T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KANSER TEDAVİSİ ALAN FEBRİL NÖTROPENİ ATAĞI İLE GELEN HASTALARDA AKUT FAZ REAKTAN DEĞERLERİNİN KLİNİKLE UYUMU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazlı AHMADOVA

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Fatma Betül ÇAKIR

İSTANBUL 2022

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KANSER TEDAVİSİ ALAN FEBRİL NÖTROPENİ ATAĞI İLE GELEN HASTALARDA AKUT FAZ REAKTAN DEGERLERİNİN KLİNİKLE UYUMU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazlı AHMADOVA

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Fatma Betül ÇAKIR

İSTANBUL 2022

ÖNSÖZ

Beni dünyaya getiren ve benim bu yıllara gelmemde emeği geçen her daim böyle bir ailem olduğu için Allah'a teşekkür ettiğim;canım annem,babam ve kardeşim Niyazi'ye ve yaşama sevincim; her daim varlığına şükür ettiğim ve hayatıma neşe katan iki evladım, nefesim; oğlum Eldar ve kızım Nilufer'e ,

Tezin proje aşamasından itibaren emeklerini benden hiç esirgemeyen, sadece eğitim ve öğretimimde değil her zaman beni dinleyen, destekleyen; Prof. Dr. Fatma Betül Çakır'a Başladığım ilk günden itibaren eğitimim boyunca hep örnek aldığım, hayata bakış açımı geliştiren, bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, her zaman minnettar kalacağım

.Dr.Öğr.üyesi Selçuk Uzuner'e ve Dç.Dr.Ayşegül Doğan Demir'e
Bana her zaman destek olup yol gösteren uzmandan daha çok ablalık eden
Uz. Dr. Hale Molla Kafi'ye

Uzmanlık eğitimim süresince, her konuda bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve yardımları ile sadece bana değil tüm asistan arkadaşlarıma kolaylık sağlayan ve destek olan kıymetli Ana Bilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Erkan ÇAKIR 'a,
Her zorlukda yanımda olan ve bana manevi destek sağlayan canım arkadaşım Saynur'a ve kıymetli İrana'ya

Emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim sevgili hocalarıma, bir aile gibi olduğumuz, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim, bu zorlu meslek hayatını bana sevdiren sevgili doktor ve hemşire arkadaşlarıma, tüm hastane çalışanlarına teşekkür etmek boynumun borcu. İyi ki varsınız.

Herşey için çok teşekkür ederi

ÖZET

KANSER TEDAVİSİ ALAN FEBRİL NOTROPENİ ATAĞI İLE GELEN HASTALARDA AKUT FAZ REAKTAN DEGERLERİNİN KLİNİKLE UYUMU

Amaç: Bu çalışmada kanser tedavisi alan febril nötropeni atağı ile gelen hastalarda akut faz reaktan değerlerinin klinikle uyumu araştırılmıştır.
Materyal ve Metod: araştırmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Onkoloji ve Hematoloji servisine son 5 yılda kanser tedavisi sonrası febril nötropeni tanısı ile yatan hastalar dahil edildi. Çalışmada, 2017-2021 arası dönemde hastanemizde kanser tedavisi gören hasta dosyaları taranarak, veriler retrospektif olarak elde edilmiştir. Febril nötropeni tanısıyla yatan hastalara ilişkin nötropenik atak sayıları, febril nötropeni süreleri, son aldıkları kemoterapiden sonra geçen süre, nötropenik atak sırasında ve sonrasındaki CRP ve prokalsitonin (PCT) değerleri, kan kültürü, idrar kültürü, kateter kültürü sonuçları ile beraber enfeksiyon tiplerine ilişkin bilgiler kaydedildi.
Bulgular: Çalışma kapsamında toplam 101 hasta değerlendirilmiştir. Hastalardan 70'i (%69.3) erkek, 31'i ise kız çocuktu. Çalışmaya alınan 101 hastanın 30'unun (%29.7) primer hastalığı nöroblastom, 19'unun (%18.8) Ewing sarkomu, 19'unun (%18.8) ALL olduğu saptandı. Hastalarının toplam febril nötropeni atak sayısı ortalama FN atak sayısı ise 4.93±2.67 idi. Hastaların hastanede ortalama yatış süresi 8.64±6.64 (2-38) gündü. Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'inde (%24.8) mukozit vardı. Kan kültürü çalışılan hastalardan 86'sının (%85.1) kan kültürü steril sonuçlanmış, 4'ünde (%4) Enterobacter, 2'sinde (%2) Staphylococcus, 2'sinde (%2) Lactobasillus, 1'inde (%1) *E.coli*, 1'inde (%1) *Pseudomonas*, 1'inde *Acinetobacter* ve 1'inde *Actinomices* ürediği görüldü. Hastaların 80'inin (%79.2) idrar kültüründe herhangi bir üreme saptanmadı. Buna karşın 6'sının (%5.9) idrarında Proteus, 6'sında (%5.9) Klebsiella, 5'inde (%5) de Enterobacter tespit edilmiştir. Hastaların atak başlangıç ile ikinci gündeki CRP ve PCT değeri ile; atak başlangıç ile beşinci gündeki CRP ile PCT ve ikinci gündeki CRP ve PCT değeri ile beşinci gündeki CRP ile PCT değeri arasındaki değişimin anlamlı olduğu görüldü. Ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerinin atak başlangıç CRP ve PCT değeri arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü. Mukoziti olan hastaların ateş düştükten sonraki PCT değerlerinin mukoziti olmayanlardan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. ASYE, AGE, OBA ve İYE'si olan ve olmayan kanser hastalarının atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinde anlamlı

fark saptanmadı. Hastanede yatış süresi ile atak sırasındaki PCT arasında pozitif yönde, ateşin düştüğü gün sayısı ile atak sırasındaki PCT arasında pozitif yönde, hastanede yatış süresi ile galaktomannan arasında pozitif yönde, ateşin düştüğü gün sayısı ile galaktomannan arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Mukoziti olan hastalarda FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresi daha yüksek bulunsa da gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. ASYE'si olan hastalarda FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı daha yüksek bulunsa da gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. OBA ve İYE'si olan ve olmayan hastalarda FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmadı. Kullanılan antibiyotik sayısı ve atak sırasındaki modifikasyon sayısı ile ikinci ve beşinci gün ölçülen CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Buna karşın ikinci ve beşinci gün ölçülen PCT değerleri ile kullanılan antibiyotik sayısı ve atak sırasındaki modifikasyon sayısı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı.
Sonuç: CRP ve PCT değerlerinin, FN atağı başlangıcında anlamlı olarak yükseldiği, takipte benzer şekilde azaldığı ve ateşin bittiği sürede de anlamlı olarak düştüğü saptandı. Mukoziti olan hastalarda, ateş düştükten sonra PCT değerlerinin yüksek kaldığı ancak ASYE, AGE, OBA ve İYE varlığında bu değerlerin, olmayanlara göre değişmediği tespit edilmiştir. Mukoziti ve ASYE'si bulunan hastaların anlamlı olmasa da, hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu ortaya konmuştur. CRP ve PCT değerleri, fizik muayene ve kültür takibinin yanısıra, FN sırasında, yardımcı tetkikler olarak kullanılması faydalı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Febril Nötropeni, CRP, Prokalsitonin, Çocuk

ABSTRACT

CLINICAL COMPATIBILITY OF ACUTE PHASE REACTANT VALUES IN PATIENTS WITH CANCER TREATMENT WITH FEBRILE NOTROPENIA EPISODE

Purpose: In this study, the clinical compatibility of acute phase reactant values in patients with febrile neutropenia who received cancer treatment was investigated.
Materials and Methods: Patients who were hospitalized in the Bezmialem Vakıf University hospital Pediatric Oncology and Hematology inpatient clinic with the diagnosis of febrile neutropenia after cancer treatment in the last 5 years were included in the study. The files of patients who received cancer treatment between 2017 and 2021 were obtained retrospectively. The number of febrile neutropenia episodes, duration of febrile neutropenia, time since last chemotherapy, CRP and procalcitonin (PCT) values during and after neutropenic episode, blood culture, urine culture, catheter culture results, chest X-ray results, thorax computerized tomography (CT) results and information about treatment regimens were recorded.

Results: A total of 101 patients, 70 (69.3%) were male and 31 were female. The diagnoses in the order of frequency were 30 patients neuroblastoma, 19 Ewing sarcoma and 19 ALL patients. The mean number of febrile neutropenic attacks were 4.93±2.67 idi. The mean number of hospital stay were 8.64±6.64. There were 25 (%24.8) patients with mucositis. Blood cultures were sterile in 86 (%85.1) patients; 4 (%4) Enterobacter, 2 (%2) Staphylococcus, 2 (%2) Lactobasillus, 1 (%1) *E.coli*, 1 (%1) *Pseudomonas*, 1 *Acinetobacter* and 1 *Actinomices* isolation. Urinary tract infection resulted in sterile in 80 (%79.2) patients. Proteus isolation was determined in 6 (%5.9), Klebsiella in 6 (%5.9), and Enterobacter in 5 (%5) patients. There were statistically significant corelation between the initial and second, second and fifth, and initial and fifth days of CRP and PCT values. Additionally, there were significantly corelation values between the initial and fever subsided values of CRP and PCT values. PCT values of patients with mucositis were significantly higher than that of patients without mucositis. There were no significant CRP and PCT values between the patients with and without lower respiratory tract, acute gastroenteritis, fever of unknown origin and urinary tract infections. There was positive corelation between hospitalisation duration and initial PCT values, between hospitalisation duration and galactomannan, fever subsided and galactomannan. FN attack number, duration of fever, duration of hospital stay were higher in patients with mucositis than patients without mucositis. FN attack number, and duration of fever were higher in patients with lower respiratory tract infection but this ws not significant. FN attack number, duration of fever and duration of hospital stay did not differ in patients with fever of unknown origin and urinary tract infection. The number of antibiyotics and the modification number did not differ according to the second and fifth days of CRP values. On the other hand, PCT values differed in second and fifth days according to the number of antibiyotics and the modification number.

Conclusion:

Both CRP and PCT values significantly increased throughout FN attack and significantly decreased till fever subsided at the end of the attack. PCT values were found to remain high in patients with mucositis at the end of FN attack, but PCT values were not different in patients with and without lower respiratory infection, acute gastroenteritis, fever of unknown origin and urinary tract infection. Patients with mucositis and lower respiratory tract infection were found to stay longer in hospital, but this value did not reach significance. CRP and PCT values, after physical examination and cultures of relevant liquids in the body are contributary in the diagnosis and progress of FN attack.

Keywords: Cancer, Febrile Neutropenia, CRP, Procalcitonin, pediatric

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
ÖZET ii
ABSTRACT iii
İÇİNDEKİLER v
KISALTMALAR DİZİNİ vi
TABLOLAR LİSTESİ vii
ŞEKİLLER LiSTESİ viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. FEBRİL NÖTROPENİ 3
2.2. FEBRİL NÖTROPENİDE TANIMLAR 3
2.2.1. Ateş 3
2.2.2. Nötropeni 3
2.3. FEBRİL NÖTROPENİDE RİSK FAKTÖRLERİ 4
2.4. FEBRİL NÖTROPENİDE ATEŞ NEDENLERİ 5
2.4.1. Enfeksiyon 5
2.4.2. Enfeksiyon dışı nedenler 5
2.5. FEBRİL NÖTROPENİDE ENFEKSİYON ETKENLERİ 5
2.6. NÖTROPENİK HASTALARDA ENFEKSİYON ODAKLARI 7
2.6.1. Akciğer enfeksiyonu 7
2.6.2. Mukozit 8
2.6.3. Gastrointestinal Enfeksiyonlar 8
2.6.4. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları 9
2.6.5. Üriner Sistem Enfeksiyonları 9
2.6.6. Kateterle İlişkili Enfeksiyonlar 9
2.7. FEBRİL NÖTROPENİNİN TANISI 10
2.7.1. Febril Nötropenide İstenecek Tetkikler 10
2.8. FEBRİL NÖTROPENİDE TEDAVİ PRENSİPLERİ 12
2.8.1. Antibiyotiklerin Kesilmesi 13
2.8.3. Antiviral Tedaviler 14
2.8.4. Koloni Stimüle Edici Faktörler ve İntravenöz İmmünglobulin (IVIG) Kullanımı 14
2.8.5. Granülosit Transfüzyonu 15
2.8.6. Kateter Enfeksiyonları Tedavisi 15

2.9. AKUT FAZ REAKTANLARI 15
2.9.1. C-Reaktif Protein (CRP) 15
2.9.2. Prokalsitonin (PCT) 17
3. GEREÇ VE YÖNTEM 18
3.1. Hasta Grubu 18
3.2. Verilerin Elde Edilmesi 18
3.3. Verilerin Analizi 18
4. BULGULAR 19
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 33
SONUÇLAR 37
KAYNAKLAR 39

KISALTMALAR DİZİNİ

AGE : Akut Gastroenterit
ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi
ASYE : Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BAL : Bronkoalveoler Lavaj
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CMV : Cytomegalovirus
CRP : C-Reaktif Protein
FN : Febril Nötropeni
G-CSF : Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GM : Galaktomannan
GM-CSF : Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
HSV : Herpes simpleks virüs
IV : İntravenöz
İFE : İnvaziv Fungal Enfeksiyon
İYE : İdrar Yolu Enfeksiyonu
RSV : Respiratuvar sinsityal virüs
PCT : Prokalsitonin
PTX : Pentraksin

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı 19
Tablo 2. Hastaların primer hastalıklarına göre dağılımı 19
Tablo 3. Hastaların toplam febril nötropeni atak sayısı 19
Tablo 4. Hastaların ateşlerinin düştüğü gün sayısı 20
Tablo 5. Hastaların hastanede yatış süresi 20
Tablo 6. Hastaların mukozit varlığına göre dağılımı 20
Tablo 7. Hastaların kateter kültürü sonuçlarına göre dağılımı 20
Tablo 8. Hastaların kan kültürü sonuçlarına göre dağılımı 21
Tablo 9. Hastaların idrar kültürü sonuçlarına göre dağılımı 21
Tablo 10. Hastaların Hb, Htc, PLT, WBC, MNS ve lenfosit sayıları 22
Tablo 11. Hastaların FN atağı sırasındaki, ikinci ve beşinci gündeki CRP ve PCT değerleri 22
Tablo 12. Hastaların FN atağı sırasındaki, ikinci ve beşinci gündeki CRP değerlerindeki değişim 22
Tablo 13. Hastaların FN atağı sırasındaki, ikinci ve beşinci gündeki PCT değerlerindeki değişim 23
Tablo 14. Hastaların FN atağı sırasındaki CRP ve PCT değerleri 23
Tablo 15. Atak sırasındaki CRP ile ateş düştükten sonraki CRP arasındaki farklılık 23
Tablo 16. Atak sırasındaki PCT ile ateş düştükten sonraki PCT arasındaki farklılık 24
Tablo 17. Toplam FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı, hastanede yatış süresi Hb, HTC, PLT, WBC, MNS ve lenfosit değerleri arasındaki ilişki 24
Tablo 18. Mukozit varlığına göre atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması 25
Tablo 19. ASYE varlığına göre atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması 25
Tablo 20. AGE varlığına göre atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması 26
Tablo 21. OBA varlığına göre atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması 26
Tablo 22. İYE varlığına göre atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması 27
Tablo 23. Toplam FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı, hastanede yatış süresi, galaktomannan atak sırasında ve ateş düştükten sonra CRP ve PCT değerleri arasındaki ilişki 28
Tablo 24. Mukozit varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması 29

Tablo 25. ASYE varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması 29
Tablo 26. AGE varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması 30
Tablo 27. OBA varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması 30
Tablo 28. İYE varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması 31
Tablo 29. Toplam FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayusu, hastanede yatış süresi, atak sırasındaki, ikinci gün ve beşinci gün CRP ve PCT değerleri, galaktomannan, kullanılan antibiyotik sayısı, atak sırasındaki modifikasyon sayısı arasındaki ilişki 32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Akut faz proteinlerinin günlere göre değişimi 16

1. GİRİŞ

Kanser, vücudun herhangi bir yerinde, hücrenin genetik materyalinin çevresel veya genetik faktörler nedeniyle değişmesi veya bozulması ile ortaya çıkan hastalıklar toplamı olarak tanımlanmaktadır. Mortalite nedenleri arasında 2. sırada yer alan kanser, 8,8 milyon kişi ile dünyadaki toplam mortalitenin 1/6'sını oluşturmaktadır (1).

Kanser tedavisi başlıca kanser hücreleri üzerine etkili olmasına rağmen özellikle kemoterapi, birçok normal hücreyi de etkileyerek hasta için istenmeyen yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Kemik iliği hücreleri, üreme hücreleri, kıl folikülleri ve gastrointestinal sistem hücreleri özellikle etkilenmekte ve buna bağlı olarak da hastada cilt, kemik iliği ve gastrointestinal sistemde çeşitli yan etkiler görülmektedir.

Kemik iliği hücreleri, özellikle deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına neden olan ve hücre siklusunu inhibe eden ajanlara oldukça hassastır. Bu yüzden miyelosupresif kemoterapötik ajanlarla tedavi edilen hastaların normal hematopoetik hücrelerinde kemoterapi uygulandıktan hemen sonra anlık hasar; uzun süreçte ise kümülatif hasar meydana gelmektedir. Bunun sonucunda hastalarda sitopeniler (anemi, trombositopeni ve lökopeni) görülmektedir.

Enfeksiyon riski ile nötrofil sayısı arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinen bir gerçektir. Nötropeni ciddi fungal ve bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkması için zemin hazırlayan son derece önemli durumlardandır.

Enfeksiyon riskiyle nötrofil sayısında ilişki olduğu uzun süredir bilinmektedir. Nötropeni fungal ve baktriyel enfeksiynların ortaya çıkmasına zemin hazırlayan önemli durumlardan birisidir. Nötropeniye ateşin eşik etmesi durumu ise febril nötropenidir. Febril nötropeni (FN), kemoterapi alan hastalarda kısa süre içerisinde ortaya çıkan sorunların en önemlisi olup genellikle hastanın yoğun tedaviye ve bakıma olan ihtiyacını artırır. Yapılan çalışmalarda hastada FN oluşması durumunda, hastanede yatış süresinin uzadığı, tedavi maliyetlerinde ve mortalitede artış (%9,5-12,5) gözlendiği belirtilmiştir (2,3). Özellikle son yıllarda yoğun doz kemoterapi yaklaşımının

uygulamada artması ve kemoterapi protokollerine immünolojik ve/veya hedefe yönelik ajanların dahil edilmesiyle FN gelişim riski artmaktadır.

Hastada FN gelişmesi durumunda, nötrofil düzeyleri düzelene kadar kemoterapinin ertelenmesi veya kemoterapötik ilaç dozunun azaltılması, sıklıkla uygulanan tedavi yaklaşımlarıdır. Ancak FN'nin tedavisi amacı ile kemoterapi sürecinde yapılan bu değişiklikler, ne yazık ki uzun dönemde kemoterapi ile küratif tedavinin başarısını olumsuz etkileyebilmektedir.

Akut faz yanıtı ateş, lökositoz ve plazmadaki çeşitli proteinlerin düzeylerinde bariz artış ile karakterizedir. Kanser hastaları ile kanser olmayan hastalar karşılaştırıldığında %10-20 oranında artmış protein döngüsünün olduğu bilinmektedir. Hastalar klinik olarak değerlendirilirken akut faz yanıtı altta yatan patolojinin varlığını, aktivitesini ve hastaların bu neoplastik transformasyona karşı geliştirdiği immün yanıtı gösterir. Bu sebepten ötürü de akut faz reaktanlarının takibi hastalığın ciddiyeti, şiddeti ve uygulanan tedavi yönteminin etkinliği açısından önemli kriterlerden birisidir. İnsan vücudu hem immün sistemin desteklenmesi hem de enflamasyona neden olan hastalık unsurlarını elimine ederek vücuttan dışarı atılmasının kolaylaştırılması için bazı maddelerin üretimini artırmakta iken bazılarını ise düşürmektedir. Bu maddeler akut faz reaktanları olarak adlandırılmaktadır. Karaciğerde IL6 kontrolünde sentezlenmekte olan C-reaktif protein (CRP) en fazla bilinen akut faz reaktanlarındandır. İnflamasyon, enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi pek çok durumda CRP artışı söz konusudur. Bir diğer bilinen akut faz reaktanı da prokalsitonindir (PCT). PCT, vücutta iltihabi reaksiyonların oluşmasından sonra kanda yükselen peptidlerden birisidir (4).

Bu çalışmada kanser tedavisi alan FN atağı ile gelen hastalarda akut faz reaktan değerlerinin klinikle uyumu araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FEBRİL NÖTROPENİ

Enfeksiyon riski ile nötrofil sayısı arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinen bir gerçektir (5). Nötropeni ciddi fungal ve bakteriyel enfeksiyonların ortaya çıkması için zemin hazırlayan son derece önemli durumlardandır. Nötropenin süresi ve derinliği ciddi enfeksiyonun ana nedeni olmakla beraber nötrofil fonksiyonlarındaki azalma ve doğal bariyerlerdeki bozulma da riskin artmasına neden olmaktadır. Ateş özellikle kanser hastaları açısından ciddi enfeksiyonların erken göstergelerinden birisi olabildiğinden ateşe neden olan etkenin laboratuar tetkikleri ile kanıtlanmasından önce ampirik antibiyoterapi başlanması hayati önem arz etmektedir (6).

2.2. FEBRİL NÖTROPENİDE TANIMLAR

2.2.1. Ateş

Ağızdan tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün ≥38,3˚C (101˚F) olması veya bir saatlik bir süreçte devamlı olarak ≥38,0˚C (100,4˚F) seviyesinde seyreden vücut sıcaklığı olarak tanımlanır. Vücut sıcaklığı ölçümlerinin koltuk altından yapılması önerilmemektedir. Zira bu ölçümler öz vücut sıcaklığını tam olarak yansıtmayabilir. Kolonize barsak mikroorganizmalarının çevresel mukoza ve yumuşak dokulara girişlerinin önlenebilmesi için nötropeni esnasında rektal vücut sıcaklığı ölçümlerinden uzak durulmalıdır (7).

2.2.2. Nötropeni

Periferik kandaki lökosit sayısının polimorfonükleer lökosit ve band nötrofillerin yüzdesi ile çarpımı sonucu elde edilen sayıya mutlak nötrofil sayısı denilmektedir. MNS <500/mm³ olan veya 500-1000/mm³ arasında olup, 24-48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik kabul edilmektedir (8,9).

2.3. FEBRİL NÖTROPENİDE RİSK FAKTÖRLERİ

FN'li hastalarda yapılacak olan risk değerlendirmesi neticesinde hastaya uygulanacak olan antibiyotik tedavisinin belirlenmesi ve hastanın hastaneye yatırılıp yatırılmamasına karar verilmesi mümkün olabilmektedir. Hasta düşük risk grubundaysa oral antibiyotik kullanılması yeterli olup hasta ayakta takip edilmektedir. Buna karşın yüksek risk grubunda olan hastalar hastaneye yaturılıp geniş spektrumlu intravenöz (IV) antibiyotik kombinasyonlarının uygulanması gerekir. Infectious Diseases Society of America (IDSA) rehberine göre nötropenik hastalarda ateş tespit edildiği zaman ilk olarak risk sınıflaması yapılmalıdır. Hastanın semptomları, altta yatan kanserin türü ve eşlik eden diğer tıbbi sorunlar risk sınıflamasının ve tedavi yöntemlerinin tespit edilmesinde önem arz eden durumlardır. Çocuklarda lösemi ya da ileri evre non-Hodgkin lenfoma yahut relaps lösemi/lenfoma tanısıyla takip edilen bir yaşın altındaki hastalar, 10 günden daha uzun süreli nötropenisi olanlar, sepsis ya da dokümante ağır enfeksiyonu bulunanlar, hastanede yatışı gerektirecek başka organ ya da sistemlere ilişkin hastalıkların eşlik etmesi, karın ağrısı, bulantı-kusma vb semptomların bulunması, tedaviye uyum güçlüğü yahut hastaneye ulaşması zor olanlar yüksek riskli hastalardır. Çocuklarda belirtilen bu klinik belirtilere sahip olmayan solid tümör ve erken evre non-Hodgkin lenfomalı hastalar ise düşük riskli hastalardır. Böyle hastaların oral antibiyotik ve hastaneye yatırılmadan tedavileri mümkün olsa da, birçok merkez, bu grup hastayı da hastaneye yatırarak tedavi etmeyi tercih etmektedir (10,11).

Enfeksiyonun ortaya çıkma riskinin artmasına neden olan en önemli faktörlerden ikisi nötropeninin derinliği ve süresidir. Nötrofil sayısındaki azalmaya bağlı olarak hastalarda enfeksiyon görülme riskinde de artış meydana gelir. Bununla beraber nötropeni süresinin uzaması farklı enfeksiyonların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Kısa süreli nötropenilerde bakteriyel enfeksiyonlar ön plandayken uzun süreli nötropenilerde ise fungal enfeksiyonların ortaya çıktığı bildirilmektedir.

FN tanısı almış, yüksek riskli gruptaki çocuklara gram negatif ve gram pozitif bakterileri kapsayacak şekilde antipsödomonal beta laktam grubu veya karbapenem grubu geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi en erken şekilde başlanmalıdır (AI). Çocuk klinik olarak stabil değilse veya dirençli enfeksiyondan şüpheleniliyorsa veya dirençli enfeksiyon oranlarının yüksek olduğu bir merkezde tedavi ediliyorsa gram negatif

bakterilere karşı etkili ikinci bir ajanın veya glikopeptidlerin eklenmesi düşünülmelidir (BI) (12).

2.4. FEBRİL NÖTROPENİDE ATEŞ NEDENLERİ

2.4.1. Enfeksiyon

a. Bakteriyel enfeksiyon b. Bakteriyel olmayan enfeksiyonlar

- Bakteriyemi

- Bakteriyemi dışı mikrobiyolojik dokümantasyon

- Klinik olarak dokümante edilen

- Fungal

- Viral

2.4.2. Enfeksiyon dışı nedenler

a. Tümöre ikincil nedenler

b. Diğer nedenler

c. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu

d. Kemoterapötik ve diğer ilaçlar

e. Tümör embolisi

f. Doku nekrozu

g. Tanı ve tedavi amacı ile yapılan girişim komplikasyonlarıdır (13,14).

2.5. FEBRİL NÖTROPENİDE ENFEKSİYON ETKENLERİ

Ateş genellikle kemoterapi sonucunda gelişmekte olan nötropeni sırasında ortaya çıkmaktadır. Solid tümörü bulunan hastaların %10-50'sinde, hematolojik malignitesi olanların %80'inden fazlasında bir yahut birden çok kemoterapi

döneminden sonra nötropeniyle ilişkili ateş ortaya çıkmaktadır (15). Klinik açıdan tanımlanmış olan enfeksiyonlr febril atakların %20-30'unda görülmekte olup enfeksiyonların sık görüldüğü yerler intestinal sistem, deri, akciğerler ve yumuşak dokudur. FN'li olguların sadece %10-30'unda mikrobiyolojik açıdan etkenler dökümante edilebilmektedir. Bakteriyemi genellikle uzamış yahut derin nötropeniyle seyreden ataklarda görülür (11).

Mikrobiyolojik açıdan tanımlanmış olan olgularda ise enfeksiyona neden olan faktörler bakteriler, virüsler, mantarlar ve protozoalar olup önemli bir kısmı konakçının endojen bakteriyel florasından kaynaklanmaktadır. Sitotoksik kemoterapinin yeni ortaya çıktığı 1960 ve 70'li yıllarda gram negatif patojenler ön planda iken 1980 ve 90'lı yıllarda ise gram pozitif cilt florasıyla kolonizasyona yol açabilen lümen içi plastik venöz kateterlerin kullanımının artması nedeniyle gram pozitif organizmalar çok daha yoğun bir şekilde görülmeye başlanmıştır (14).

Gram pozitif mikroorganizmalar çoğunlukla lümenli santral kateter kullanımına bağlı ve yoğun kemoterapi sonucunda ortaya çıkan mukozit ile ilişkilidir. Gram negatif ve anaerob mikroorganimzların neden olduğu enfeksiyonlar ise genellikle konağın gastrointestinal florasından kaynaklanmakta iken gram pozitif mikroorganizmalara bağlı olarak ortaya çıkan enfeksiyonlar ise cilt ve solunum yolu florasından kökenlenmektedir. Dirençli gram negatif bakteri türleri de bilhassa son dönemlerde FN'li hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonların önemli etkenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum çeşitli sağlık kuruluşlarında FN'li hastalarda epidemiyolojik eğilimin yeniden gram negatif etkenlere doğru kaymasına yol açmıştır (16,17).

Nötropenili hastalarda fungal enfeksiyonlar önemli nedenlerden olup invaziv fungal enfeksiyonlarının büyük bölümğne *Candida* ve *Aspergillus* türleri neden olmaktadır. En fazla izole edilen mantar türü *C.albicans* olmakla beraber non-albican suşlarının rolü artmaktadır. Küfler arasında ise *Aspergillus* türleri oldukça etkili olup en yaygın izole edilen tür *A.fumigatus*'tur (18-20). FN'de ampirik antibiyotik ve antifungal ajan seçiminde ilgili merkezlerin antibiyotik direncini değerlendirmeleri de son derece önemli hususlardan birisidir.

2.6. NÖTROPENİK HASTALARDA ENFEKSİYON ODAKLARI

2.6.1. Akciğer enfeksiyonu

Nötropenisi olan hastalarda en yaygın enfeksiyon odağı akciğerledir. Enfeksiyona bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler neden olmaktadır (21). Nötropeninin erken dönemlerinde akciğer infiltrasyonu bulunan çocuklara ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik uygulanmalıdır. En yaygın görülen patojenler *S.pneumonia, H.influenza, Chlamydia, Mycoplasma* ve hastaneden kazanılmış gram negatif basiller olan *Klebsiella, Pseudomonas* ve *E.coli*'dir. Tedaviye karşın klinik açıdan bir düzelme söz konusu değilse ve infiltrasyonlar devam ediyor ise *Mycobacterium* ve *Nocardia* türü bakteriler ya da invazif mantar enfeksiyonları düşünülmelidir (22).

Nötropenik çocukta diffüz interstisyel infiltrasyon varlığında sık görülen solunum yolu patojenleri olan *Legionella, Mycoplasma* türleri ve profilaksi almayan çocukta *Pnömosistis carini* düşünülmelidir. Bu enfeksiyonlar sıklıkla üst solunum yolu bulguları ile kendini gösterir. *Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), influenza* ve *parainfluenza* virüsleri için nazofarengeal yıkama sıvısı incelenmelidir. Balgam incelemesi ve nazofarengeal lavaj ile tanı konamıyorsa bronkoskopi düşünülmelidir (23).

Nötropenik hastalar *Pnömosistis carini* açısından da risk taşımaktadır. *Pnömosistis carini* pnömonisi akut ve fulminan seyreder. Bronkoalveoler lavaj (BAL) yüksek oranda tanı koydurucudur. Bu hastalarda profilaktik olarak trimetoprim-sülfametoksazol tedavisi başlanmalıdır (21).

Sitomegalovirüs'e (CMV) bağlı pnömoni gelişim sıklığı otolog nakillerde %1-6, allojenik nakillerde ise %10-30 oranında bildirilmiştir (24-26). En sık bulgular ateş, öksürük, nefes darlığı ve hipoksidir (27). Radyolojik olarak yaygın buzlu cam görünümü sıklıkla gözlenmek ile birlikte konsolide alanlar, retiküler infiltrasyon ve plevral efüzyon gözlenebilir. Tanıda BAL'dan viral kültür ya da polimeraz zincir reaksiyon (PCR) yöntemi ile virüsün saptanması en sık kullanılan yöntemlerdir (28). Akciğerlerde Aspergillus türlerine karşı savunma hattı konidiaları içine alarak

öldürebilen makrofajlardır. Bu sebepten ötürü de nötropeni yahut nötrofil disfonksiyonu invaziv aspergilloz açısından önemli risk faktörlerindendir (29).

2.6.2. Mukozit

Kemoterapi yahut radyoterapi nedeniyle ağız mukozasında meydana gelen inflamasyon ve ülserasyonlar mukozit olarak adlandırılmakta olup kanser hastalarında ağrının önemli nedenlerindendir. Parenteral beslenme desteği gerektirecek kadar önemli boyutlara ulaşabilmektedir (30). Bilhassa metotreksat gibi antimetabolitler ve doksorubisin gibi antitümöral antibiyotikler mukozite neden olmaktadır. *Candida* kaynaklı enfeksiyonlar genellikle nistatin ile tedavi edilir (22). Viral etken olarak da en sık *Herpes simpleks virüs (HSV)* izole edilmiştir. Tedavisinde oral asiklovir başlanır. Ciddi olgularda IV asiklovir verilebilir (31).

2.6.3. Gastrointestinal Enfeksiyonlar

Sindirim sistemi, sindirim fonksiyonlarına ek olarak hümoral ve hücresel bağışıklık sistemleriyle birlikte zengin lenfatik dokusu ile enfeksiyonlara karşı önemli bir bariyer görevi görür. Kanser hastalarında bağışıklık sisteminin baskılanması, nötropeni, kemoterapi ve radyoterapi sonrasında sindirim sisteminin yapısı ve bariyer fonksiyonu bozulur. Bunun sonucu olarak stomatit, gingivit, mukozit, perodontit, özofajit, gastrit, enterokolit, nötropenik kolit (tifilit), perianal apse/selülit, hepatosplenik kandidiazis, hepatotoksisite, graft versus host hastalığı, pankreatit ortaya çıkabilir. Bu klinik tablolara ise en sık karın ağrısı, karında hassasiyet, bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal veya kabızlık eşlik eder (32).

Nötropenisi olan hastalarda gastrointestinal sistem mukozasının mikroorganizmalar ile invazyonuyla çekum yahut apendikste nekrotik enteropati meydana gelmekte olup bu da nötropenik enterokolit veya tifilit olarak adlandırılır (33). Ateş ve karın ağrısı semptomlarının yanı sıra ağ alt kadranda duyarlılık söz konusudur. En yaygın etken *Clostridium septicum*'dur (34).

Antibiyotik kullanımıyla ilişkili kolit genellikle *Clostridium difficile* toksini ve invazyonuyla ilişkilidir. Kemoterapide kullanılmakta olan ilaçlar *Clostridium difficile*'nin neden olduğu kolit riskinin artmasına neden olmaktadır (35). Perianal

enfeksiyon riski başlangıçta nadir olmakla beraber uzamış (>7 gün) ve derin nötropenik (<100/mm³) durumlarda artış gösterir (36). Perianal bölgede renk değişikliği yahut ağrı söz konusu ise anorektal enfeksiyon açısından değerlendirme yapılmalıdır. Gram negatif basiller, enterokoklar ve anaeroblar etken olabildiğinden geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmeli ve anaerobları da içermelidir.

2.6.4. Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

FN'si olan hastalarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ender olarak görülür. Ventrikuloperitoneal şant gibi cerrahi müdahale yapılan hastalar risk grubundadır. *Staphylococcus, Corynobacterium, Propionibacterium acnes, Enterococcus,* gram negatif basiller ve *Candida* etken olabilir. Ateş ve baş ağrısı gibi semptomlar görülebileceği gibi herhangi bir semptom da görülmeyebilir (30).

2.6.5. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Nötropenili hastalarda üriner sistem enfeksiyonları ender olarak görülmektedir. İdrarda lökosit saptanmaması tanıyı güçleştirmektedir. Bir başka odağın olmadığı durumlarda idrar kültüründe mikroorganizma saptanması ile tanı konulmaktadır.

2.6.6. Kateterle İlişkili Enfeksiyonlar

Santral venöz kateter bulunması tedavi uygulamalarını, kan transfüzyonlarını ve tetkik için kan alımını kolaylaştırmıştır. Kateter uygulamasının dezavantajları ise tromboz ve enfeksiyon açısından risk teşkil etmesidir. Katetere bağlı enfeksiyon riski %2.7-60 arasında değişmektedir (37).

Çıkış yeri enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinin <2cm yakınında bulunan ciltte şişlik, kızarıklık, hassasiyet ve pürülan akıntı gibi enfeksiyon bulgularının olması

Cep enfeksiyonu: Kateter haznesinin üzerindeki ciltte yahut port çevresinde enfeksiyon bulgusunun olması

Tünel enfeksiyonu: Kateter çıkış yerinden >2 cm uzaklıkta yahut kateter üzerindeki dokularda enfeksiyon bulgusun olmasıdır.

Kolonize kateter denildiğinde herhangi bir klinik bulgu bulunmamasına karşın kateter kültürlerinde üreme olduğu anlaşılmaktayken kateterle ilişkili sistemik enfeksiyon ise sepsis semptomları bulunan ve başka klinik enfeksiyonu olmayan hastalarda kateter ve periferik vende aynı etkenin tespit edilmesini ifade etmektedir (9).

Kateter ile ilişkili enfeksiyonlarda en sık etken gram pozitif mikroorganizmalardır. Bunlardan en sık izole edilen *koagülaz negatif stafilokoklar*'dır. Sık hastaneye yatış nedeniyle hastalarda gram negatif basiller ile kolonizasyon riski de yüksek olmaktadır. Anaerob ve fungal etkenler düşük oranda izole edilmektedir (37,38).

Kardiyak instabilite, hipotansiyon, 48 saat boyunca uygun antibiyotik tedavisinin uygulanmasına karşın kültürde üremenin devam etmesi tünel enfeksiyon varlığını düşündürmekte olup böyle durumlarda kateter çıkarılmalıdır. Bunların dışında *Candida* ve *Fusarium* gibi fungal patojenler, *Bacillus cereus* ve *Mycobacterium* türlerine bağlı olarak ortaya çıkan enfeksiyonlarda da kateterin çıkarılmasın önerilmektedir (39,40).

2.7. FEBRİL NÖTROPENİNİN TANISI

Ağızdan tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün ≥38,3˚C (101˚F) olması veya bir saatlik bir süreçte devamlı olarak ≥38,0˚C (100,4˚F) seviyesinde seyreden vücut sıcaklığı ile beraber, hastada, MNS <500/mm³ olan veya 500-1000/mm³ arasında olup, 24-48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen nötropenisi bulunan hastalar FN atağında oldukları kabul edilmektedir. Kanser tedavisi sırasında en yaygın görülen komplikasyonlardan birisi FN'dir. Erken davranılıp gerekli önlemlerin alınmaması durumunda ölüme sebebiyet verebilmektedir. Bu nedenle de uygun tanı önlemleriyle hızlı bir şekilde antibiyotik tedavisinin başlanması gerekir.

2.7.1. Febril Nötropenide İstenecek Tetkikler

Yatışına karar verilen hastada ikinci önemli aşama hangi testlerin isteneceğidir. IDSA'ya göre tam kan sayımı, periferik yayma ve lökosit formülü, üre, kreatinin, elektrolitler, karaciğer enzimleri ve bilirubin alınmalıdır (A-III). Hastada kateter varsa biri kateterden diğeri bir venden, kateter yoksa iki ayrı venden kan kültürü alınmalıdır (A-III). Hastanın kliniğine göre uygun yerlerden de kültür alınabilir (idrar, boğaz, yara,

beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi). Solunum sistemi şikayet ve bulguları varsa akciğer grafisi de istenir. Hasta asemptomatik ise grafi gerekmez (A-III) (11).

İdrar örneği ve kültürü alınması çok tartışılan bir konudur. Hastalar nötropenik oldukları için idrarda lökosit görülmez. Küçük çocuklarda nitrit testinin güvenilir olmaması ayrı bir sorundur. Buna rağmen steril koşullarda orta idrar akımı örneği alınmalı, tetkik ve kültür için laboratuvara gönderilmelidir (41-43). Altın standart tanı yöntemi kan kültüründe etkenin üretilmesidir. Ancak sonuca ulaşmak zaman alacağı için bazı tanısal belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Nötropenik hastalardaki infeksiyonların tanısında çeşitli inflamatuar belirteçler araştırılmış, ancak tanısal değerlerinin sınırlı olduğu saptanmıştır. CRP, interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) bu hasta grubunda en iyi bilinen inflamatuar belirteçlerdir. CRP'nin eksiklikleri, geç yükselmesi ve infeksiyon dışı inflamasyonlarda da artmasıdır. IL-6 ve IL-8; ciddi infeksiyonlarda erken ve duyarlı belirteçler olarak bilinirler ve FN'deki hastalarda CRP'den daha üstün oldukları vurgulanmaktadır. Ancak uygulamadaki başlıca eksiklikleri, doku hasarından da etkilenmeleri, özgüllüklerinin düşük olması ve maliyetlerinin yüksek olmasıdır. Sonuçta bu hasta grubunda infeksiyonların erken tanısında yararlı olabilecek, altta yatan hastalığın aktivitesinden bağımsız, infeksiyonların şiddetini yansıtan ve septik komplikasyonlar için yüksek ve düşük riskli atakları ayırt edebilen, uygun maliyetli yeni belirteçlere gereksinim vardır. Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasidden oluşan kalsitoninin prohormonu bir proteindir ve bakteriyel infeksiyonların yeni bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Düzeyi 2-4 saat içerisinde 5 bin kata kadar çıkabilmekte olup, 6-8 saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşır, 12 saat sonra ise plato çizer. Bu sebepten ötürü de CRP ve diğer akut faz reaktanlarına kıyasla üstünlüğü söz konusudur (44). FNatağında bulunan hastalarda serum PCT düzeylerinin bakteriyel infeksiyonların erken tanısında ve prognozu belirlemede yararlı olabileceği bildirilmektedir (45). Ancak yukarıda saydığımız belirteçlerin tanısal değerleri sınırlı olup, nötropenik ateşteki rolleri halen tartışmalıdır. Yardımcı testler olarak halen birçok merkezde kullanılmaktadır.

2.8. FEBRİL NÖTROPENİDE TEDAVİ PRENSİPLERİ

FN, sitotoksik kemoterapinin en önemli komplikasyonları arasında almaktadır. Bu hastalarda epizodlar başlıca mortalite ve morbidite nedenidir. Solid tümör hastalarının %10-50'sinde ateş meydana gelmekte iken kemoterapiye bağlı nötropeni esnasında hematolojik maligniteli olan hastaların ise %80'inden fazlasında ateş bulunur (46).

Tüm FN'li çocuklarda enfeksiyon hızlı ilerleyebileceğinden, ayrıntılı fizik muayene yapılıp, kültürleri alındıktan sonra hızlıca antibiyoterapi başlanmalıdır. Seçilecek antibiyotikler bakterisidal, geniş spektrumlu, düşük toksisiteli ve kolay uygulanabilir olmalıdır (47).

Eğer ciddi komorbid durumlar yoksa tek ilaç olarak antipsödomonal sefalosporin, geniş spektrumlu penisilin veya karbapenem başlanabilir. Antipsödomonal sefalosporin olarak sefepim tercih edilmelidir. Seftazidim son yıllarda biraz geride kalmıştır. Penisilin olarak piperasilin tazobaktam veya tikarsilin klavulanik asit tercih edilebilir. Karbapenem olarak meropenem veya imipenem verilir. Eğer dirençli gram negatif bakteri öngörülüyorsa yukarıda sözü edilen antipsödomonaller ikili olarak başlanır veya tek antipsödomonal ve aminoglikozid kombinasyonuna geçilir. Sepsis veya septik şok varlığında aminoglikozidli kombinasyon tercih edilmektedir (12,48).

Rutin ampirik glikopeptid (vankomisin veya teikoplanin) tavsiye edilmez. Bu ilaçlar durumu iyi olmayan veya gram pozitif enfeksiyon semptom veya bulguları olan hastalar için daha uygundur. İtalyan Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Derneği grubu bu ilaçları kateter, deri, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonları ile ciddi mukozit varlığında önermektedir (49-51).

Ampirik antibiyotik tedavisi seçimlerinde eskalasyon ve de-eskalasyon stratejileri daha çok erişkin hastalarda uygulanmakta olup, bu tedavi şekli çocuk hastalarda sınırlı merkezde kullanılmaktadır (52).

24-72 saat sonra hastanın durumuna göre değişikliklere gidilir. Hastanın ateşi düşmüşse başlanmış olan ikinci antipsödomonal veya glikopeptid kesilir. Hastanın ateşi devam ediyor fakat durumu iyi ise değişiklik yapılmaz. Ateş devam ediyor ve durum

kötüleşiyorsa dirençli bakterilere ve anaerobiklere etkili olabilecek ilaveler yapılır. Örnek vermek gerekirse metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* için vankomisin, linezolid; vankomisin dirençli *enterokoklar* için linezolid; genişlemiş spektrumlu beta laktamaz için karbapenem ve karbapenemaz salgılayan *Klebsiella* geliştirmişler için de polimiksin-kolistin seçilir (12, 48).

2.8.1. Antibiyotiklerin Kesilmesi

Antibiyotikleri başlamak kadar kesmek de çok önemlidir. Endikasyonun geniş tutulması, dirençli suşların gelişmesi, yan etkiler ve maliyet gibi nedenlerle ne kadar doğru değilse, erken kesme de ateşin nüksetme olasılığı nedeniyle tehlikelidir. Kabul gören öneriler şöyledir:

a. Eğer kültürler steril, son 24 saatte ateş yok ve kemik iliği düzelme gösteriyorsa antibiyotikler 48. saatte kesilebilir. Nötrofil sayısının >500/mm³ olması iyileşme yönünde gelişme olarak kabul edilir.

b. Günlük yapılan muayene ve tetkikler sonunda bir enfeksiyon tanımlanırsa ve ateş devam ediyorsa enfeksiyona uygun tedaviye geçilir.

c. Ateş düştükten sonra da nötropeni devam ediyorsa antibiyotiklere devam edilir. Düzelme olursa kesilir. Olmazsa antibiyotik altında iki hafta tamamlanır (12, 48).

2.8.2. Febril Nötropeni ve Antifungal Tedavi

Ampirik antifungal tedavi FN hasta tedavisinde çok önemli bir yere sahiptir. Nedeni nötropeninin uzaması durumunda invaziv fungal enfeksiyon (İFE) geçirme riskinin olmasıdır. Akut miyeloid lösemi, relaps akut lenfoblastik lösemi (ALL), yüksek miyelosüpresif tedavi alan maligniteler, allojenik kemik iliği nakli olan hastalar, İFE geçirme açısından yüksek riskli olarak tanımlanmıştır. Bu grupta ateşin 4. günde (>96 saat) devam etmesi ve 10 günden uzun sürebilecek bir nötropeni olasılığı kendilerini İFE açısından yüksek riskli kılar. Standart riskli ALL, lenfoma ve solid tümörlerin çoğu İFE açısından düşük riskli kabul edilirler. Yüksek riskli hastalarda haftada iki defa

galaktomannan (GM) bakılması uygundur. GM pulmoner aspergilloz için bronkoalveoler lavajda, santral sinir sistemi aspergillozu için BOS'da bakılabilir. Düşük riskli hastalarda rutin GM taraması önerilmez. Çocuklarda yalancı pozitif ve negatif değerlerden dolayı beta glukan testi önerilmez. Yüksek riskli hastalara akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) çekilir ve şüpheli yerlerin görüntülenmesine geçilir. İki yaş üstü çocuklarda sinüs BT gündeme gelmelidir (12).

Yüksek riskli hastalarda bugün için kabul edilen görüş 96 saat ve daha fazlası geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen süren ateşte ampirik antifungal başlanmasıdır. Kaspofungin veya lipozomal amfoterisin B başlanır. Düşük riskli hastalarda da ateşin devamında ampirik antifungal gündeme gelmelidir (12). GM pozitif veya görüntüleme bulguları küf mantarı lehine ise vorikonazol tercih edilir. Tedavi süresi gidişata göre ayarlanır. Nötropenisi düzelen, genel durumu iyi olan ve İFE bulgusu olmayanlarda antifungal kesilebilir (12, 43, 48).

Ateşli nötropenik hastada 1 haftadan daha uzun süreli ateş, uzun süreli nötropenisi bulunan hastalarda bir hafta yahut daha sonra ateşin nüksetmesi, nötropeninin düzelmesi esnasında süreğen veya tekrarlayan ateş, sinüs duyarlılığı, yüz bölgesinde şişlik, nazal mukozada siyah kabuklu, ülseratif lezyonlar, antibiyotik kullanımına karşın devam eden pulmoner infiltrasyonlar yahut yeni fokal lezyonlar amfoterisin B ekleme endikasyonları olarak bildirilmiştir (53).

2.8.3. Antiviral Tedaviler

Aktif klinik ya da laboratuar bulguları söz konusu ise *Herpes simplex virus* ya da *Varicella zoster virus* enfeksiyonlarının tedavi edilmesi gerekir. Asiklovir ya da valasiklovir rahatlıkla çocuklarda kullanılmaktadır. İlaç endikasyonu bulunan diğer bir viral hastalık ise influenza'dır. Laboratuar bulgusu pozitif olan hastalarda nöraminidaz inhibitörleri verilmekte olup RSV enfeksiyonu için rutin tedavi önerilmemektedir (48).

2.8.4. Koloni Stimüle Edici Faktörler ve İntravenöz İmmünglobulin (IVIG) Kullanımı

Yapılan araştırmalar sonucunda granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ya da granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktörlerin (GM-CSF) nötropeni

süresinde kısalma sağladıkları ancak antibiyotik kullanımı, ateşin süresi, morbidite ve mortalite üzerinde etkilerinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Kemik iliğinin iyileşmesinde gecikme, derin ve uzun dönemli nötropeniye neden olan kemoterapi, pnömoni, hipotansiyon, sinüzit, sistemik fungal enfeksiyon durumlarında kullanılabilir (9) ancak FN sırasında önerilmemektedir (48). Bu ataklarda IVIG verilmesinin tedavi yanıtı üzerinde etkili olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (54).

2.8.5. Granülosit Transfüzyonu

Rutin kullanımı önerilmemektedir. Spesifik bir endikasyonu yoktur. Ajan mikroorganizmanın gösterildiği ve optimum antibiyotik tedavisi ve/veya koloni stimüle edici faktörler verilmesine karşın derin nötropenili hastalara ait enfeksiyon ve kontrol edilemeyen şiddetli fungal enfeksiyonlarda kullanımı önerilmez (8,9).

2.8.6. Kateter Enfeksiyonları Tedavisi

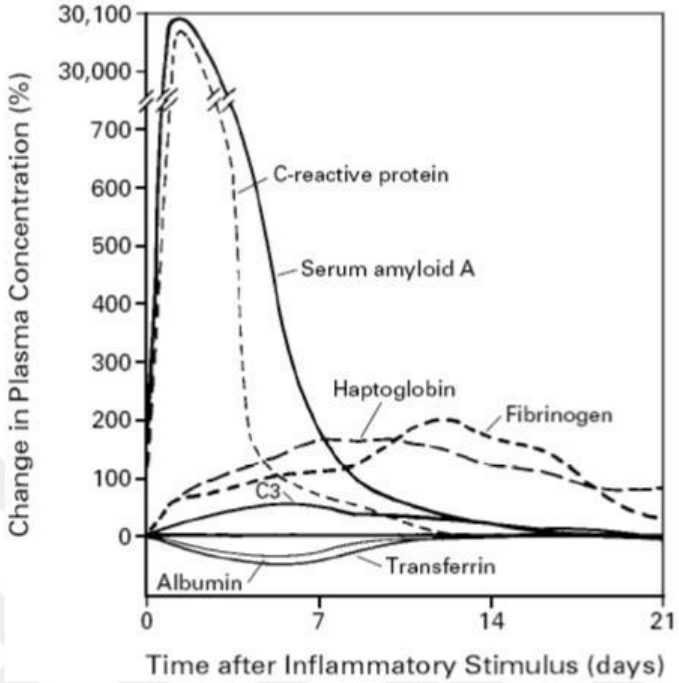
Kateter birlikte kan akım enfeksiyonlarında neden *S. Aures, P. aeruginosa*, mantar veya *mikobakteri* ise kateter çıkarılır ve hasta 14 gün tedavi edilir. *Koagülaz negatif stafilokok* enfeksiyonunda ise antibiyotik tedavisi altında kateter yerinde kalabilir. Kateter enfeksiyonu derin doku enfeksiyonu, endokardit veya septik tromboz gibi komplikasyonlara yol açmışsa tedavi süresi 4-6 hafta gibi uzun tutulur (48).

2.9. AKUT FAZ REAKTANLARI

2.9.1. C-Reaktif Protein (CRP)

Hepatositler tarafından yapılan ve 5 subünitten oluşmuş 105 kDa mol ağırlığında bir polipeptiddir. TNF-α,IL-1, IL-6 ve prostaglandinler CRP oluşumunu uyarır. İlk kez 1930’da Tillett ve Francis pnömonili vakalarda pnömokokun karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein "karbonhidrat reaktif protein" (CRP) olarak değerlendirilmiş, daha sonra doku zedelenmesi ile giden diğer birçok patolojik durumda ölçülebilir yüksek seviyelerde oluştuğu görülmüştür. Doku zedelenmesi veya enflamasyondan 8-60 saat sonra normalin yüzlerce katına yükselebilir. Ortalama yarı ömrü 19 saattir. İmmunkompetan vakalarda, plazma CRP konsantrasyonları enflamasyonun ciddiyetini

belirtir. CRP, nötrofil yüzeylerine bağlanıp bunların endotelial hücrelere yapışmasını engelleyerek inflamatuar odakta lökosit birikmesini azaltmaktadır (55).



Şekil 1. Akut faz proteinlerinin günlere göre değişimi

CRP'nin en büyük fonksiyonu, patojen mikroorganizmadaki fosfokoline veya zedelenmiş konak hücresindeki fosfolipid yapılara bağlanmaktır. Kompleman aktive edici ve opsonik etkileri bu sayede oluşur. CRP'nin konak immun savunmasında rol oynadