıcında saptanan kan trombosit değerlerinin dağılımı.....	28
Şekil 5. Ailelerin aylık gelirlerine göre dağılımları.....	30
Şekil 6. Anne ve babaların eğitim düzeyine göre dağılımı.....	31
Şekil 7. Hastaların aile gelirlerine göre hastaneye başvurma sürelerinin karşılaştırılması.....	39
Şekil 8. Annenin eğitim düzeyine göre hastaneye başvuru süresinin karşılaştırılması.....	40

## GİRİŞ VE AMAÇ

Febril nütropeni bağışıklığı baskılanmış ya da kanser tedavisi sırasında sık karşılaşılan ve acil tedavi gerektiren erken tanıyıp gerekli tedbirler alınmadığında ölümlerle sonuçlanabilen bir durumdur. (1) Hematopoetik kök hücre nakli yapılmış ya da kanser tanısı konup tedavi alan çocukların neredeyse her 3 nütropenik dönemin 1'inde ateş görülmektedir. (2)

Hem hematolojinin hem de enfeksiyon hastalıklarının en ciddi acillerinden olan febril nütropeni oldukça yüksek mortaliteye sahiptir. (3) Hematolojik malignitelerde %11'e solid tümörlerde %5'e kadar ulaşan mortalite oranları vardır. (4) Bakteriyemisi kanıtlanmış hastalarda GR - bakteriyemide %18 , GR + bakteriyemi de %5'e kadar olabilen mortalite oranları mevcuttur. Bu oran genel popülasyona göre oldukça yüksektir. Bu sebeple febril nütropenik hastayla karşılaşıldığında izlenecek yol, olabilecek en hızlı şekilde kültürler alınarak vakit kaybetmeden antipsödomonal etkinliği de olan antimikrobial tedavi başlanmasıdır. (5)

Bir diğer önemli özellik ise nütropenik hastalarda inflamatuvar yanıt elde edilemediği için ciddi bir enfeksiyonun çok hafif belirtilerle ortaya çıkabilmesidir. Bu hastalarda enfeksiyonun tek bulgusu ateş olabilir. Nütropenik hastalarda enfeksiyon hızla ilerleyerek hipotansiyon ve diğer hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilir. Bu da febril nütropeniye iyi tanıyıp erken müdahale etmenin hayatı koruyucu önemde olduğunu bir kez daha göstermektedir. (6) (7)

Bu çalışmada amaç: Kasım 2019 – Nisan 2020 tarihleri arasında lösemi dışı çocukluk çağı kanseri tanısıyla takip edilmekte olan, febril nütropeni kriterlerine uygun 60 febril nütropeni atağının incelenmesidir. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bölümü'nde lösemi dışı çocukluk çağı kanseri tanısı alan çocuk onkoloji hastalarında febril nütropeni atakları ileriye dönük olarak incelenerek bu ataklardaki enfeksiyon sıklıkları, kültürde üreme oranları, en son aldığı kemoterapi ile nütropeni arasında geçen süre, nütropeni düzelme süresi, eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyaçları, hastaneden çıkış süreleri, morbidite ve mortaliteleri ve febril nütropeniye etkileyen diğer faktörleri değerlendirmektir. Özellikle amacımız da merkezimizdeki febril nütropenik hastaların demografik özellikleri, febril nütropeni ile hastaneye ulaşma süreleri, hastanemizdeki febril nütropeni ataklarında kullandığımız ampirik antibiyotik protokollerini incelemek, sıklıkla izole edilen mikroorganizmaların tespitiyle kullanılan ampirik antibiyotik etkinlik

bilgilerini güncellemektir. Diğer yandan hasta ailelerini, eğitim düzeyleri, hastane geliş sürelerini öğrenip bunun merkezimizdeki febril ntropeni atakları üzerindeki etkilerini tespit etmektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ateş

Vücut ısısının normal düzeyinin üzerine çıkmasını ateş olarak tanımlamaktayız. Oral ısıda normal aralık 36-37,7°C arasındadır. Yaklaşık olarak rektal ısı oral ısıdan 0,6°C daha fazladır. Timpanik membran ateşi oral ateş değerine yakındır. (8)

Ateşi tanımlamak için de çok sayıda çalışma yer almaktadır. Bu çalışmalarda tanımı, sınırı ve ölçüm teknikleri de yapılan çalışmalara göre farklılık göstermektedir. (9)

Dünyada en sık olarak ateş ölçümü için kullanılan yöntem oral termometre'iledir. Fakat mukozit varlığında nötropenik hastalarda bu yöntem ağırlı bir uygulama olabilir ve timpanik termometreye kıyasla vücut ısısını yüksek gösterebilir. Aynı şekilde timpanik termometre noninvaziv ve kullanışlı olsa da kulak enfeksiyonu veya kulak kiri mevcutsa; ateş yanlış düşük ölçülebilir. (10)

Aksiller termometre yanlış düşük ya da hatalı yüksek ölçümlere neden olabileceği için çoğunlukla bu yolla ölçüm önerilmemektedir. (11) Fakat çocuklarda aksiller ateşin ölçüldüğü bazı çalışmalar da saptanmıştır. Aksiller ateşe 1°C eklenmesinin oral ateş değerine eşdeğer olduğu tespit edilmiştir. (12)

### 2.2. Nötropeni

Nötropeni, periferik kandaki nötrofillerin (bantlar ve segmentli hücreler) sayısının azalması olarak tanımlanır.

Mutlak nötrofil sayısı (MNS) periferik kandaki lökosit sayısının polimorfonükleer lökosit ve bant nötrofillerin yüzdesiyle çarpımı sonucu elde edilen sayıya denilmektedir.  $MNS < 500/mm^3$  olan veya  $500-1000/mm^3$  arasında olup, 24-48 saat içinde  $500/mm^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik olarak kabul edilmektedir. (13)

Mutlak nötrofil sayısının da toplam lökosit sayıları da yaşa göre normal değer aralıkları farklıdır.

MNS alt sınırı ;

• yaşamın ilk haftasında 5000/mm <sup>3</sup>
• 2 hafta-12 ay arasındaki çocuklarda 2000/mm <sup>3</sup>
• 1 yaş üstü çocuklarda 1500/mm <sup>3</sup> olarak kabul edilir

Tablo 1. Nötrofil sayısına göre nötropeni şiddetleri ise ; (14)

• Hafif nötropeni MNS 1000-1500/mm <sup>3</sup>
• Orta şiddetli nötropeni MNS 500-1000/mm <sup>3</sup>
• Ağır nötropeni MNS < 500 mm <sup>3</sup>
• Çok ağır nötropeni MNS<100 mm <sup>3</sup>

MNS< 100/mm<sup>3</sup> saptanan hastalarda özellikle nötropeni süresinin uzamasıyla (7 gün) enfeksiyon riski oldukça yükselmektedir. (15)

### 2.2.1. Akut nötropeni

Gelişimi birkaç gün içerisinde gerçekleşir. Çoğunlukla hızlı nötrofil kullanımı ve/veya uygun olmayan nötrofil yapımının sonucudur. (16)

### 2.2.2. Kronik nötropeni

3 aydan daha uzun sürede gerçekleşir ve hücre yapımının azalması, artmış hücre yıkımı veya nötrofillerin dalakta sekestrasyonu nedeni periferik dolaşımda azalması ile ortaya çıkar.

Bir diğer nötropeni nedeni sınıflaması da edinsel bozukluklara bağlı (ekstrinsik nedenler) veya kalıtsal (intrinsik nedenler) olarak sınıflandırılır.

Nötropeniye eğer monositopeni veya lenfopeni durumu da eşlik ediyorsa tek başına nötropeniye göre daha ağır enfeksiyon gelişimi görülmektedir. En yaygın görülen klinik bulgu ateş, aftöz stomatit ve gingivittir. (17)

Tablo 2. Nötropeni'nin sınıflandırılması

1. Yapımda azalma

A. Konjenital

1. Siyah ırkta görülen nötropeni
2. Herediter
  - a. Ağır konjenital nötropeni (Kostmann Hastalığı)
  - b. Ailevi benign kronik nötropeni
3. Kronik benign nötropeni
4. Retiküler disgenezi
5. Siklik nötropeni
6. Agamaglobülinemi veya disgamaglobülinemi ile birlikte nötropeni
7. Pankreas yetmezliği ile birlikte nötropeni
8. Metabolik hastalık ile birlikte nötropeni
9. Kemik iliği yetmezlikleri
  - a. Fankoni aplastik anemisi
  - b. Ailevi konjenital aplastik anemi
  - c. Diskeratozis konjenita

B. Edinilmiş

1. Akut

- a. Akut geçici nötropeni
- b. Viral enfeksiyonlar (HIV, EBV, Hepatit A ve B, RSV, kızamık, kızamıkçık, su çiçeği)
- c. Bakteriyel enfeksiyon (tifo, paratifo, tüberküloz, brusella)
- d. Riketsial enfeksiyon

2. Kronik

a. Kemik iliği aplazisi

i. idiopatik

ii. Sekonder: ilaçlar, kimyasallar, radyasyon, enfeksiyon, immün reaksiyon, beslenme bozukluğu, vitamin B12, folik asit ve bakır eksikliği

b. Kemik iliği tutulumu, kanser

i. Primer: lösemi

ii. Sekonder: nöroblastom, lenfoma, rabdomyosarkom

2. Erişkin nötrofillerin kemik iliğinden salımında bozukluk (İnefektif miyelopoez)

3. Nötrofillerin damar cidarında birikmesi (Psödonötropeni)

4. Yıkımda artma

A. İmmün

1. İlaça bağlı (epilepsi ilaçları vb.)
  2. Alloimmün/izoimmün
    - a. Anneden geçen antikorlarla
    - b. Tekrarlayan transfüzyonlar
  3. Otoimmün nötropeni
    - a. İdiopatik
    - b. Sekonder (sistemik lupus eritematozis, lenfoma, lösemi, romatoid artrit, HIV enfeksiyonu, enfeksiyöz mononükleoz)
- B. İmmün olmayan
1. Hipersplenizm (dalağın fazla çalışması)

---

Kanser tedavisi sırasında kullanılan kemoterapi ilaçlarıyla ve özellikle pelvis ve vertebraya uygulanan radyoterapi sonrasında görülen nötropeni, hızla yenilenen myeloid hücre öncülerine sitotoksik etkiyle gerçekleşmektedir. Kemoterapi tedavisinden 7-10 gün sonraki süreçte toplam lökosit sayısında tipik bir düşme gözlenir ve 1-2 hafta boyunca düşüklük devam eder. (18)  $MNS < 100/mm^3$  tespit edildiği durumlarda da ciddi ölümcül enfeksiyonlarla karşılaşılır.

Ayrıca konak bağışıklık mekanizmalarının en önemlileri arasında yer alan nötrofillerin azalması enfeksiyon riskini artırıcı bir etkiye sahiptir. Bunun yanında nötropeni derinliği ve süresi de enfeksiyon riski üzerinde etkilidir. Bu hastalarda inflamasyonun azalması nedeniyle çoğunlukla enfeksiyonun tek belirtisi olarak ateş görülebilmektedir. Bu hastalarda görülen enfeksiyonlar oldukça hızlı ve mortalitesi yüksek olabileceğinden febril nötropeni acil enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Ateş tek başına bile enfeksiyon bulgusu olarak kabul edilebilirken nötropenik hastalarda çoğunlukla ilk semptomdur.

## 2.3. Febril nötropeni

### 2.3.1. Febril nötropeni tanımı

Febril nötropeni tanımlaması için dünyada birçok çalışma, birçok rehber bulunmaktadır. Kılavuzlarda febril nötropeni tanımları ve ateş ölçüm değerlerinde ufak da olsa farklılıklar vardır. (19)

Türk Pediatri Klavuzunda febril nötropeni; oral veya aksiller tek sefer  $38,3^{\circ}C$  ve üstü veya bir saat süreyle  $38-38,2^{\circ}C$  arası sıcaklık ölçümüyle, mutlak nötrofil sayısının  $500/mm^3$  altında olan veya  $500-1000/mm^3$  arasında olup 48 saat içinde  $500/mm^3$  altına

düşmesi beklenen hastalar olarak tanımlanmıştır. Biz de çalışmamızda Türk Pediatri Kılavuzu Kriterlerini baz aldık. (20)

Dünyada yaygın kabul edilen Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'ne göre febril nötropeni; nötropeni ( $<500/\text{mm}^3$  veya 48 saatte  $<500/\text{mm}^3$  olması beklenen), bir kez oral yoldan  $\geq 38,3^\circ\text{C}$  veya bir saatten uzun süre  $>38^\circ\text{C}$  ateş saptanması olarak tanımlanmaktadır. (21) (22) (23)

Avrupa Tıbbi Onkoloji derneği (ESMO) 2010 kılavuzuna göre febril nötropeni; oral yoldan ölçülen ateşin bir kez  $>38,5^\circ\text{C}$  veya iki saat içinde ortalama iki kez  $>38^\circ\text{C}$  olması,  $\text{MNS} < 500/\text{mm}^3$  olması veya  $<500/\text{mm}^3$  olmasının beklenmesi (fonksiyonel nötropenili hastalar) diye tanımlanır. (24)

National Comprehensive Conser Network , febril nötropeniye oral yolla alınan ateşin 1 kez  $>38,3^\circ\text{C}$  veya 1 saatlik sürede  $>38^\circ\text{C}$  olması;  $\text{MNS} < 500/\text{mm}^3$  olması veya  $\text{MNS} < 1000/\text{mm}^3$  bulursa da 48 saatte  $<500/\text{mm}^3$  olmasının beklenmesi şeklinde tanımlanmaktadır. (25) (26)

Tablo 3. Kılavuzlarda febrinötropeni kriterleri

	<b>Ateş kriteri</b>	<b>Nötropeni kriteri</b>
Türk Pediatri Kılavuzu	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oral veya aksiller bir kez <math>\geq 38,3^\circ\text{C}</math> veya</li><li>• 1 saatten uzun <math>\geq 38^\circ\text{C} - 38,2^\circ\text{C}</math></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\text{MNS} &lt; 500/\text{mm}^3</math> veya</li><li>• 48 saatte <math>\text{MNS} &lt; 500/\text{mm}^3</math> olması beklenmesi</li></ul>
Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oral veya aksiller <math>\geq 38,3^\circ\text{C}</math> veya</li><li>• 2 saat içinde 2 kez <math>\geq 38^\circ\text{C}</math> ateş</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\text{MNS} &lt; 500/\text{mm}^3</math> veya</li><li>• 48 saatte <math>\text{MNS} &lt; 500/\text{mm}</math> olması beklenmesi</li></ul>
Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oral veya aksiller <math>\geq 38,5^\circ\text{C}</math> veya</li><li>• 1 saatten uzun <math>\geq 38^\circ\text{C}</math></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\text{MNS} &lt; 500/\text{mm}^3</math> veya</li><li>• 48 saatte <math>\text{MNS} &lt; 500/\text{mm}^3</math> olması beklenmesi</li></ul>



Bir de hastalarımızda enfeksiyon nedenli olmayan ateş nedenlerini ayırt etmemiz gerekmektedir. Bunlar ise kan ürünlerinin transfüzyonu, komplikasyonu, kemoteropötik ajanların kullanılması, tümör lizis sendromu, yaygın intravasküler koagülasyon, serebral lezyonlar, graft versus host hastalığı ve ilaç ateşi gibi durumlardır.

Bir diğer önemli konu da; ateş tespit edilmediği halde fokal veya sistemik enfeksiyon bulgu ve belirtilerinin olduğu şiddetli karın ağrısı, ağır mukozit, rektal apse, klinik sepsis, şok gibi durumlarda hasta febril nütropeniymiş gibi yaklaşılmalıdır. (27)

Bu hastalarda klinik bulguların ateş olmadan da ortaya çıkabileceği bilinmelidir.

Tablo 4. Nütropenik ateş sendromu sınıfları

1- Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon; kan kültürü ve/veya diğer tetkiklerde mikrobiyolojik olarak saptanmış enfeksiyon
2- Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon; klinik bulguların saptandığı enfeksiyon (örneğin; pnömoni, mukozit, selülit; mikrobiyolojik etken saptanmış veya saptanmamış olabilir)
3- Nedeni bilinmeyen ateş ;enfeksiyonun klinik bulgusunun görülmediği ve patojenin gösterilemediği nütropenik durum.

### 2.3.2. Febril nütropenin epidemiyolojisi ve etiyolojisi

Kanser tanılı ya da hematolojik maligniteli kemik iliği nakli yapılmış çocukların neredeyse her üç nütropenik döneminden birinde ateş görülmektedir.

Hematolojik maligniteli hastaların %80'inde solid tümör tanılı hastaların %10-50'sinde bir veya birden fazla kemoterapi döneminde nütropeniyle ilgili ateş gelişmektedir. (28)

Mortaliteyle ilişkili komorbiditeler ise sepsis, pnömoni, menenjit ve mantar enfeksiyonları olarak tespit edilmiştir. (29)

### 2.3.3. Febril nütropenide risk sınıflaması

Febril nütropeni tanısı konulduktan sonra hastaya kullanılacak olan antibiyotik tedavisini belirlemek ve hastaneye yatıp yatmayacağını karar vermek, hastada yapılacak risk değerlendirmesi sonucunda olmaktadır. (30) (31)

Hastanın oral tedavi alıp ayakta izlenmesi kararı; hasta eğer düşük risk grubunda ise ya da hastaneye yatırılıp geniş spektrumlu parenteral antibiyotik alması ise hastanın yüksek

risk grubu olarak değerlendirilmesi ile olmaktadır. 2010 yılında yeniden düzenlenen IDSA rehberine göre nötropenik hastada ateş saptandığında öncelikli olarak risk sınıflaması yapılması gerektiği bir kez daha vurgulanmıştır. (32) (33)

IDSA önerileri; yüksek riskli kabul edilip hastaneye yatırılması ve geniş spektrumlu parenteral antibiyotik başlanan hastalar için;

• sitotoksik kemoterapi sonrası MNS<100/mm <sup>3</sup>
• 7 günden uzun süren nötropeni
• Pnömoni
• Yeni başlayan karın ağrısı
• Nörolojik değişiklik gibi eşlik eden komorbid durumların olmasıdır.

Düşük risk kategorisi kabul edilip oral antibiyotik tedavisi başlanması düşünülen hastalar ise (34) (35)

• Eşlik eden komorbiditesi olmayan hastalar ile
• Nötropenisi 7 günden kısa süren hastalardır.

Tablo 5. IDSA rehberine göre tam olarak düşük risk kriterleri ise (36)

-Mutlak PNL >100/mm <sup>3</sup> olması
-Mutlak monosit >100/mm <sup>3</sup>
-PA akciğer grafisinin normal olması
-Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olması
-Nötropeni süresinin <10 günde sonlanmasının beklenmesi
-Kateter giriş yeri enfeksiyonu olmaması
-Kemik iliğinin erken dönemde düzelmesi
-Malign hastalığın remisyonda olması
-Nörolojik veya mental değişiklik olmaması
-Hastalığa ait belirti olmaması
-Karın ağrısı olmaması
-Şok, hipotansiyon, pnömoni veya diğer organ enfeksiyonları, bulantı ve kusma olmaması

IDSA; MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skorlama sistemi kullanımını önerse de MASCC skorlama sisteminde hastanın kronik obstrüktif akciğer hastalığının olması ve 60 yaş altında olması maddeleri yer aldığından bu skorlama sisteminin çocuklarda febril nötropeni atakları risk değerlendirmesinde kullanılması tartışmalıdır. Febril nötropeni atakları risk değerlendirmesi için daha etkin ve daha yaygın skorlama sistemi geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. (37)

Kısaca bahsedecek olursak çok yaygın kullanılan MASCC skorlama sistemi kriterleri de aşağıda belirtilmektedir. (38) (39) (40)

Tablo 6. MASCC skorlama sistemi

• Febril nötropeniye eşlik eden klinik bulgu çok hafif veya yok ise: 5 puan
• Hipotansiyon olmaması (Sistolik kan basıncı>90 mmHg): 4 puan
• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olması: 4 puan
• Solid tümör veya hematolojik malignitelerde daha önce fungal enfeksiyon geçirmemiş: 4 puan
• Parenteral sıvı gereksinimi olmaması veya dehidratasyon bulgularının olmaması: 3 puan
• Febril nötropeni atağına orta derecede klinik bulguların eşlik etmesi: 3 puan
• Hasta ayaktan takip ediliyor: 3 puan
• Hastanın yaşı<60: 2 puan

MASCC skorlama sisteminde maksimum puan 26'dır. 21 puandan fazla olması hastanın düşük risk grubunda olduğunu, 21 puanın altında değer bulunması yüksek risk sınıflamasına girdiğini göstermektedir.

Philips ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı meta-analizde tam 1230 febril nötropeni atağı değerlendirilmiş ve risk sınıflaması için daha güncel veriler elde edilmiştir. (41)

1. MNS>100/mm<sup>3</sup> ise hasta düşük risk kategorisine dahil (42)
2. Takipne, hipoksi (sPO<sub>2</sub><%94), hipotansiyon, akciğer grafisinde infiltrasyonların ortaya çıkması, mental durum değişikliği, ciddi mukozit, kusma veya karın ağrısı, fokal enfeksiyon, hastaneye yatış gerektiren diğer klinik bulgular varsa; hasta

yüksek risk grubuna dahil edilirken, bunlar yoksa düşük risk kabul edilmektedir.  
(43)

3. Hipotansiyon, CRP>90 mg/dL, trombosit sayısının <50.000/mm<sup>3</sup> gibi risk faktörlerinin olmaması veya sadece trombosit sayısının >50.000/mm<sup>3</sup> olması veya son 7 gün içinde kemoterapi almış olması durumunda invaziv bakteriyel enfeksiyon gelişmesi açısından düşük risktedir. (44)
4. Febril nötropeni atağından 24 saat sonra hasta tekrar değerlendirildiğinde; hemoglobin 9 g/dl, hastada titreme ya da şok bulguları yoksa ve trombosit sayısı <50.000 /mm<sup>3</sup> ise hasta düşük risk kabul edilir. (45) (46)

#### 2.3.4. Febril nötropenide etken mikroorganizmalar

Bakteriyel etkenler: Febril nötropeni hastalarında dökümanite edilebilen enfeksiyonlar febril nötropenilerin neredeyse sadece yarısıdır. Kesin enfeksiyon etkeni belirlenebilenler, febril nötropeni ataklarının %32-50'sini oluşturmaktadır. Bakteriyemi ise febril nötropeni hastalarında en fazla görülen enfeksiyondur ve oranı %20-46,5 olarak bildirilmektedir. Bakteriyemi dışında da çoktan aza doğru sıralayacak olursak; ağız-boğaz enfeksiyonları %18,5, deri-yumuşak doku enfeksiyonları %14, solunum yolu enfeksiyonları %11, gastrointestinal sistem enfeksiyonları %6, idrar yolu enfeksiyonları %2 olarak değerlendirilir. (47) (48)

Febril nötropeni hastalarında en sık karşılaştığımız koagülaz (-) stafilokok, E. coli ve Klebsiella pneumonia'dır. Hem bu etkenlerin antibiyotiklerin çoğuna dirençli olması hem de kanserli hastaların immun sistemleri baskılanmış olduğundan enfeksiyonlar febril nötropenili bu hastalarda çok ciddi seyreder. Bu yüzden etkenler zaman kaybetmeden saptanmalı ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. (49)

Nötrofil sayısı <500/mm<sup>3</sup> olması durumunda hastaların %40-70'inde ateş ve enfeksiyon gelişir. Nötrofil sayısı <100/mm<sup>3</sup> olduğunda ise çoğunlukla bakteriyemi olmak üzere ciddi enfeksiyonlar saptanır. (50) (51) (52)

Febril nötropeni hastalarında enfeksiyonların çoğunda bakteriler izole edilir, tablo 7'de bildirilmiştir. (53) (54) (55) (56) (57)

Tablo 7. Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkenleri

<b>Bakteriler</b>	
<b>Sık görülenler:</b> Gram pozitif bakteriler <i>staphylococcus aureus</i> <i>koagülaz negatif stafilokoklar</i> <i>streptokoklar (alfa hemolitik ve grup D)</i>  Gram negatif bakteriler <i>escherichia coli</i> <i>klebsiella spp.</i> <i>pseudomonas aeruginosa</i> <i>enterobacter spp.</i>  Anaerop bakteriler <i>peptostreptokoklar</i> <i>clostridium spp.</i> <i>bacteroides spp.</i>	<b>Seyrek görülenler:</b> <i>corynebacterium spp.</i> <i>bacillus spp.</i> <i>clostridium difficile</i> <i>sterptecoccus bovis</i> <i>aeromonas, plesiomonas</i> <i>salmonella</i> <i>campylobacter</i> <i>capnocytophaga</i> <i>haemophilus influenzae</i> <i>pseudomonas spp.</i> ( <i>P. aeruginosa</i> dışı) <i>listeria monocytogenes</i> <i>acinetobacter spp.</i> <i>stenotrophomonas maltophilia</i> <i>mycobacterium spp.</i>
<b>Virüsler</b>	
<b>RNA virusleri:</b> <i>influenza</i> <i>parainfluenza</i> <i>enterovirüsler</i> <i>kızamık</i> <i>hepatit A</i> <i>respiratuar sinsityal virüs</i>	<b>DNA virusleri:</b> <i>Herpes virus grubu</i> <i>Sitomegalovirus</i> <i>epstein-barr virüs</i> <i>adenovirüs</i> <i>papovavirüs</i> <i>hepatit B</i>
<b>Mantarlar</b> <i>candida spp.</i> <i>c. albicans, c. krusei c. tropicalis, c. glabrata</i> <i>aspergillus spp.</i>	<b>Parazitler</b> <i>toxoplasma gondii</i> <i>strongyloides stercolaris</i>

<i>a. fumigatus, a. flavus</i> <i>cryptococcus neoformans; histoplasma</i> <i>capsulatum</i> <i>alternaria, fusarium, trichosporon</i> <i>pneumocystis carinii</i>	
--	--

Sağlıklı bireylerde enfeksiyon etkeni olmayan veya tespit edildiğinde kontaminan olduğu düşünülen birçok bakteri febril nötropeni hastalarında ciddi bir enfeksiyon etkeni olabilir.

Bakteriyemi enfeksiyonlarının çoğunda koagülaz (-) staph. lar (%25-90), daha az olarak viridans streptokoklar sonra da staph. aureus ve enterokoklar etken olur. Corynebacterium jeikeium da kateter ve kateter ilişkili enfeksiyonlarda izole edilip antibiyotiklere çoklu dirençli olarak karşımıza çıkmaktadır.

Koagülaz (-) staph. lar da kateter ilişkili enfeksiyonlarda ön plandadır. (58) (59) (60) Gram (-) bakterilerden E. Coli, K. Pneumonia, diğer Enterobacteriaceae ailesinden bakteriler etkili olur. (61)

Febril nötropeni hastalarında anaerob bakteriyemi %1'den azdır. Fakat abdominal maligniteli olanlarda oransal olarak enfeksiyonlar %3'e kadar çıkmaktadır.

Bakteriyel enfeksiyonların laboratuvar tanısı oldukça önemli ve hayat kurtarıcıdır. Kan kültürü mutlaka yapılmalıdır; çünkü enfeksiyonların büyük kısmında bakteriyemi saptanmaktadır.

Kan kültürü hastanın kilosuna da dikkate alınarak yapılmalı; eğer kilosuna yeterliyse bir kan kültürü şişesine en az 5 ml kan alınmalıdır. Kan alınması güç, yaşı küçük, genel durumu bozursa daha az kan miktarının yeterli olduğu düşünülmekte ve pediatrik kan kültürü şişeleri kullanılmaktadır. Hastalarda en az 2 (2-3) set kan kültürü örneği alınmalı, bir aerob bir anaerob şişe içerir. Her set için mümkünse 2 ayrı koldan alınmalı, böylelikle kontaminasyonun önüne geçilmelidir. 48-72 saat içinde kan kültürü yenilenmesi ise; etken izole edilemediğinde düşünülmelidir.

Kan kültürü alınacak bölgenin deri antisepsisine çok dikkat edilmeli, hastada yanlış bakteriyemi sonuçlarına sebebiyet verilmemelidir. Bakteriyemi düşünülüyorsa da kateter

lümeninden kan alınmamalıdır. Kateter enfeksiyonu tanısı için ise; hem perifer hem de kateter lümeninden kan alınarak kültür yapılır. (62)

Kateter enfeksiyonları da febril nötropenik hastalarda önemle değerlendirilmesi gereken klinik durumlardır.

Kolonize kateter : klinik bir semptom olmaksızın, kateter ucu, subkutan kateter segmenti veya birleşme yerinin (hub) semikantitatif kültüründe 15 veya kantitatif kültüründe 1000 koloniden fazla bakteri üremesidir.

Çıkış yeri enfeksiyonu: kateter giriş/çıkış yeri ve <2 cm çevresinde duyarlılık, eritem, endurasyon olmasıdır (eşlik eden bakteriyemi olmaksızın).

Klinik kateter çıkış yeri veya tünel enfeksiyonu: tünelli kateterin (örneğin Hickman) ciltaltı yolu boyunca, kateter bölgesinden >2 cm'lik alanda hassasiyet, eritem ve endurasyonun olması (eşlik eden bakteriyemi olmaksızın)

Kateter ile ilişkili an dolaşımı enfeksiyonu: kateteri olan bir hastada en az bir periferik kan kültürü ile saptanmış bakteriyemi, fungemi olmasıdır. Klinik enfeksiyon bulgularının (ateş, titreme, hipotansiyon) olmasıdır. Kateter dışı bir odağın bulunmamasıdır.

Kateter ilişkili enfeksiyonları incelediğimizde de en sık stafilokoklar ve diğer GR+ mikroorganizmalar izole edilir. Koagülaz negatif stafilokok %32-45, stafilokok aureus %22-29, enterokoklar %9-14, GR- bakteriler %21-30 oranlarında saptanmaktadır.

Kan kültürü yanında solunum yolu şikayetleri eşlik ediyorsa balgam kültürü düşünülmelidir. Hastanın balgam kültürü ve BAL örnekleri içinse hastanın klinik durumu ve trombositopeni durumu muhakkak değerlendirilmelidir. Aynı şekilde boğaz kültürü, idrar kültürü, yara kültürü, abselerden örneklemeler; diyaresi varsa da dışkı kültürü alınması gerekmektedir. (63) (64)

### 2.3.5. Febril nötropenik hastalarda tedavi seçimi

Hastalarda tedavi seçiminde hastaların düşük ya da yüksek risk sınıflamasının öneminden daha önce bahsetmiştik. Düşük risk diye tanımladığımız hastalarda amaç hastaların daha kısa süre hastanede kalmalarını sağlamaktır. Bu hastalarda hem oral tedavi kullanımı sağlanmış olacak hem de hastanede kalması önlenerek hastanede gelişebilecek komplikasyonları engellemiş olacağız. (65) (66) (67) Bu hastalarda öncelikli önerilen ilaç ; amoksisilin-klavulonik asit ve siprofloksasin tedavi kombinasyonudur. (68)

Hastalarda penisilin alerjisi varsa NCNN ( National Comprehensive Cancer Network Clinical Practical Guideline ) klavuzuna göre penisilin yerine klindamisin kullanılmasını önermektedir. Oral antibiyotik tedavisi verirken çok dikkat edilmesi gereken konular ise hasta hekim ilişkisinin yürütülebilir olması, hastaların hastaneye ulaşabilecek mesafede olması , hastaların ateş takiplerini muhakkak evde yapabiliyor olmaları gerekmektedir. (69) Hasta eğer düşük risk sınıflamasında değil ise yatarak parenteral ampirik antibiyotik tedavisi alması gerekmektedir.

Tablo 8. Ampirik tedavi gerektiren durumlar.

1. Vital bulgularda kötüleşme (Tansiyon arteriyel, solunum desteği ihtiyacı)
2. Yeni bir enfeksiyon odağı gelişmesi
3. Nötropenin eşlik ettiği klinik bulgularda kötüleşme
4. Tedavi başlangıcında alınan kültürlerde saptanan ajanların tedaviye rağmen devam etmesi
5. Tedavi başlangıcında alınan kültürlerde saptanan ajanların tedaviye dirençli olması ve klinikte düzelme olmaması
6. Tedavi sırasında yeni bir patojen saptanması
7. Yeni ateş ataklarının oluşması
8. 5 günden uzun süren nedeni bilinmeyen ateş
9. Ampirik tedavi çizelgesindeki antibiyotiklere karşı yan etki görülmesi
10. Nadir mikroorganizmaların neden olduğu epidemiy (legionella pneumophila)

Ampirik antibiyotik seçimi için monoterapi ya da kombine seçenekleri konusunda oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. Hastalarda lokal bakteri izolasyonu ve direnç paterni parenteral tedavi seçiminde en önemli noktadır. Bu hastalarda imipenem, meropenem, sefepim ve seftazidim ampirik tedavide ilk seçilecek ilaçlardır. Yahav D ve arkadaşlarının 2007 de Lancet Infect. Dis. 'de yayınlanan metanalizinde sefepim 'in etkinlik ve güvenilirliği incelenmiş ve sefepimin monoterapide tercih edilmesinin oldukça etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur. (70) 2009 NCCN kılavuzunda da yine ampirik monoterapide



kullanılması tavsiye edilen piperasilin-tazobactam tedavisinin diğerlerine bir üstünlüğü tespit edilememiştir. (71)

Febril Nötropenik Hastalarda Ampirik Antibiyotik tedavisi;

IDSA 2002 kılavuzu (72) (73) (74) (75)

<b>Monoterapi</b>
İmipenem/cilastatin
Meropenem
Sefepim
Seftazidim
<b>Kombinasyon tedavisi</b>
Aminoglikozid + antipsodomonal penisilin
Aminoglikozid + sefepim, seftazidim veya karbapenem
Vankomisin +aminoglikozid olsun veya olmasın sefepim, seftazidim veya karbapenem

IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği NCCN 2009 kılavuzu (76)

<b>Monoterapi</b>
-İmipenem/cilastatin
-Meropenem
-Piperasilin/Tazobaktam
-Sefepim
-Seftazidim
<b>Kombinasyon tedavisi</b>
-Aminoglikozid + beta laktamaz inh. olsun veya olmasın bir antipsödomonal penisilin
-Aminoglikozid + sefepim veya seftazidim
-Siprofloksasin + antipsödomonal penisilin, Vankomisin (seçilmiş hastalarda)
-Monoterapi veya kombinasyon tedavisi

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

Kombine tedavi gerektiren durumlar ise; yüksek riskli bakteriyemiler ile uzun süre nütropeni olan hastalardır. (77) Bu hastalarda aminoglikozid ile betalaktam kombinasyonları da önerilmektedir.

Glikopeptid kombinasyonları penisilin ve sefalosporinlere dirençli pnömokok, ciddi katater enfeksiyonu varlığında, metisilin dirençli staf aureus varlığında, kültürde veya duyarlılık testinde son identifikasyon öncesi GR + bakteri varlığı, hipotansiyon veya kardiyovasküler dengenin bozulması durumunda tedaviye glikopeptid eklenebilir. (77) (78) (79)

Tedavi modifikasyonu için değerlendirme ise başlangıçtaki ampirik tedaviden 72 saat sonra yapılmalıdır. Eğer bu saat içinde veya sonrasında herhangi bir üreme olması durumunda, tedavi ona göre modifiye edilir. (80)

İlk 72 saatte hastanın ateşi düşmüşse; etkenin izole edilemediği, ancak hastanın ateşinin düşüp, genel durumunda düzelme saptanan ve nütropeni düzelme yolunda olan, diğer bir deyişle düşük risk kategorisine geçen hastalarda parenteral antibiyotikler kesilerek yerine oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit tedavisine başlanabilir. (81)

Pediyatrik yaş grubunda bu iki antibiyotik yerine bir üçüncü kuşak sefalosporin olan sefiksim kullanılabilir. Bu dönemde hasta hastaneden taburcu da edilebilir. Ancak bu hastaların kolayca hastaneye ulaşabilecek durumda olmalarına dikkat edilmelidir. Eğer ateşsiz olan hasta hala yüksek risk grubunun özelliklerini taşıyorsa genel durumunun iyi olması halinde bu hastalarda toplam yedi, on gün olacak şekilde başlangıçtaki parenteral tedavi sürdürülür. Genel durumu bozuk olan hastalarda ise parenteral tedavinin süresi hasta nütropeniden çıkıncaya kadar ( $>500/\text{mm}^3$ ) uzatılır. (82) (83)

İlk 72 saatin sonunda ateşi süren ve ateşe neden olabilecek olası bir enfeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumun iyi olması halinde aynı tedavi yedinci güne kadar devam ettirilir. Bu dönemde hasta olası enfeksiyon etkenlerini saptamak açısından yeniden değerlendirilmelidir. Genel durumunda bozulma saptanan hastalarda üç-beşinci günde başlangıçtaki ampirik tedavide değişiklik yapılması planlanmalıdır. Bu değişiklik aminoglikozid almayan hastalarda tedaviye bu antibiyotiğin eklenmesi, eğer başlangıçta bir sefalosporin kullanıldıysa bunun yerine bir karbapenem türevi verilmesi şeklinde de olabilir. Başlangıç tedavisinde ampirik glikopeptid başlanmış ve kültürlerinde gram pozitif bakteri üretilmemiş hastalarda, glikopeptidler bu aşamada kesilmelidir. Öte yandan 72.

saatin sonunda gram pozitif bir etken saptanmadan, sadece ateşin devam etmesi gerekçesiyle, tedaviye ampirik glikopeptid antibiyotik ilavesinin yapılan kontrollü klinik çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir. (84; 85)

#### 2.3.6. Febril nötropeni mortalite ve morbiditesi

Febril nötropeni hayatı tehdit eden onkolojik acil bir durumdur. Farklı çalışma verilerinde oranlar değişmekle beraber solid tümörlerde %5 (düşük riskli hastalarda %1) ve bazı hematolojik malignitelerde %11 e kadar oranlarda ölümlerle sonuçlanmaktadır. (86) (87) Aynı zamanda hastalar özellikle ağır nötropenikse hızlı şekilde hipotansiyon gelişebilir, hipotansiyona bağlı organ hasarlarına ya da ciddi sistemik inflamatuvar durum neticesinde end organ hasarlarına yol açabilir.

Ciddi enfeksiyon gelişimi durumunda kemoterapi dozlarının azaltılması tedavi etkinliğini değiştirmekte aynı zamanda mevcut kanser tedavisinde gecikmelere yol açabilmektedir. (88) (89) (90)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisine Kasım 2019-Nisan 2020 tarihleri arasında başvuran ve febril nötropeni kriterlerini sağlayan “lösemi dışı çocukluk çağı kanserleri” tanılı 18 yaş altındaki hastalar arasından seçilmiş 60 febril nötropeni atağı ileriye doğru incelenecektir.

#### 3.1. Hastaların çalışmaya dâhil edilme ve edilmeme kriterleri

Çalışma hastaları, yaşları 0-18 yaş arasında olan, lösemi dışı çocukluk çağı kanser tanısını almış ve tedavilerini merkezimizde devam ettiren hastalar arasından seçilmiştir. Seçilen hastaların bir kısmı hastanemizde yatarken febril nötropeni atağı geçirmiş, bir kısmı ise ev ortamında febril nötropeni atağı geçirdiği şüphesiyle hastanemize başvurmuş kişilerdir.

Tablo 9. Hastaların çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

1. Aksiller ölçümü tek ölçümde 38,2°C veya 1 saatlik tekrarlayan ölçümlerde 38°C üzerinde ateş bulgusunun olması.
2. Mutlak nötrofil sayısı (MNS) başvuru anında < 500/mm <sup>3</sup> olan ya da 48 saat içerisinde <500/mm <sup>3</sup> olması beklenen hastalar.
3. 8 yaş altındaki hastaların sadece ailelerinden, 8 yaş üzeri hastaların ise hem kendilerinden hem de ailelerinden aydınlatılmış onam belgelerini okuyup onay vermeleri istenecektir.

Tablo 10. Hastaların çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri:

1. Ateşi > 38,2°C veya 1 saat içinde art arda ölçümlerde > 38°C olup başvuru anında veya 48 saat içinde MNS <500/mm <sup>3</sup> olma kriterini karşılamayanlar çalışma dışı bırakıldı.
2. MNS <500 /mm <sup>3</sup> veya 48 saat içinde MNS <500 /mm <sup>3</sup> olmakla beraber aksiller ateşi 38°C veya 1 saatlik tekrarlayan ölçümlerde 37,5°C üstü ateş kriterini karşılamayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.
3. Aydınlatılmış onam belgesine onay vermeyen ya da kişisel bilgilerini paylaşmak istemeyen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.
4. (Aydınlatılmış onam belgeleri için bkz. Ek 4 )

MNS kriterini karşılamayan 11 hasta, ateş kriterini sağlamayan 8 hasta ve kişisel bilgilerini paylaşmak istemeyen 1 hasta veya yakını çalışmaya dâhil edilmedi.

### 3.2. Hastaların değerlendirilmesi, takibi ve verilerinin toplanması

Hastalar ister evden gelsin ister hastanede yatmakta olsun, çalışmaya dâhil edilme kriterleri karşıladığında yürütücü doktor tarafından çalışmaya alındı.

Çalışmaya dâhil edilen hastalar febril nötropeni atağı onkolojik acil olduğundan yürütücü doktor tarafından öyküsü alınıp, fizik muayenesi yapılıp kan tetkikleri alındı. Hastanın laboratuvar sonuçları beklenmeden hızlıca ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Ek bulgusu olmayan, stabil durumdaki hastalarda ampirik monoterapi olarak sefepim 3x50 mg/kg/doz ile tedaviye başlandı. Genel durumu stabil olmayan hastalarda ampirik kombine antibiyotik tedavisi sefepim + flukonazol, sefepim + klaritromisin ya da glikopeptid antibiyotik tedavisi eklenmesi şeklinde modifiye edildi.

Hastanın öyküsü alındıktan sonra fizik muayenesi yapıldı. Gerekli tetkiklerin sonuçları alınıp ampirik tedavileri başlandıktan sonra çalışmaya dâhil edilen hastaların bilgileri hasta ve yakınlarından alınarak yürütücü doktor tarafından oluşturulan veri toplama formuna kaydedildi. (Ek 2: veri toplama formu)

Veri toplama formuna, hastanın adı, soyadı, atak tarihi, hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın tanısı, hastalık evresi, hastalığın durumu (aktif, relaps ya da remisyon), malignitenin veya kemik iliği tutulumunun olup olmadığı, radyoterapi alıp almadığı, hangi tip kemoterapi aldığı, kemoterapiyi hangi evrede iken aldığı, son kemoterapiden sonra geçen süre varsa kateteri olduğu işlendi.

Veri toplama formunun aile bilgilerine ayrılan bölümünde ise; anne babanın eğitim düzeyleri, ailenin aylık ortalama geliri, ailede çalışan kişi sayısı gibi bilgilere yer verildi. Ev ortamında atak geçirerek hastanemize başvuran hastalarda hastanın atak geçirdiği saat ile hastaneye ulaştığı saat arasında geçen süre kayıt altına alındı.

Fizik inceleme bulguları başlığı altında ateş, nabız, sistolik ve diyastolik basınç değerleri, solunum sayıları işlendi. Enfeksiyon odakları, biyokimyasal parametreler, hemogram sonuçları ayrıntılı bir şekilde kayıt altına alındı. Görüntüleme yöntemleri ve kültür gibi tetkikler yapılmışsa bu tetkiklerin sonuçları takip edilip veri toplama formuna işlendi.

Hastalar günlük vizitlerde yürütücü doktor tarafından ziyaret edildi. Hastaların öyküsü alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların vital bulgularındaki değişiklikler, biyokimyasal tetkik ve kültür sonuçları, varsa eritrosit ve trombosit süspansiyonu nakli ihtiyaçları ve antibiyotik değişiklikleri takip formuna her gün düzenli olarak işlendi.

Hastanın ateşinin yüksek olduğu günlerin sayısı, nötropeniden çıkış süresi, hastanede yatış süresi kayıt altına alındı.

### 3.3. Tetkiklerin alınması ve işlenmesi

Biyokimyasal incelemeler: Febril nötropeni tanısı konulan hastanın biyokimyasal incelemeleri yapıldı. Uygun sterilizasyon sağlandıktan sonra periferik venden ya da varsa kateterinden alınan kanda hemogram, biyokimya tetkikleri yapıldı, tam idrar ve tüm kültür testleri için örnekler alındı. Hemogram, biyokimya ve tam idrar tahlili otomatize sistemler ile işlenip sonuçlandırıldı.

Mikrobiyolojik değerlendirmeler: yaşı küçük ya da genel durumu düşük hastalardan alınan örnekler pediatrik kan kültür şişeleriyle, genel durumu iyi ve ağırlığı uygun hastalarımızdan alınan örnekler ise yetişkin Bactec kültür şişeleriyle alındı. Örnek alınmadan önce hastanın cildi antiseptik solüsyonlarla silindi. Önce batikonla silinip ardından alkollü durulama yapıldıktan sonra steril bir şekilde örnekler alındı.

Kateteri olan hastalarda hem kataterden hem de eş zamanlı olarak perifer damardan kan kültürü alındı. Aerob ve anaerob kan kültürü için 3-5 cc kan alınarak Bactec kan kültürlerine ekim yapıldı. Kateterin çıkarıldığı durumlarda ise perifer damardan eş zamanlı kan örneği alındı, ayrıca kateter ucu da kültür ekimi için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Kateterin çıkarılmadığı durumlarda iki farklı damardan eş zamanlı alınmış kan örnekleri kan kültürü şişelerine ekilerek kültürü yapıldı ve değerlendirildi.

Mikrobiyoloji çalışmalarında kan kültürü için laboratuvara gönderilen örnekler 5-7 gün otomatize kan kültürü sisteminde inkübe edildi. Bu süreçte üreme olmayan örnekler “üreme olmadı” diye raporlandı. Pozitif sinyal veren şişelerden alınan örnekler üzerinde bakteri tanımlanması için GR boyama ve subkültür yapıldı. GR boyama raporuna göre GR + kok, GR + basil, GR – kok, GR - basil ayrımı yapıldı. Kültür için koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve eozin metilen blue (EMB) agara ekim yapıldı. 24-48 saat inkübe edildikten sonra üreyen bakteri otomatize sistem ile tanımlandı ve antibiyogramı yapıldı.

Kateterin çıkarıldığı durumlarda, kateter ucu steril koşullarda laboratuvara gönderildi. Kateter ucu semikantitatif koloni sayımı için kanlı agara yerleştirildi. Kateter içinden 1 ml serum fizyolojik geçirilerek çikolatamsı agar ve EMB agara ekim yapıldı. 15 ve üstü sayıdaki koloniler anlamlı olarak kabul edildi. Otomatize sistemlerle identifikasyon ve antibiyogram yapıldı.

Çocuk hastalarımızda orta akım verebilenlerde perine bölgesi temizlendikten sonra steril idrar kabına tam idrar tahlili ve idrar kültürü alındı. Örnek veremeyen küçük çocuklarda ya da 1 yaş altı çocuklarda kateter ile steril bir şekilde idrar örneği alındı.

İdrar örnekleri önce tam idrar tahlili şeklinde otomatize sistemlerle analiz edildi.

Mikrobiyolojik inceleme için GR boyama ve kültür yapıldı. Kültür için örnekler koloni sayma yöntemi ile koyun kanlı agar ve EMB agara ekildi. 16-24 saat etüvde 37°C ısıda inkübe edildi. Üreyen bakterilerin koloni sayımı yapıldı (cfu/ml). Otomatize sistemler ile bakteri identifikasyonu ve antibiyogramı yapıldı. (91) (92)

Hastalardan gerekli durumlarda mikrobiyolojik inceleme için BOS veya diğer vücut sıvısı (plevral sıvı, periton sıvısı gibi) örnekleri steril bir şekilde alınıp laboratuvara gönderildi. Örneklerin hücre sayımı ve GR boyama için mikroskopik incelemesi yapıldı. Örnekler kan kültürüne benzer şekilde Bactec şişelerine ekim yapıldı. Ayrıca üçlü katı besiyerine ve gerekli olduğu durumlarda anaerobik kültüre de ekim yapıldı. Sonuçlar aynı şekilde otomatize sistemlerle değerlendirildi. Gerekli durumlarda BOS viral paneli istendi. (93)

Yarası olan hastalarımızdan yine uygun koşullarda yara örneği alınıp GR boyama ve kültür için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Aynı şekilde ekimleri yapıldı; GR boyama yapılarak sonuçlar, lökosit ve bakteri varlığı açısından değerlendirildi. Ekimleri yapıldı ve otomatize sistemlerle değerlendirildi.

Hastamızda eğer solunum yolu şikâyetleri belirginse ve gerekli endikasyonlarda (solunum yetmezliği bulguları, O2 saturasyon düşüklüğü, takipne, O2 ile toparlamayan saturasyonlar olduğunda) akciğer filmi çekilmesi, takiplerde kötüleşme tespit edilirse tekrar değerlendirilerek gerekli hallerde ileri görüntüleme yöntemleri (ac grafisi, usg, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans vs) kullanılması planlandı. (94) (95) (96)

### 3.4. Araştırma verilerinin dzenlenmesi ve istatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS programı sürüm 20.0 (Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyum analizi Kolmogrov–Smirnov testi ile yapıldı, testin p değerinin 0,05'in üzerinde olması normal dağılıma uygunluk olarak değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler sunulurken normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için ortanca değer ve minimum-maksimum değerler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Kikare testinden yararlandı. İki grup bağımsız değişkenin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann Whitney-U testi kullanıldı. İki'den fazla bağımsız grup içeren değişkenlerin karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Önemlilik testlerinde, p değerinin 0,05 in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

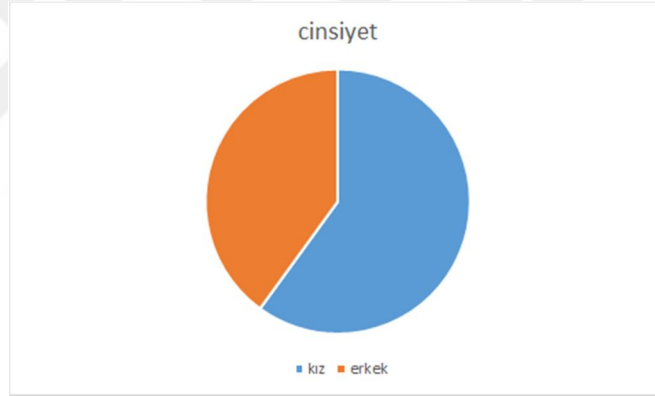
### 4.1. Tanımlayıcı özellikler

Febril nötropeni atağını incelediğimiz hasta sayısı 30 idi. Hastalarımızın 16'sı (%53.3) kız , 14'ü (%46,7) erkekti. Hastalarımızın en küçüğü 16 ay, en büyüğü 208 aylık idi. Katılımcıların ortalama yaşları 69 ay ( $\pm 55,57$ ) medyan yaşları 45 ay idi.

Tablo 11. Katılımcıların yaş özellikleri

Özellik	Ortalama (SS)	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş (ay)	69 ( $\pm 55,57$ )	45	16	208

Çalışmaya dâhil edilen 60 atağın ise; 36'sı (%60) ı kız cinsiyette, 24'ü (%40'ı) erkek cinsiyetteydi.



Şekil 3. Atakların Cinsiyete göre dağılımı

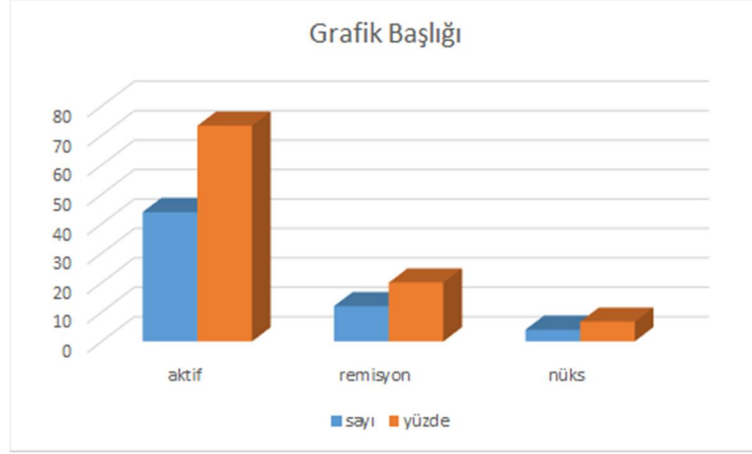
Febril nötropeni ataklarındaki en sık tanılar; nöroblastom (%31,7), non-Hodgkin lenfoma (%21,7 ), Wilms tümörü (%16,7) ve osteosarkom (%6,7) idi.

Tablo 12. Ataklarda saptanan tanuların sayı ve yüzde dağılımı

	<b>Atak Sayısı</b>	<b>Yüzde</b>
Noroblastom	19	31,7
Non-Hodgkin lenfoma	13	21,7
Wilms tümörü	10	16,7
Osteosarkom	4	6,7
Santral sinir sistemi tümörleri	3	5
Ewing sarkom	3	5
Rabdomyosarkom	3	5
Germ hücreli tümör	3	5
Adrenokortikal tümör	2	3,3
Toplam	60	100,0

Atakların hastalık durumlarına baktığımızda; 44'ünün (%73,3) hastalığın aktif döneminde, 12'sinin hastalığın remisyona girdiği ve hala kemoterapi aldığı (%20) ve 4'ünün (%6,7 si) de nüks döneminde meydana geldiği saptandı.

Ayrıca hastaların 42'sinde (%70) kansere bağlı kemik iliği tutulumu yok iken 18'inde (%30) kemik iliği tutulumu vardı.

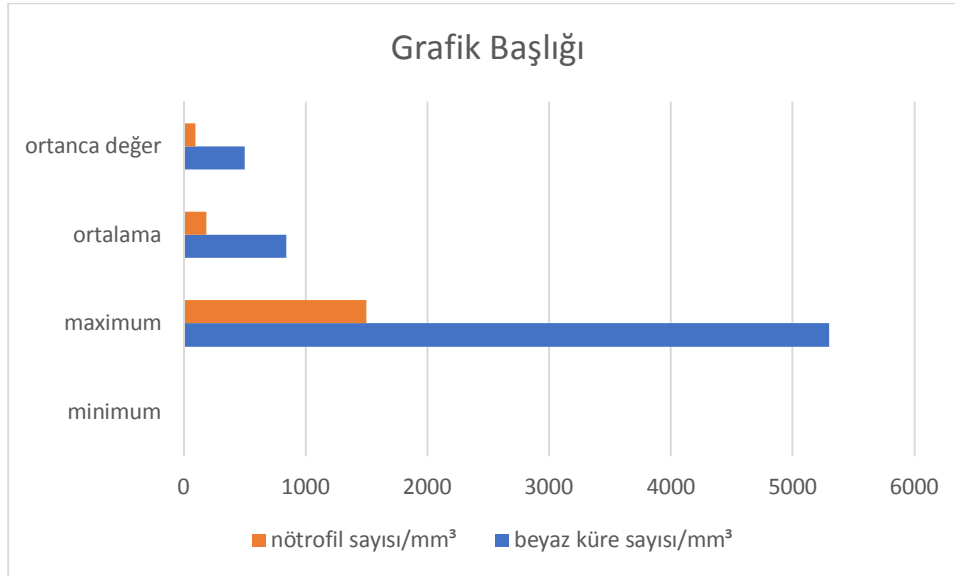


Şekil 4. Atakların hastalık durumuna göre dağılımı

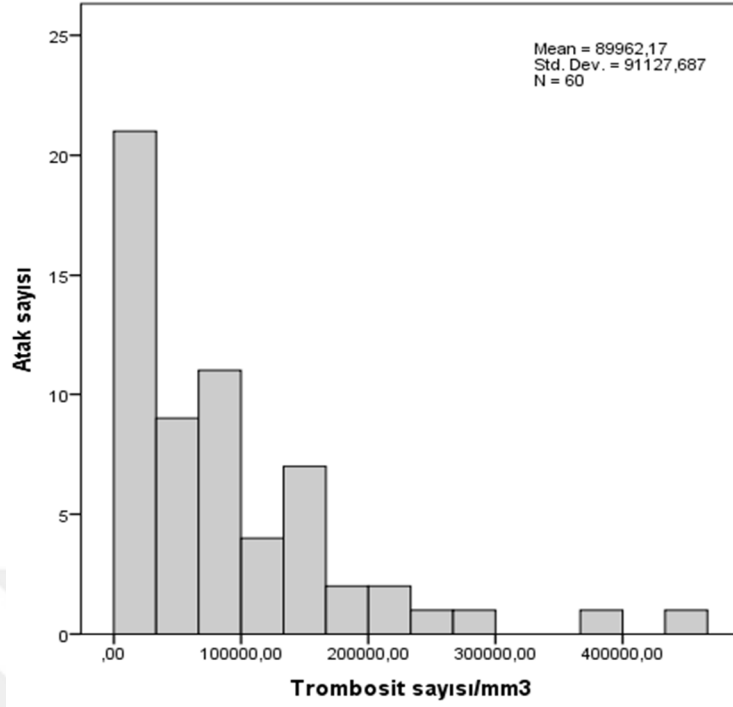
Hastaların atak başlangıcında ateşleri en düşük 38 °C en yüksek 39,1 °C idi. Ortanca ateş değeri 38,2 °C idi.

Atak geçiren hastaların hastanede yatış süreleri en düşük 2, en yüksek 22 gün ortalama 6 gün olarak tespit edildi.

Beyaz küre sayıları en düşük 0, en yüksek 5300/mm<sup>3</sup>, ortalama 500/mm<sup>3</sup>, ortanca 841/mm<sup>3</sup> idi. Nötrofil sayıları da en düşük 0, en yüksek 1500/mm<sup>3</sup>, ortalama 97/mm<sup>3</sup>, ortanca değeri 97/mm<sup>3</sup> idi. Trombosit sayıları en düşük 4000/mm<sup>3</sup>, en yüksek 439000/mm<sup>3</sup>, ortalama 64500/mm<sup>3</sup>, ortanca değeri 64500/mm<sup>3</sup> idi.



Şekil 3. Beyaz küre ve nötrofil sayı dağılımları



Şekil 4. Atak başlangıcında saptanan kan trombosit değerlerinin dağılımı

60 febril atak sırasında alınan tüm numunelerde atakların 8'inde (%13.3) üreme saptandı. Bu atakların 3'ünde (%5) birden fazla üreme tespit edildi. 6'unda (%10) bakteriyemi saptandı. 7 atakta sadece idrar kültüründe üreme saptanırken, 3 atakta sadece kan kültüründe üreme, 3 atakta idrar ve kan kültürü bir atakta da kan ve kateter kültüründe üreme saptandı. Kan kültürü üremelerinde GR + bakteri üremesi %50 oranında tespit edilirken, %50 oranında GR – saptandı. İdrar kültürlerinde ise sadece idrar kültürleri içinde %80 oranında GR – , %10 oranında GR +, %10 oranında da maya üremesi tespit edildi. Kateter kültüründe sadece 1 üreme tespit edildi. O da eş zamanlı alınan perifer kan kültüründe de üreyen GR + staf haemoliticus idi.

Tablo 13. FN ataklarında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar sayı ve oranları

<b>Kan kültüründe üreyenler</b>	<b>Kan kültürleri içindeki oranları</b>	<b>Kateter kültüründe de üreyen</b>	<b>Üreme sayısı (n=10)</b>
<i>Staf. Aureus</i>	%16.6		1
<i>Staf. Haemilitus</i>	%16.6	<i>Staf. Haemaliticus</i>	1
<i>Staf. Mitis</i>	%16.6		1
<i>Pantoea</i>	%16.6		1
<i>Acinetobacter b.</i>	%16.6		1
<i>E. coli</i>	%16.6		1

Tablo 14. FN ataklarında idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar sayı ve oranları

<b>İdrar kültürü</b>	<b>İdrar kültürleri içindeki oranları</b>	<b>Tüm üremeler içindeki oran</b>	<b>Üreme sayısı (n=10)</b>
<i>E. coli</i>	%40	%19	4
<i>Klebsiella pneumonia</i>	%20	%9,6	2
<i>Pseudomonas auriginosa</i>	%20	%9,6	2
<i>E. faecium</i>	%10	%4,8	1
<i>Candida galabrata</i>	%10	%4,8	1

Tedavi ile sağkalım değerlendirildiğinde; 60 febril nötrojeni atağının 3'ü (%5) ölüm ile sonuçlandı.

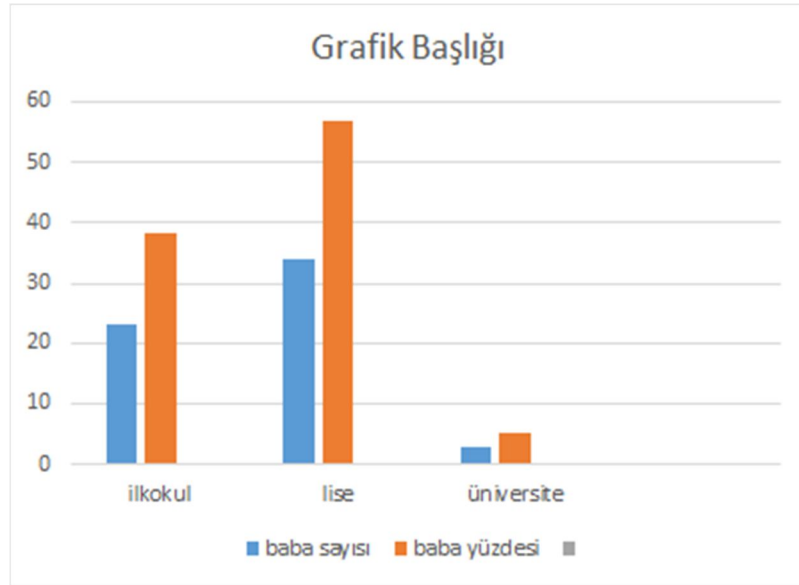
Ailelerin aylık gelirleri incelendiğinde 2000-4000 TL arasında 22 hasta (%36,7), 4000-6000 TL arasında 21 hasta (%35), 6000 TL ve üstü 10 (%30) hasta bulunduğu saptandı. 7'sinin (%11,7) aylık geliri aileler tarafından bilinmeyen ya da belirsiz olarak raporlandı.



Şekil 5. Ailelerin aylık gelirlerine göre dağılımları

Ailelerin sosyokültürel olarak değerlendirdiğimizde okula giden kardeş sayıları: hiç gitmeyen 25 (%41,7), bir okula giden kardeş sayısı olanların sayısı 19 (%31,7), birden fazla okula giden kardeş sayısı 16 (%26) idi.

Anne eğitim düzeylerine baktığımızda 23'ünün (%38,3) ilkokul, 26'sının (%43,3) lise, 11'inin (%18,3) üniversite mezunu olduğunu saptadık. Babaların ise 23'ünün (%38,3) ilkokul, 34'ünün (%56,7) lise, 3'ünün (%5) üniversite mezunu olduğunu saptadık.



Şekil 6. Anne ve babaların eğitim düzeyine göre dağılımı

Febril nütropeni onkolojik acil olduğundan hastaların evinde ateşi tespit edip hastanemize başvuru yapma süreleri ile annelerin ve babaların eğitim düzeyleri ilişkisi incelendi.

Hastaların 46'sının (%76,7) febril nütropeni atağı ev ortamında meydana gelmişti. 14 (%23,3) atak ise hastane ortamında tespit edilip çalışmaya dâhil edildi.

#### 4.2.Karşılaştırmalı analizler

Febril atakların %76,7'sinin (46 atak) kemoterapi uygulamasından sonraki ilk 7 gün içinde meydana geldiği saptandı. En fazla atak görülen günler, kemoterapi uygulamasından sonraki 5. (%16,7), 6. (%16,7), 3. (%11,7) ve 7. (%10,0) günlerdi.

Hastaların başvurudaki ateş düzeyine göre hastanede yatış süresi, nütropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre değerlendirildi. (Tablo1 5). İstatistiksel analizde, ateşi 38,4 °C'den (75 persentil) yüksek hastaların ateşinin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin, ateşi  $\leq 38,4^{\circ}\text{C}$  olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ). Hastaların ateş düzeyi ile hastanede yatış süresi ve nütropeniden çıkış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla;  $p = 0,704$ ,  $p = 0,166$ ).

Tablo 15. Hastaların başvurudaki ateş düzeylerine göre hastanede yatış süresi, nütropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması.

	38,4 °C ve altında ateş (n=45)		38,4 °C üzerinde ateş (n=14)		p değeri* Test değeri
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Hastanede yatış süresi (gün)	7,36 ( $\pm 3,68$ )	6,5	7,39 ( $\pm 4,05$ )	6,0	0,780 300,5
Nütropeniden çıkış süresi (gün)	6,60 ( $\pm 5,88$ )	5,0	6,28 ( $\pm 3,10$ )	6,5	0,199 243,5
Ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre (gün)	1,52 ( $\pm 0,63$ )	1,0	2,11 ( $\pm 0,90$ )	2,0	<b>0,030</b> 211,5

\*Mann Whitney U testi

Hastaların başvuru sırasındaki ateş ölçümleri, hemoglobin değeri, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı ve trombosit sayısı, kanserin kemik iliği tutulumuna göre karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizde, kemik iliği tutulumu olan hastalar ile diğer hastalar arasında; ateş ölçümü hemoglobin değeri, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı ve trombosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 16. Hastaların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulgularının kemik iliği tutulumuna göre karşılaştırılması.

	Kemik iliği tutulumu var (n=18)		Kemik iliği tutulumu yok (n=42)		p değeri Test değeri
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Ateş(°C)	38,24 (±0,35)	38,1	38,25 (±0,33)	38,1	0,901* U=370,5
Hemoglobin (g/dL)	8,85 (±1,56)	8,75	8,89 (±0,35)	8,90	0,947** t=-0,067
Beyaz küre(/mm <sup>3</sup> )	589,44 (±636,74)	400,0	950,02 (±1141,45)	554,50	0,142* U=287,0
Nötrofil sayısı(/mm <sup>3</sup> )	196,44 (±269,43)	97,0	179,31 (±298,22)	80,0	0,935* 373,0
Trombosit sayısı(/mm <sup>3</sup> )	58577,78 (±44309,17)	45800,0	103412,61 (±102558,35)	71100,0	0,226* U=303,0

\* Mann Whitney U testi \*\* Student t testi

Hastaların başvuru sırasındaki ateş değerleri, hemoglobin değerleri, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı ve trombosit sayısı tedavi modifikasyonu ihtiyacına göre karşılaştırıldı (Tablo 16). İstatistiksel analizde, başvuru sırasında ateşi daha yüksek olan ve beyaz küre sayısı düşük hastaların ilerleyen süreçte tedavilerinde değişiklik yapma ihtiyacının diğer hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla; p=0,01 ve p=0,001). Başvuru sırasındaki hemoglobin değeri, nötrofil sayısı ve trombosit sayısı ile tedavi modifikasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla; p=0,136, p=0,148 ve p=0,358).



Tablo 17.Hastaların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulgularının tedavi modifikasyonu yapılması durumuna göre karşılaştırılması.

	Tedavi modifikasyonu yapılan (n=28)		Tedavi modifikasyonu yapılmayan (n=32)		p değeri* Test değeri
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Ateş(°C)	38,35 (±0,32)	38,30	38,17 (±0,33)	38,0	<b>0,010</b> U=278,0
Hemoglobin (g/dL)	8,57 (±1,37)	8,68	9,14 (±2,67)	8,97	0,136 U=347,5
Beyaz küre (/mm <sup>3</sup> )	444,68 (±454,89)	279,0	1189,38 (±1245,39)	657,0	<b>0,001</b> U=218,0
Nötrofil (/mm <sup>3</sup> )	170,71 (±323,46)	7,0	196,47 (±257,11)	100,0	0,148 U=352,0
Trombosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	70447,5 (±61113,22)	50800,0	107037,5 (±109119,29)	79500,0	0,358 U=386,0

\* Mann Whitney U testi

Hastaların eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu alma durumu değerlendirilip sonuçlar tablo 17’de sunuldu. Eritrosit transfüzyonu alan hastalara trombosit süspansiyonu verilmesi olasılığının eritrosit transfüzyonu almayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı (p<0,001).

Tablo 18.Hastaların eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonu alma durumuna göre karşılaştırılması.

	<b>Trombosit süspansiyonu verilme durumu</b>		<b>p değeri Test değeri</b>
	<b>Evet (sayı, yüzde)</b>	<b>Hayır (sayı, yüzde)</b>	
Eritrosit süspansiyonu alan	44 (97,8)	1 (3,0)	<b>&lt;0,001*</b>
Eritrosit süspansiyonu almayan	7 (53,8)	6 (46,2)	15,580

\*Pearson Kikare testi

Hastaların başvuru sırasındaki hemoglobin değerleri WHO' nun çocukluk yaş gruplarına göre hafif, orta, ağır anemi değerlerine göre gruplandırıldı. (97) Anemi sınıfına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre karşılaştırıldı (tablo19). İstatistik analizde, hemoglobin düzeyi normal veya hafif anemisi bulunan olan hastalarda hastanede yatış süresinin diğer hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Bunun yanında, anemi durumu ile nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,407$  ve  $p=0,153$ ).

Hastaların başvuru sırasındaki beyaz küre sayısına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre karşılaştırıldı (tablo 8). İstatistiksel analizde, gruba ait ölçümlerin 75. persentil değeri olan  $1175/mm^3$  değerine göre karşılaştırıldığında, beyaz küre sayısı yüksek hastaların ateşinin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin diğer hastalara göre daha kısa olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Beyaz küre sayısı ile hastanede yatış süresi ve nötropeniden çıkış süresi arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,103$  ve  $p=0,720$ ).

Tablo 19. Hastaların başvurudaki anemi durumlarına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması.

	Normal-hafif anemi (n=18)		Orta-ağır anemi (n=41)		p değeri* Test değeri
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Hastanede yatış süresi (gün)	5,61 (±1,94)	6,0	8,27 (±4,10)	7,0	<b>0,019</b> U=228,5
Nötropeniden çıkış süresi (gün)	5,50 (±2,36)	5,0	7,10 (±5,97)	6,0	0,319 U=309,0
Ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre (gün)	1,50 (±0,71)	1,0	1,78 (±0,78)	2,0	0,169 U=293,0

\* Mann Whitney U testi

Tablo 20. Hastaların başvuru sırasındaki beyaz küre sayısına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması

	Beyaz küre sayısı düşük-orta (n=45)		Beyaz küre sayısı yüksek (n=14)		p değeri* Test değeri
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Hastanede yatış süresi (gün)	7,71 (±3,29)	7,0	6,64 (±3,29)	5,0	0,103 324,5
Nötropeniden çıkış süresi (gün)	7,11 (±5,65)	6,0	5,00 (±2,54)	5,0	0,720 251,5
Ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre (gün)	1,82 (±0,81)	2,0	1,28 (±0,47)	1,0	<b>0,019</b> 195,0

\* Mann Whitney U testi

Çalışma grubundan elde edilen nötrofil ve trombosit değerleri çeyrekliklere (quartile) göre ayrılıp, 1. çeyreklikte yer alan değerler düşük, çeyrekler açıklığında (Inter quartile range- IQR) yer alan değerler orta, 4. çeyreklikte yer alan değerler yüksek olarak belirtildi.

Hastaların başvuru sırasındaki trombosit sayısına göre hastanede yatış süresi, nütropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre karşılaştırıldı (tablo 9). İstatistiksel analizde, gruba ait ölçümlerin 75. persentil değeri olan  $135.000 / \text{mm}^3$  değerine göre karşılaştırıldığında, trombosit sayısı yüksek hastaların ateşinin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ). Bunun yanında, trombosit sayısı ile hastanede yatış süresi ve nütropeniden çıkış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,357$  ve  $p=0,890$ ).

Tablo 21. Hastaların başvuru sırasındaki trombosit sayısına göre hastanede yatış süresi, nütropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması.

	Trombosit sayısı düşük-orta (n=44)		Trombosit sayısı yüksek (n=15)		p değeri* Test değeri
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Hastanede yatış süresi (gün)	7,59 (±3,25)	6,5	7,06 (±4,98)	6,0	0,357 270,0
Nütropeniden çıkış süresi (gün)	6,23 (±2,86)	6,0	7,73 (±9,11)	6,0	0,890 314,5
Ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre (gün)	1,82 (±0,79)	2,0	1,33 (±0,62)	1,0	<b>0,021</b> 209,0

\* Mann Whitney U testi

Hastaların başvuru sırasındaki nötrofil sayısına göre hastanede yatış süresi, nütropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre karşılaştırılıp sonuçlar tablo 10' da sunuldu. İstatistiksel analizde, nötrofil sayısı ile hastanede yatış süresi, nütropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,962$ ,  $p=0,367$  ve  $p=0,768$ ).

Tablo 22.Hastaların başvuru sırasındaki nötrofil sayısına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması.

	Nötrofil sayısı/mm <sup>3</sup> ≤100 (n=37)		Nötrofil sayısı/mm <sup>3</sup> 100-500 arasında (n=15)		Nötrofil sayısı/mm <sup>3</sup> ≥500 (n=7)		p değeri* Test değeri
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Hastanede yatış süresi (gün)	7,16 (±2,77)	7,0	7,27 (±4,32)	6,0	9,43 (±6,27)	8,0	0,834 0,363
Nötropeniden çıkış süresi (gün)	7,14 (±6,23)	6,0	5,93 (±1,94)	6,0	5,29 (±3,15)	5,0	0,686 0,753
Ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre (gün)	1,73 (±0,73)	2,0	1,73 (±0,96)	1,0	1,43 (±0,53)	1,0	0,381 1,931

\*Kruskall Wallis testi

Kemoterapiden sonra geçen süreye göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması Tablo 43’de sunuldu. Kemoterapiden sonra geçen süre ile hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi, ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki saptanmadı.(sırasıyla; p=0,483, p=0,299, p=0,069)

Tablo 23. Kemoterapiden sonra geçen süreye göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması

	Kemoterapiden sonra geçen süre 7 gün ve altı (n=45)		Kemoterapiden sonra geçen süre 7 gün üzeri (n=14)		p değeri* Test değeri
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Hastanede yatış süresi (gün)	7,96 (±3,90)	7,0	5,86 (±2,63)	5,5	0,483 276,0
Nötropeniden çıkış süresi (gün)	6,93 (±5,73)	6,0	5,57 (±2,68)	5,5	0,299 262,0
Ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre (gün)	1,76 (±0,80)	2,0	1,50 (±0,65)	1,0	0,069 214,0

\*Mann Whitney U testi

Kemoterapiden sonraki ilk 7 günde febril nötropeni atağı geçiren hastalardan alınan bakteri kültürlerinin %26,1'inde (34 kişi) üreme tespit edilirken diğer hastalarda bu oran %21,4 idi. İstatistiksel analizde, kemoterapiden sonra geçen süre ile bakteri kültüründe üreme arasında anlamlı ilişki saptanamadı ( $X^2=0,075$  p=0,724).

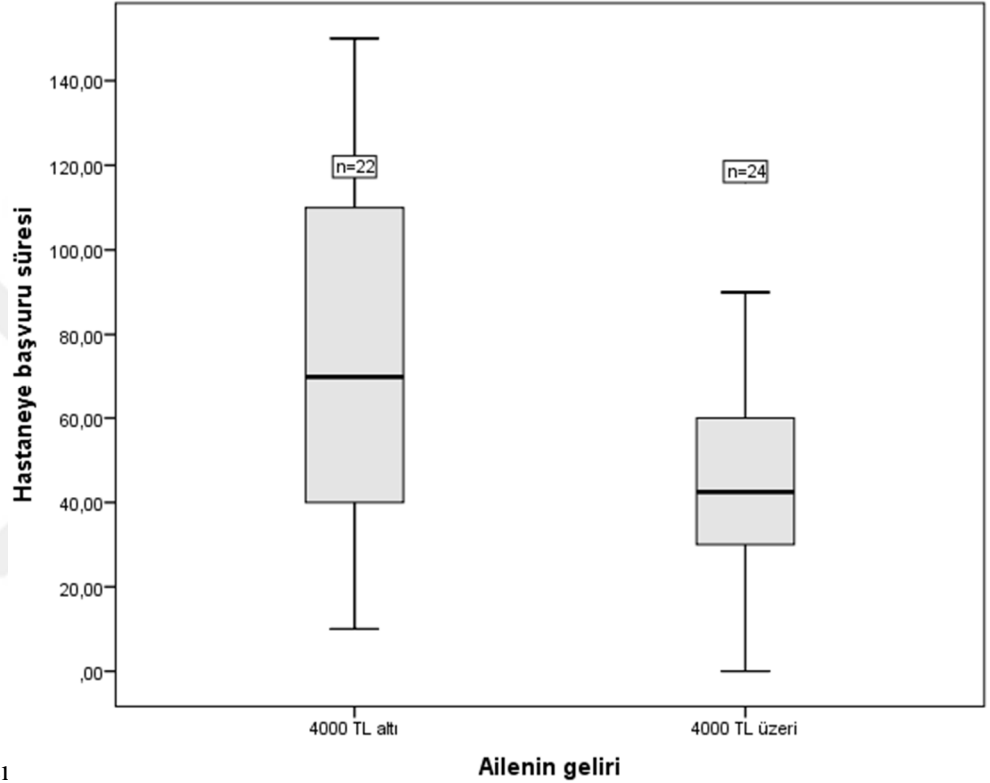
Hastalar, kateter varlığı ve kan kültüründe üreme durumuna göre karşılaştırılıp, sonuçlar Tablo 25'te sunuldu. Kateter varlığı ile kan kültüründe üreme arasında anlamlı ilişki saptanamadı (p=0,616).

Tablo 24. Kateter varlığına göre kan kültüründe üreme durumu

	Kan kültüründe üreme var		Kan kültüründe üreme yok		p değeri*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kateter var	2	9,1	20	90,9	0,616
Kateter yok	4	10,5	34	89,5	

\*Fisher's Kikare

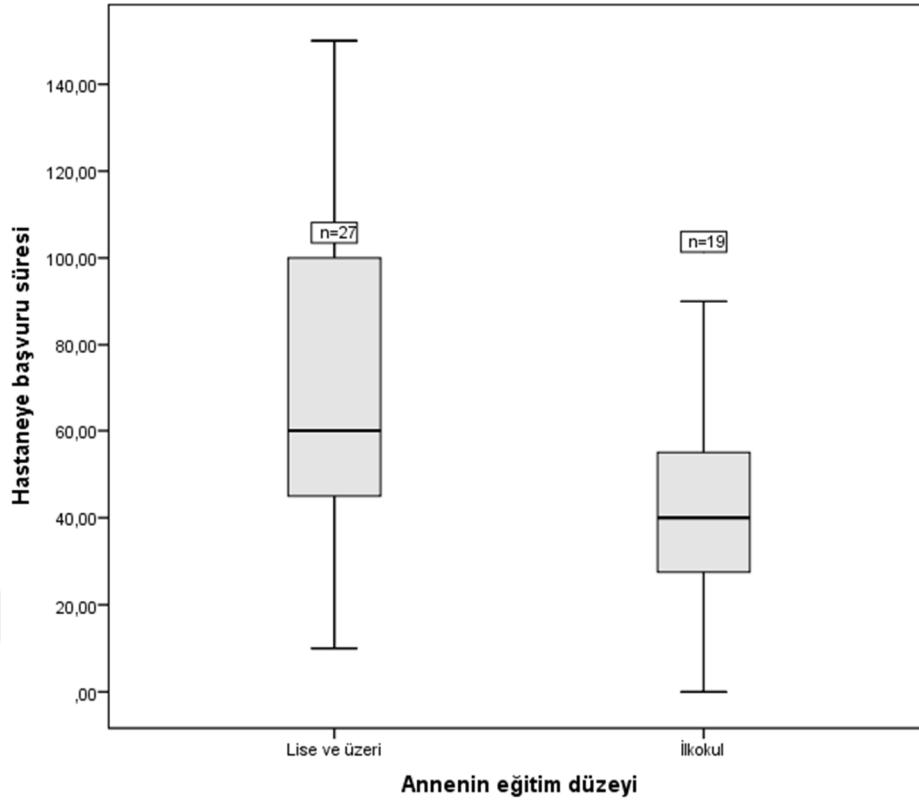
Evde febril nötropeni atağı geçiren hastalar göz önünde bulundurulduğunda; geliri 4000 TL altında olan ailelerin ortalama hastaneye başvuru süresi  $71,77 \pm 42,58$  dakika, geliri 4000 TL ve üzerinde olan ailelerin ortalama hastaneye başvuru süresi ise  $44,58 \pm 23,68$  dakika olduğu saptandı. İstatistiksel analizde, gelir 4000 TL altında olan ailelerin hastaneye başvuru sürelerinin diğer ailelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ).



TL:Türk Lirası

Şekil 7. Hastaların aile gelirlerine göre hastaneye başvurma sürelerinin karşılaştırılması (n=46, Student t testi,  $p=0,010$ )

Evde febril atak geçiren hastalar göz önünde bulundurulduğunda; lise ve üzeri eğitim almış olan annelerin hastaneye ulaşma sürelerinin, eğitim düzeyleri daha düşük olan annelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p < 0,01$ ) (Şekil 7).



Şekil 8. Annenin eğitim düzeyine göre hastaneye başvuru süresinin karşılaştırılması (n=46, Student t testi, p=0,003, t=3,093).

Febril nötropeni atağı evde başlayan hastaların evde ateşi tespit edilip hastaneye başvuruya kadar geçen sürenin ortalaması 58,89 ( $\pm 35,30$ ) dakika, ortanca değeri 60 dakika olarak saptandı. Hastaneye varış süresine göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması tablo 25' de sunuldu. Hastaneye varış süresi ile hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi, ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (sırasıyla; p=0,772, p=0,155, p=0,650)



Tablo 25. Hastaneye başvuru süresine göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması

	Hastaneye varış süresi 1 saat altı (n=22)		Hastaneye varış süresi 1 saat ve üzerinde (n=24)		p değeri* Test değeri
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	
Hastanede yatış süresi (gün)	7,27 ( $\pm 3,40$ )	6,0	7,63 ( $\pm 4,38$ )	6,5	0,772 251,0
Nötropeniden çıkış süresi (gün)	6,05 ( $\pm 2,19$ )	6,0	7,96 ( $\pm 7,54$ )	6,0	0,155 205,5
Ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre (gün)	1,82 ( $\pm 0,80$ )	2,0	1,54 ( $\pm 0,78$ )	1,0	0,650 243,5

\*Mann Whitney U testi

## 5.TARTIŞMA

Hematolojik veya solid malignitesi bulunan çocuklar, hastalığın kendisinden ve uygulanan yoğun kemoterapiden kaynaklanan bozulmuş bağışıklık sistemi nedeniyle virüs, bakteri ve mantar enfeksiyonlarına maruz kalmaktadır. Ateş ve nötropeni ile başvuran kanser hastalarında enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Ayrıca kanser için kemoterapi alan çocukların yaklaşık yarısında en az bir febril nötropeni atağı geliştiği belirtilmektedir. (98) (99)

Kanada'da, 2017 yılında yapılan bir çalışmada, malignitesi bulunan çocuklarda meydana gelen her dört ölümden birinin uygulanan tedaviyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tedaviye bağlı mortalitenin başlıca nedeninin febril nötropeni ve ilişkili enfeksiyonlar olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, febril nötropeni saptanan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin ilk 1-2 saat içinde başlanması mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmaların büyük kısmında; febril nötropeni atağı evde başlayan hastaların hastaneye başvuru sürelerinin nadiren değerlendirildiği saptanmıştır. (100) (101) (102) (103)

Bu çalışmada, bir üçüncü basamak tedavi kuruluşuna febril nötropeni tanısı ile başvuran çocuklarda hastaneye başvuru süresi, uygulanan tedavi, hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ilişkili faktörler incelenmiştir. Çalışmamızda, lösemi dışı çocukluk çağı kanseri bulunan ve dâhil edilme kriterlerini karşılayan 60 febril nötropeni atağı prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Özellikle Nöroblastom, Ewing sarkomu, Wilms tümörü, Osteosarkom ve malign beyin tümörleri gibi solid tümörler için uygulanan yoğun tedavi rejimleri, artmış febril nötropeni riski ile en çok ilişkili durumlar olarak gösterilmektedir. (104) Çalışmamıza alınan hastalarda en sık rastlanan malignitelerin sırasıyla; Nöroblastom (%31,7), Non-Hodgkin lenfoma (%21,7) ve Osteosarkom (%6,7) olduğu görülmüştür.

Son çalışmalar febril nötropenisi bulunan bakteriyemik çocuklardaki mikroorganizma spektrumunun gram negatiften gram pozitifeye doğru değiştiğini göstermektedir. GR + bakteriyemi açısından risk faktörlerini inceleyen çalışmalarda yüksek doz kemoterapi nedeniyle gelişen mukozit, uzun süre katater kullanımı, ve antibiyotik profilaksisi en önemli nedenler olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca febril nötropeni bulunan hastalarda GR – bakteri enfeksiyonlarının daha kötü tedavi sonuçları ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu

belirtilmektedir. (105) (106) (107) Bizim çalışmamızda da kan kültüründe saptanan etkenler (%50) GR + bakterilerdi.

Castagnola ve ark yaptıkları çalışmada GR + bakterileri %46, GR - bakterileri ise %41 olarak izole etmişlerdir. Baysallar ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme çalışmasında ise üremelerin %69'unda GR + bakteriler, %31 inde gr negatifler saptanmıştır. Bununla birlikte, GR- bakterilerin daha fazla saptandığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Paul ve ark tarafından yürütülen çalışmada, GR + bakteriler %63, GR – bakteriler %31 bulunmuştur. Lai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da febril nötropeni ataklarının %71 inde GR+ bakteriler, %29 unda GR – bakteriler saptanmıştır. (108) (109) (110)

#### Çalışmamızda

Ampirik antibiyotik kullanımına ilişkin 2004 yılında yayımlanan Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, başlangıçta tek ilaçla (monoterapi) ampirik antibiyotik uygulaması için tek başına seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem gibi antipsödomonal etkili bir beta-laktam veya sefaperazon -sulbactam veya piperasilin-tazobactam kullanılabileceği belirtilmektedir. (111) (112)

Yapılmış çalışmalarda, tekli antibiyotik tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğu gösterilmiştir. (113) Çalışmamızın yürütüldüğü sağlık kuruluşunda, başlangıç antibiyotik tedavisi için sefepim monoterapisi kullanılmaktadır. Sefepim başlanan hastalarda, tedavi başarısının diğer uygulamalar ile benzer olduğu, ayrıca kullanılan ek ilaçların maliyetinin, hastanede kalış süresi ve hastane başvurusu sayısının, hematopoetik growth faktör, kan ürünleri transfüzyonları ve nutrisyonel destek tedavileri gibi uygulamaların maliyetinin daha az olduğu gösterilmiştir. (114) (115) (116)

Kebudi ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları çalışmalarında; solid tümörlü çocuklardaki 63 febril nötropeni atağı incelenmiş, ampirik başlanan sefepim ile seftazidim monoterapilerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Başlangıç ampirik tedavide sefepim tedavi oranı %62,5 iken, başlangıç ampirik tedavi olarak seftazidim seçiminde tedavi başarı oranı %61,3 olarak bulunmuş ( $p>0,05$ ). Aynı zamanda her iki grupta da ciddi bir yan etki tespit edilmemiştir. Solid tümörlü hastaların febril nötropeni ataklarında sefepimin seftazidim kadar etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

Ampirik antibiyotik çalışmaları sonucunda; sefepim'in tekli kullanımlarının en az ampirik kombine terapi kullanımları kadar etkin olduğu, hem de diğer monoterapi seçenekleri (teikoplanin, seftazidim, karbapenem) ile karşılaştırma çalışmalarında ise maliyetlerinin daha düşük olduğu sonuçlarına ulaştı. Kendi merkezimizin de tecrübeleri doğrultusunda çalışmamızda ampirik antibiyotik monoterapisi olarak sefepim'i kullandık.

Çalışmamıza dâhil edilen hastalar, febril nötropeni ataklarının hastanede veya ev ortamında tespit edilme durumlarına göre ayrılmış, febril nötropeni ev ortamında tespit edildiyse hastanemize ne kadar sürede gelebildikleri ve bu sürenin febril nötropeni atağının seyri ve hastanede kalış süresi ile ilişkisi incelenmiştir.

Kanser tedavisi sırasında gelişen febril nötropeni ataklarında antibiyotik tedavisine başlama süresi ile klinik verilerin ilişkisinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Rosa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, febril nötropeni başlangıcından 28 gün sonrasına kadar olan ölümler incelenmiş, antibiyotik başlanma süresi 31 ile 60 dakika arasında olan kişilerde antibiyotik başlanma zamanı 30 dakikadan daha az olanlara oranla daha yüksek ölüm meydana geldiği saptanmıştır. Antibiyotik başlanma zamanı 30 dakika altında olanların febril nötropeni başlangıcından 28 gün içindeki dönemde mortalite oranları %3 iken, antibiyotik başlangıç süresi 31 ile 60 dakika arasında olanlarda bu oran %18,1 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca elde edilen bir diğer önemli veri de antibiyotik başlanma zamanında her 1 saatlik gecikmenin ölüm riskinde %18 artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Daniel ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada da benzer şekilde antibiyotik başlanmasındaki gecikme ile mortalite artışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Antibiyotik başlanma süresi 0 ile 2 saat arasında olan grubun 30 gün içindeki ölüm oranlarının diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. (117) (118)

2019 yılında yayımlanan ve 13 gözlemsel çalışmanın incelendiği sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasında, seçim yanlılığı ve karıştırıcı faktörlerin sonuçlar üzerinde güçlü etkilerinin bulunduğu ve elde edilen sonuçların tutarsız olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, antibiyotik başlanmasına kadar geçen sürenin uzamasının, ilerleyen süreçte artmış yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. (118)

Literatür taramasında, evden hastaneye varılmasına kadar geçen sürenin tedavi süreci ile ilişkisini inceleyen iki kohort çalışması saptanmıştır. Bu çalışmaların ilki 2008-2011 yılları arasında El Salvador'da yürütülmüş, hastaneye başvuru süresi ile sepsis ve enfeksiyona

bağlı ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun yanında, hastane ortamında meydana gelen gecikmenin artmış sepsis riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İkinci çalışma 2010 yılında Hindistan'da yürütülmüş, çalışma sonucunda hastaneye başvuru süresi ile ölüm/taburcu olma arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda da hastaneye başvuru süresi, tedavi süreci ve tedavi sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Mevcut çalışmalarda evden hastaneye ulaşma sırasındaki gecikme ile tedavi sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmadığı görülmektedir. Ancak hastane ortamındaki gecikmenin tedavi sonucu ile ilişkili olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. (119) (120)

Hastane başvuruları, sağlığın kültürel değeri, ebeveynlerin eğitim durumu, ekonomik durum, hastaneye uzaklık ve sağlık hizmeti sunumu gibi faktörler ile yakından ilişkilidir. Dolayısıyla, febril nötropeni hastalarının hastaneye başvurma sürelerinin de bu faktörlerden etkilenmesi beklenmektedir. Febril nötropeni hastaları ile yapılmış çalışmalarda, ebeveynlerin okuryazar olmaması, düşük gelir düzeyi ve hastaneye uzak bölgede yaşama gibi faktörlerin hastaneye başvurmadaki gecikme ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca evde antipiretik kullanarak ateşi düşürmeye çalışma, durumun ağırlığını kavrayamama ve ebeveynlerin bu konuda bilinçsiz olması gibi durumlar da saptanmış diğer faktörlerdir. Yoğun kemoterapi fazında hastaneye başvuru süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, düşük gelirli ailelerin hastaneye başvuru sürelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış olup bu sonuç diğer çalışmalar ile uyumludur. Ancak çalışmamızın diğer bir bulgusu da; eğitim düzeyi daha yüksek annelerin hastaneye daha geç başvurmalarıdır. Ailelerin ateşi evde düşürmeye çalışmaları bu durumun nedeni olabilir. Bu durum ailelerin kemoterapi sürecinde febril nötropeni konusunda yeterince bilgilendirilmemiş olabileceklerini düşündürmektedir. (119) (120)

Çalışmamızda, febril nötropeni atağı geçiren hastaların dörtte üçünden fazlasının kemoterapi sonrası ilk 7 günde başvurdukları saptanmıştır. Kemoterapiden sonra geçen ortalama sürenin 7,32 ( $\pm 7,22$ ) gün, ortanca sürenin 5,5 (1-43) gün olduğu görülmüştür. Kemoterapiden sonra geçen sürenin 7 gün ve altında olmasının artmış bakteriyel sepsis riski ve uzamış hastanede yatış ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. (121) Das ve arkadaşları kemoterapiden sonraki ilk 7 gün içinde gelişen febril nötropeni ataklarının ve üst solunum yolu dışındaki enfeksiyon odaklarının artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. (122) Ancak çalışmamızda kemoterapiden sonra geçen süre ile hastanede

kalış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrolüne kadar geçen süre ile ilişki saptanmamıştır.

Müller ve arkadaşları, üst solunum yolu enfeksiyonu ve akut otitis medianın daha kısa hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. (123) Çalışmamızda, üst solunum yolu enfeksiyonu mevcut hastalarda hastanede yatış süresinin ortanca 7,0 (4-18) gün, diğer hastalarda ise 6,0 (0-22) gün olduğu görülmüş, her iki hasta grubu arasında hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Trombositopeni varlığının, kemik iliği baskılanması ve sepsiste artan tüketim için bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Farklı çalışmalarda, trombositopeni varlığının bakteri kültüründe üreme ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (116) (121) (124) Badiei ve arkadaşları, trombosit sayısı  $<20000 / \text{mm}^3$  ile yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir. (125) Çalışmamızda, trombosit sayısı düşük/orta hastalarda ateşin kontrolüne kadar geçen ortanca süre 2 gün iken diğer hastalar için bu süre 1 gün olarak saptanmıştır. Kan trombosit düzeyi ile hastanede yatış süresi ve nötropeniden çıkış süresi arasında anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir. Benzer ilişki nötrofil sayısı için de saptanmıştır.

Önemli verilerimizden biri de; istatistiksel analizde, aylık geliri 4000 TL altında olan ailelerin hastaneye başvuru sürelerinin diğer ailelere göre anlamlı olarak yüksek olmasıdır ( $p<0,05$ ).

Ülkemizde çok sayıda febril nötropeni konulu çalışma bulunmakla beraber çoğunlukla retrospektif ağırlıktadır. Çalışmamız prospektif planlı, ailelerin hastaneye geliş süresi ve diğer demografik verileriyle, hastalığın seyrini etkileyebilecek tüm faktörlerin ve bunun klinik yansımaları değerlendiren gözlemsel tek merkez çalışmasıdır. Çalışmamız doğrultusunda başvuru ateşi daha yüksek olan ve beyaz küre sayısı düşük hastaların ilerleyen süreçte tedavilerinde değişiklik yapma ihtiyacının diğer hastalara göre daha yüksek olabileceği akılda bulundurulmalı.

## 5. SONUÇ

- 1) Çalışmamızda 30 hastada gelişen 60 febril nötropeni atağı incelendi.
- 2) Kız/erkek oranı; 1,14 idi.
- 3) Hastalarımızın en küçüğü 16 ay, en büyüğü 208 aylık idi. Katılımcıların ortalama yaşları 69 ay ( $\pm 55,57$ ); medyan yaşları 45 ay idi.
- 4) Febril nötropeni ataklarındaki en sık tanılar; Nöroblastom (%31,7), Wilms tümörü (%16,7), Non-Hodgkin lenfoma (% 21,7) ve Osteosarkom (%6,7) idi.
- 5) Atakların hastalık durumlarına baktığımızda; 44'ünün (%73,3), hastalığın aktif döneminde, 12'sinin hastalığın remisyon döneminde (%20 ) ve 4'ünün (%6,7 si) de nüks döneminde meydana geldiği saptandı. Ayrıca hastaların 42'sinde (%70) kemik iliği tutulumu yok iken 18'inde (%30) kemik iliği tutulumu vardı.
- 6) 60 febril atak sırasında alınan tüm numunelerde atakların 8'inde (%13,3) üreme saptandı. Bu atakların 3'ünde (%5) birden fazla üreme tespit edildi. 6'unda (%10) bakteriyemi saptandı.
- 7) 7 atakta sadece idrar kültüründe üreme saptanırken, 3 atakta sadece kan kültüründe üreme, 3 atakta idrar ve kan kültürü bir atakta da kan ve kateter kültüründe üreme saptandı.
- 8) Kan kültürü üremelerinde GR + bakteri üremesi %50 oranında tespit edilirken , %50 oranında GR – saptandı.
- 9) İdrar kültürlerinde ise sadece idrar kültürleri içinde %80 oranında GR – , %10 oranında GR +, %10 oranında da maya üremesi tespit edildi.
- 10) Kateter kültüründe sadece 1 üreme tespit edildi. O da eş zamanlı alınan perifer kan kültüründe de üreyen GR + staf haemoliticus idi.
- 11) Tedavi başarısına bakıldığında, 60 febril nötropeni atağının 3'ü (%5) başarısızlık ile sonuçlanırken, 57'sinde (%95) başarı sağlandığı tespit edildi.
- 12) Febril atakların %76,7'sinin (46 atak), kemoterapi uygulamasından sonraki ilk 7 gün içinde meydana geldiği saptandı. En fazla atak görülen günler, kemoterapi uygulamasından sonraki 5. (%16,7), 6. (%16,7) ve 3. (%11,7) ve 7. (%10,0) günlerdi.
- 13) Ateşi 38,4 °C'den (75. persentil) yüksek hastaların ateşinin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin diğer hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ). Bunun yanında, hastaların ateş düzeyi ile hastanede yatış süresi ve

- nötropeniden çıkış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,704$ ,  $p=0,166$ ).
- 14) Kemik iliği tutulumu olan hastalar ile diğer hastalar arasında; ateş ölçümü, hemoglobin değeri, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı ve trombosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı.
  - 15) Başvuru sırasında ateşi daha yüksek olan ve beyaz küre sayısı düşük hastaların ilerleyen süreçte tedavilerinde değişiklik yapma ihtiyacının diğer hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla;  $p=0,01$  ve  $p=0,001$ )
  - 16) Başvuru sırasındaki hemoglobin değeri, nötrofil sayısı ve trombosit sayısı ile tedavi modifikasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,136$ ,  $p=0,148$  ve  $p=0,358$ ).
  - 17) Eritrosit transfüzyonu alan hastalara trombosit süspansiyonu verilmesi olasılığının eritrosit transfüzyonu almayan hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0,001$ ).
  - 18) Hemoglobin düzeyi normal veya hafif anemisi bulunan olan hastalarda hastanede yatış süresinin diğer hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Bunun yanında, anemi durumu ile nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,407$  ve  $p=0,153$ ).
  - 19) Çalışma grubuna ait ölçümlerin 75. persentil değeri olan  $1175/\text{mm}^3$  değerine göre karşılaştırıldığında, beyaz küre sayısı yüksek hastaların ateşinin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin diğer hastalara göre daha kısa olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Bunun yanında, beyaz küresi sayısı ile hastanede yatış süresi ve nötropeniden çıkış süresi arasında ilişki saptanmadı (sırasıyla;  $p=0,103$  ve  $p=0,720$ ).
  - 20) Tedavi başarısına bakıldığında, 60 febril nötropeni atağının 3'ü (%5) başarısızlık ile sonuçlanırken, 57'sinde (%95) başarı sağlandığı tespit edildi.
  - 21) Hastaların 46'sı (%76,7) febril nötropeni atağı da ev ortamında meydana gelmişti. 14 (%23,3) atak ise hastane ortamında tespit edilip çalışmaya dâhil edildi.
  - 22) Evde febril atak geçiren hastalar göz önünde bulundurulduğunda; geliri 4000 TL altında olan ailelerin ortalama hastaneye başvuru süresi  $71,77\pm 42,58$  dakika, geliri 4000 TL ve üzerinde olan ailelerin ortalama hastaneye başvuru süresi ise  $44,58\pm 23,68$  dakika olduğu saptandı. İstatistiksel analizde, gelir 4000 TL altında



olan ailelerin hastaneye başvuru sürelerinin diğer ailelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p<0,05$ )

23) Evde febril atak geçiren hastalar göz önünde bulundurulduğunda; lise ve üzeri eğitim almış olan annelerin hastaneye ulaşma sürelerinin diğerlerin göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p<0,01$ ).



## KAYNAKÇA

1. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N ve ark. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu. Flora 2004;9:73-105.
2. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. Aprospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clinical Infectious Diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2007;45(10):1296-1304.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al., Infectious Diseases Society of America. 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:e56-93.
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. basım yeri bilinmiyor : Clin Infect Dis 2002;34:730-751.
5. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. Clin Infect Dis 2004; 39:S32-7.
6. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. Annals of Oncology. 2016;27(suppl\_5):v111-v118.
7. Kebudi R, Vural S, Anak S, (tüm katılan merkezler adına): Pediatrik hematoloji-onkoloji merkezlerinde febril nötropeni tanı ve tedavi uygulamaları, çalışmaları ve sonuçları raporu. İçinde: Kebudi R, Anak S, Vural S (editörler). Pediatrik hematoloji-onkolo. S, Vural S (editörler). Pediatrik hematoloji-onkoloji merkezlerinde febril nötropeni tanı ve tedavi uygulamaları, çalışmaları ve sonuçları kitabı, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 2004:95-99.
8. Klastersky J, Paesmans M, Edward B. The Multinational Assosiation for Supportive Care in Cancer Risk Indeks:A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. Journal of Clinical Oncology 2000; 18(16):3038-3051.

9. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:240–245.
10. O'Toole S. Alternatives to mercury thermometers. *Prof Nurse* 1997;12:783-786.
11. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. Evidence review, search strategies, health economics evidence review and health economics plan. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer 2012.
12. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:414-422.
13. de Naurois j, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v252-6.
14. Pasikhova Y, Ludlow S, Baluch A. Fever in Patients With Cancer. *Cancer Control*. 2017;24(2):193-197. doi:10.1177/107327481702400212
15. Kutluk T. Kanserli Çocuklarda enfeksiyon ve nötropenik ateş. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2005;27(1):65-85.
16. Devecioğlu Ö, Gümüş S. Çocukluk çağında nötropeniye yaklaşım. *Çocuk Dergisi* 2012;12:53-59.
17. Dinauer MC, Newburger PE. Quantitative granulocyte and mononuclear phagocyte disorders. In Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. Orkin S H, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE eds, 7th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier. 2009, pp:1137-1152.
18. Bodey gp, Buckley M, Sahte YS, Freireich EJ. Quantative relationship between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996; 64:328-40.
19. Akova M, Başaran NÇ. Notropenik hastalarda Enfeksiyonlar, A Topçu, G Söyletir, M Doğanay(eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 3. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008:641-651.

20. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik febril nötropeni klavuzu. *Flora Dergisi* 2004;9:73-105.
21. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. Evidence review, search strategies, health economics evidence review and health economics plan. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer 2012.
22. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:414-422.
23. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *Journal de Pediatria* 2007;83:54-63.
24. Marti FM, Cullen MH, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical recommendations.. *Ann Oncol* 2009;20(SUPPL 4): 166-169.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2015. <http://www.nccn.org>.
26. Egi M, Morita K. fever in non-neurological critically ill patients: a systematic review of observational studies. *J Crit. Care* 2012;27:428-433.
27. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296.
28. Clarke RT, Jenyon T, van Hamel Parsons V, King AJ. Neutropenic sepsis: management and complications. *Clin Med* 2013;13:185-187.
29. Feld, R., Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia, *Int J Antimicrob Agents*, 87:563-569, 2008.
30. Sung L, Phillips R, Lehrnbecher T. Time for paediatric febrile neutropenia guidelines - children are not little adults. *Eur J Cancer* 2011;47:811-813.

31. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of . the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. PLoS, One 2012;7:38300.
32. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. 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;52:56-93. 2.
33. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology . patients presenting with fever and neutropenia. J Clin Oncol 2000;18:1012-1019.
34. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, Ozsahin H, Kontny U, Kühne T, Popovic MB, Lüthy AR, Aebi C. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. J. J Clin Oncol 2010;28:2008-2014.
35. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, Gaur AH. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. Pediatr Infect Dis J 2010;29:53-59.
36. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America. 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;52:427-431
37. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. Journal de Pediatria 2007;83:54-63.
38. Almarie Uys, Bernardo L. Rapoport, Ronald Anderson, Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score, Support Care Cancer (2004) 12:555–560 DOI 10.1007/s00520-004-0614-5.
39. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. Med Pediatr Oncol 2002;39:77-85.

40. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The multinational association for supportive care in cancer risk. a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.
41. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS One* 2012;7:38300
42. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;18:1012-1019.
43. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:38-42.
44. Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:665-670.
45. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, Payá E, Pilorget J, Salgado C, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with. with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-3421.
46. Macher E, Dubos F, Garnier N, Delebarre M, De Berranger E, Thebaud E, Mazingue F, Leblond P, Martinot A. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Oct;55(4):66 .
47. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and empirical therapy of Infection in Cancer Patients. In: JE Bennett, R Dolin, MJ Blaser (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th. Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2015:4561-4582.
48. Donnelly PJ, Blijlevens MAN, Velden Van der JFM W. Infectious in the Immuno Compromised Host: General Principles, In: JE Bennett, R Dolin, MJ Blaser (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th. Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2015:4547-456.

49. Chen CY, Tsay W, Tang JL, Tien HF, Chen YC, Chang SC, Hsueh PR. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol Infect* 2010;138:1044-1051.
50. Yadegarynia D, Fatemi A, Mahdizadeh M, Kabiri Movahhed R, Alizadeh MA. Current spectrum of bacterial infections in patients with nosocomial fever and neutropenia. *Caspian J Intern Med* 2013;4:698-701.
51. Taj M, Farzana T, Shah T, Maqsood S, Ahmed SS, Shamsi TS. Clinical and microbiological profile of pathogens in febrile neutropenia in hematological malignancies: a single center prospective analysis. *J Oncol* 2015;2015:596504.
52. Marchetti O, Calandra T. Infections in the Neutropenic Cancer Patient. In: J Cohen, WG Powderly (eds). *Infectious Diseases*, 2nd. Mosby, Toronto, 2004:1077-1092.
53. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-751.
54. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European Organization for research and treatment of Cancer International Antimicrobial Therapy Group Study of Secondary Infections in febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005;40:239-245.
55. Celkan T: Febril nötropenik hastalarda tedavi modifikasyonu V. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi Kitabı. İzmir, 2005:246-253.
56. Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatrics* 2005;5:10.
57. Murray PR, Rosenthal K S, Pfaller MA . *Medical Microbiology* 7th. Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2013:339-344.
58. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:388-392.
59. Mister P. Infections in Special Populations. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G (eds). *Diagnostic Microbiology*, 5th. Maryland - China, Saunders-Elsevier, 2016:933-941.
60. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel PG, Rutkowski S, Dannenberg C, Körholz D, Laws HJ, Kramer MH.

Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis* 2008;8:70.

61. Lopez Dupla M, Martinez JA, Vidal F, et al. Clinical characterization of Breakthrough bacteremia: a survey of 392 episodes. *J of Internal Med* 2005;258:172-80.

62. Gürler N. Mikrobiyolojik tanı için klinik örneklerin alınması ve laboratuvara ulaştırılması. İçinde Salman N, Somer A, Yalçın I (eds). *Çocuk Enjeksiyon Hastalıkları*, 2. baskı. İstanbul, 2015:659-675.

63. Dubey AP, Singhal D, Prakash SK. Febrile episodes in childhood malignancies. *Indian Pediatr* 2002;39:952-957.

64. Wilson ML, Weinstein MP, Reller B. Laboratory Detection Bacteremia and Fungemia, In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 11th. Washington DC, ASM Pres, 2005:15-27.

65. Woll C, Neuman MI, Aronson PL. Management of the Febrile Young Infant: Update for the 21st Century. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(11):748-753.

doi:10.1097/PEC.0000000000001303

66. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematological neoplasm, fever and neutropenia. *Clin Infect Diseases* 2005;40:253-256.

67. El Tahawy AT. Febrile neutropenia etiology of infection, empirical treatment and prophylaxis. *Saudi Med J* 2003;24:331-336.

68. Klarsterky j, outpatient oral antibiotics for febril neutropenia cancer patients using a score 2006;24:4129-4134).

69. J. Klasterky, J. de Naurois et al, Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines†. DOI:https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325.

70. Yahav d, efficacy and safety of cefepime: a systemic review and metaanaliz *lancet infect dis*. 2007;7:338-348.

71. Zahit Bolaman, febril notropeni 2011, adnan menderes üniv, 9. Febril Nötropeni Sempozyumu;Bilkent ,Ankara.

72. Alison G. Freifeld Eric J. Bow Kent A, Sepkowitz MJ, Boeckh JI, Ito CA, Mullen II, Raad KV, Rolston Jo AH, Young JRW. Kanserli nötropenik hastalarda antimikrobiyal



ajanların kullanımına ilişkin klinik uygulama kılavuzu: Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Tarafından Yapılan 2010 Güncellemesi (Türkçe Tıpkıbasım). CID 2011;52(Suppl 4):56-93.

73. Barton CD, Waugh LK, Nielsen MJ, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. J Infect 2015;71 Suppl 1:S27-35.

74. Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Ann Hematol 2003; 82 Suppl 2:105.

75. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2013;31:794.

76. Fever and Neutropenia Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of National Comprehensive Cancer Center Volume/Issue: Volume 2: Issue 5 DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2004.0033>.

77. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and empirical therapy of Infection in Cancer Patients. In: JE Bennett, R Dolin, MJ Blaser (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th. Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2015:4561-4582.

78. Donnelly PJ, Blijlevens MAN, Velden Van der JFM W. Infectious in the Immuno Compromised Host: General Principles, In: JE Bennett, R Dolin, MJ Blaser (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th. Philadelphia, Elsevier-Saunders, 2015:4547-4560.

79. Kosmidis CI, Chandrasekar PH. Management of gram positive bacterial infections in patients with cancer. Leukemia Lymphoma 2012;53:8-18.

80. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients. The Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. CID 2002;734:230-751.

81. Walter T Hughes Et al, 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients. DOI: 10.1086/339215, Clin Infect Disease.

82. Gabay M, Tanzi M. Guidelines for the management of febrile neutropenia. Clinical Oncology. 2010;1:115-122.

83. Innes H, Lim SL, Hall A. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using. 2008;16:485–491., the multinational association for supportive care in : in routine clinical practice. Support Care Cancer, cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety.
84. Kosmidis CI, Chandrasekar PH. Management of gram positive bacterial infections in patients with cancer. *Leukemia Lymphoma* 2012;53:8-18.
85. Akova M, Başaran NÇ. Nötropenik hastalarda Enfeksiyonlar, A Topçu, G Söyletir, M Doğanay (eds). İçinde: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008:641650.
86. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 . Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infect Dis* 2011;52:427-431.
87. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hakim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur A, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach WJ, Villarroel M, Zaoutis T, Sung L; International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30:4427-4438.
88. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, Hentrich M, Reinwald M, Salwender H, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Weber T, Ostermann H. Management of sepsis in neutropenic patients: . 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 2014;93:10831095.
89. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. Evidence review, search strategies, health economics evidence review and health economics plan. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer 2012.
90. Akova M. Febril Nötropenik Hastalarda Antibiyotik Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel Dergisi* 2004; 2; 174-178.

91. Klimut Kan Dolaşım rnekleri Rehberi 2017.
92. Klimut Kan Kültürleri Uygulama Kılavuzu 2013.
93. Klimut Steril Vucut Sıvıları rnekleri Rehberi 2015.
94. Yurtsever SG, eken N, Payzın B, et al. Febril Ntopenik Hastalarda Kan Kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Nobel Medicus* 2011; 7(1):74-78.
95. Gençer S., Doğan M, Őahin S, et al. Febril Notropenik olgularımızda tespit edilen infeksiyonların ve infeksiyon etkenlerinin değerlendirilmesi. 8. Febril Notropeni Sempozyumu 21-24 Őubat 2008, Ankara.
96. Feld, R., Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia, *Int J Antimicrob Agents*, 87:563-569, 2008.
97. Kandemir, ., Őahin, E., Tiftik, N., Kaya, A., Febril ntopenik kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi, *ANKEM Dergisi*, 20(2):98-102, 2006.
98. Lai Hp, Hsueh PR, Chen YC. Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia:experience in a tertiary medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:197-20.
99. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A ve ark. Prospective, multicenter evaluation ofrisk factors associated with invasive bacterial infection inchildren with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol*.2001;19:3415-21.
100. Das A, Trehan A, Bansal D. Risk Factors for Microbiologically-documented Infections, Mortality and Prolonged Hospital Stay in Children with Febrile Neutropenia. *Indian Pediatr*. 2018;55(10):859-864.
101. Mueller EL, Walkovich KJ, Mody R, Gebremariam A, Davis MM. Hospital discharges for fever and neutropeniain pediatric cancer patients: United States, 2009. *BMCCancer*. 2015;15:388.
102. Rosa RG, Goldani LZ. Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile neutropenia: *PLoS One*. 2014;9:e108969.
103. Dayal R, Agarwal D. Fever in Children and Fever of Unknown Origin. *Indian J Pediatr*. 2016;83(1):38-43. doi:10.1007/s12098-015-1724-4

104. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, et al. Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteremia in pediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25 :469-473.
105. Paul M, Gafer -Givili A, Leibovici L, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004; *IMAJ* 2007; 25:469-473.
106. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176-189.
107. Castonola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Diseases* 2007;45 :1296-304.
108. Baysallar M, Güçlü AÜ, Şenses Z, Kaplan K, Ataergin S, Başustaoğlu AC, Febril nötrojenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Gülhane Tıp Dergisi* 2007;49:168-72.
109. Paul M, Gafer-Givili A, Leibovici L, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *IMAJ* 2007;9:424-429.
111. Febril Nötrojeni Çalışma Grubu. Febril nötrojenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora*, 2004, 9.1: 5-28.
112. De Pauw BE, Donnelly JP. Infections in the immunocompromised host: General principles. In: Mandell GL, Dolin R, Bennett JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:3079-3089.
113. Chuang Y ve ark. Cefepime versus ceftazidime as empiric monotherapy for fever and neutropenia in children with cancer. *The Pediatric infectious disease journal*, 2002, 21.3: 203-209).
114. Kebudi R ve ark. Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*, 2001, 36.4: 434-441.

115. Uygun V ve ark. Piperacillin/tazobactam versus cefepime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with neutropenia and fever: A randomized and open-label study. *Pediatric Blood & Cancer*, 2009, 53.4: 610-614.
116. Rosa, Regis G.; Goldani, Luciano Z. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2014, 58.7: 3799-3803.
117. Daniel S, Lisa M., et al. Impact of time to antibiotic on hospital stay, intensive care unit admission, and mortality in febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*, 2019, 27.11: 4171-4177.
118. Christa K ve ark. Association of time to antibiotics and clinical outcomes in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer: a systematic review. *Supportive care in cancer*, 2020, 28.3: 1369-1383.
119. Gavida R ve ark. Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador. *PLoS One*, 2012, 7.8: e43639.120.
120. Oberoi S, Trehan A, Marwaha RK, Bansal D. Symptom to door interval in febrile neutropenia: perspective in India. *Support Care Cancer*. 2013;21(5):1321-1327.
121. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A ve ark. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol*. 2001;19:3415-3421.
122. Das A, Trehan A, Bansal D. Risk Factors for Microbiologically-documented Infections, Mortality and Prolonged Hospital Stay in Children with Febrile Neutropenia. *Indian Pediatr*. 2018;55(10):859-864.
123. Mueller EL, Walkovich KJ, Mody R, Gebremariam A, Davis MM. Hospital discharges for fever and neutropenia in pediatric cancer patients: United States, 2009. *BMCCancer*. 2015;15:388.
124. Agyeman P, Aebi C, Hirt A ve ark. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:e114-9.

125. Badiei Z, Khalesi M, Alami MH ve ark. Risk factors associated with lifethreatening infections in children with febrile neutropenia: A data mining approach. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33:e9-12.



## 7. ÖZET

UÇAK Kübra, Lösemi Dışı Çocukluk Çağı Kanser Tanılı Hastalarda Febril Nötropeni Ataklarının Değerlendirilmesi. Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi

**Giriş ve Amaç:** Febril nötropeni, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ya da kanser tedavisi sırasında sık karşılaşılan, erken tanınıp gerekli tedbirler alınmadığında ölümlerle sonuçlanabilen onkolojik bir acildir. Her hastane, febril nötropeniye çok iyi tanınmalı, iyi değerlendirmeli ve bu konuda acil eylem planı hazırlamalıdır. Ayrıca belli aralıklarla, febril nötropeni ataklarının klinik seyir ve özellikleri değerlendirilmeli, tedavi etkinliğini inceleyen çalışmalar yapılmalıdır.

**Yöntem:** Çalışmamızda, Kasım 2019 - Nisan 2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Çocuk Onkoloji bölümünde takip edilmekte olan, lösemi dışı çocukluk çağı kanseri tanılı 18 yaş altı 30 hastanın 60 febril nötropeni atağı ileriye dönük incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru vital bulguları, başvurudaki kan sayımları, en son aldıkları kemoterapi, son kemoterapiden sonra geçen süre ve kültürde üreyen mikroorganizma incelendi. İlerleyen günlerde ateşin ve nötropeni tablosunun düzelme süresi, eritrosit, trombosit süspansiyonu nakil ihtiyacı, ampirik antibiyotik değişimi ihtiyacı olup olmadığı yürütücü doktor tarafından günlük vizitlerle kaydedildi. Ailelerin eğitim düzeyi, aylık geliri, evden başvurduysa ateş tespitinden sonra hastaneye geliş süreleri ve bu faktörlerin klinik seyir ile ilişkisi incelendi.

**Bulgular:** Katılımcıların ortalama yaşları 69 ay ( $\pm 55,57$ ); medyan yaşları 45 ay olarak saptandı. Febril nötropeni ataklarındaki en sık tanılar; Nöroblastom (%31,7), Wilms tümörü (%16,7) ve Non-Hodgkin lenfoma (%18,3) idi. Altmış febril atak sırasında alınan numunelerin 8'inde (%13,3) üreme saptandı. Bu atakların 3'ünde (%5) birden fazla üreme tespit edildi. 6 atakta (%10) bakteriyemi mevcuttu. Kan kültüründe üreyen bakterilerin %50'i GR +, %50 GR- bakterilerdi. İdrar kültürlerinin %80'inde GR-, %10'unda GR + ve %10'unda maya üremesi tespit edildi. Kateter kültüründe sadece 1 üreme tespit edildi. Febril atakların %76,7'sinin (46 atak), kemoterapi uygulamasından sonraki ilk 7 gün içinde meydana geldiği saptandı. En fazla atak görülen günler, kemoterapi uygulamasından sonraki 5. (%16,7) 6. (%16,7) ve 3. (%11,7) ve 7. (%10,0) günlerdi. Başvuru sırasında ateşi daha yüksek olan ve beyaz küre sayısı düşük hastaların ilerleyen süreçte tedavilerinde değişiklik yapma ihtiyacının diğer hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla;  $p=0,01$  ve  $p=0,001$ ). 60 febril nötropeni atağı 3'ü (%5) tedavi başarısızlığı ile sonuçlanırken, 57'sinde (%95) başarı sağlandığı tespit edildi. Geliri 4000 TL altında olan ailelerin hastaneye başvuru sürelerinin diğer ailelere göre anlamlı olarak

yüksek olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Lise ve üzeri eğitim almış olan annelerin hastaneye ulaşma sürelerinin diğer annelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ( $p<0,01$ ).

**Sonuç:** Febril nötropeni atakları sırasında ailenin geliri ve eğitim seviyesi gibi faktörler iyileşme sürecini etkileyebilmektedir. Febril nötropeni ataklarına yönelik sefepim antibiyoterapisi literatür verilerine benzer etkinlik göstermektedir. Çalışmamızda, febril nötropeni hastalarında en sık GR + bakterilerin ürediği ve en sık tanının Nöroblastoma olduğu saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Febril nötropeni, Ampirik tedavi, Kemoterapi, Çocuk onkoloji





## 8.İNGİLİZCE ÖZET - ABSTRACT

UÇAK Kubra, Evaluation of Febrile Neutropenia Attacks in Patients Diagnosed with Non-Leukemia Childhood Cancer, Kocaeli University, Department of Pediatrics,

**Objective:** Febrile neutropenia is an oncological emergency that encountered frequently in immunocompromised patients or during cancer treatment and may result in death if not recognized early and necessary precautions are not taken. In each hospital, febrile neutropenia should be well known and assessed well and an emergency action plan should be prepared. Also, the clinical course and features of febrile neutropenia attacks should be evaluated periodically and studies examining the effectiveness of the treatment should be conducted.

**Method:** In this study, 60 febrile neutropenia attacks of 30 patients under 18 years of age who diagnosed with Non-leukemia childhood cancer and were followed up by Kocaeli University Department of Pediatric Oncology between November 2019 and April 2020 were examined prospectively. The age, gender, vital signs and blood counts during the administration, the time elapsed since the last chemotherapy and the microorganism growing in culture were examined. In the course of treatment, the recovery time of the fever or neutropenia, the need for erythrocyte and platelet transfusion, and the need for antibiotic change were recorded by the executive medical doctor with daily based visits.

**Results:** The average age of the participants was 69 months ( $\pm 55.57SD$ ), where median age were determined as 45 months. The most common diagnoses in febrile neutropenia attacks were; Neuroblastoma (31.7%), Wilms tumor (16.7%) and Non-Hodgkin lymphoma (18.3%). Bacterial growth was detected in 8 (13,3%) of the samples taken during 60 febrile attacks. More than one growth was detected in 3 (5%) of these attacks. Bacteremia was present in 6 attacks (10%). 50% of the bacteria grown in blood culture were GR + bacteria. In 80% of urine cultures, growth of GR- was present whereas GR + growth was 10% and yeast growth was 10%. Only one bacterial growth was detected in the catheter culture. It was found that 76.7% (46 attacks) of febrile attacks occurred within the first 7 days after chemotherapy application. The days with the most attacks were the 5th (16.7%) 6th (16.7%) and 3rd (11.7%) and 7th (10.0%) days after chemotherapy. It was found that patients with higher fever and low number of white blood cells during the hospital administration had a higher need to make changes in their treatment in the future ( $p = 0.01$  and  $p = 0.001$ , respectively). While treatment of 3 (5%) of 60 febrile neutropenia attacks resulted in failure, 57 (95%) success was found. The average hospital admission period of families with income below 4000 TL was  $71.77 \pm 42.58$  minutes, and the average duration of hospital admission for families with income of 4000 TL and above

was  $44.58 \pm 23.68$  minutes. It was determined that the families who have income below 4000 TL have a significantly higher duration of hospital admission than other families ( $p < 0.05$ ). It was found that the time to reach the hospital of the mothers with high school education or higher was significantly higher than other mothers ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Factors such as family income and education level may affect the healing process during febrile neutropenia attacks. Cefepime antibiotherapy has similar efficacy to literature data in febrile neutropenia attacks. In our study, it was found that GR + bacteria were the most grown microorganisms in febrile neutropenia patients and the most common diagnosis was neuroblastoma.

**Key words:** Febrile neutropenia, Empirical therapy, Chemotherapy, Pediatric Oncology



## 10. EKLER

### 10.1 Veri toplam formu

Atak Tarih:

Febril nötropeni atak no:

Hastanın adı soyadı:

Yaş / Cinsiyet:

Tanı:

Evre:

Hastalık durumu:

Kardeş sayısı ve yaşları, okula giden kardeş sayısı

Evde yaşayan çalışan kişi sayısı

Ailenin eğitim düzeyi

Ailenin aylık ortalama geliri

Kemoterapi protokolü / fazı:

Son kemoterapi tarihinden itibaren geçen süre (gün):

Beklenen nötropeni süresi (gün):

Son iki ay içinde uygulanan radyoterapi (süre, alan, doz, fraksiyon):

Malignitenin kemik iliği tutulumu ve derecesi

Malignitenin durumu (remisyon, relaps veya aktif hastalık)

Ateş kriteri:

Ateş-başvuru süresi:

Febril atakta hastanın ortamı: Ev Hastane

Febril atak öncesinde ilaç kullanımı ( 1 hafta ):

Kateter: Yok

Var Tipi: Açık uçlu Port Lümen sayısı: Süre (gün) :

Lokalizasyon:

Fizik inceleme bulguları:

Ateş:

Nabız:

Solunum Sayısı:

Kan Basıncı:

İnfeksiyon odağı:

Kateter:

Oral kavite:

Paranasal sinüsler:

Gastrointestinal sistem:

Alt solunum sistemi:

Deri ve yumuşak doku:

SSS:

Diğer:

Hematolojik bulgular:

Hb: BK: ANS: Trombosit: CRP:

Diğer laboratuvar bulgular (patolojik bulgular):

Radyolojik tetkikler:

Akciğer grafisi:

Diğer; USG, BT, MRI vb

Mikrobiyolojik çalışmalar:

Boğaz kültürü:

Kan kültürü:

Kateter kültürü 1.Lümen 2.Lümen

İdrar kültürü:

Diğer kültürler:

Diğer mikrobiyolojik tetkikler:

İnfeksiyonun dokümantasyon şekli:

Bakteremi

Bakteremi dışı dokümente infeksiyon  
Klinik infeksiyon  
Olası infeksiyon  
Non-infeksiyöz ateş nedenleri

Tedavi ve izlem:

Ampirik antibiyotik tedavisi:

Monoterapi

Kombine

Kombine + glikopeptid

Antibiyotik + Antifungal

Diğer

Tedavi modifikasyonu Yok Var

Endikasyon:

Modifikasyon günü:

Modifikasyon türü:

Ampirik kombinasyonda değişiklik

Glikopeptid eklenmesi

Anti-anaerob eklenmesi

Anti-fungal eklenmesi

Anti-viral eklenmesi

Ateş yenilemesi nedeniyle tedavi modifikasyonu sırasında:

Fizik İnceleme bulgularında değişiklik:

Mikrobiyolojik yeni dokümantasyon:

Ateş kontrol süresi (gün)

Nötropenin düzelme süresi ( $> 1000 /\text{mm}^3$ ) (gün):

Kontrol Hb BK: ANS: Trombosit:

Febril nötropeni periyodunda destek tedaviler:

Hematopoetik büyüme faktörleri yok var

GCSF

GMCSF

Kullanım süresi

Eritrosit transfüzyonu (ünite sayısı, uygulandığı gün)

Trombosit transfüzyonu (ünite sayısı, uygulandığı gün)

Nutrisyonel destek: Miktar (gün): Süre (gün):

Hastanede yatış süresi (gün):

Tedavi başarısı:

Modifikasyonsuz

Modifikasyonlu

Başarısız

Tedaviye bağlı organ disfonksiyonu veya ilaç yan etkileri: Yok Var

Antibiyotik kullanım süresi: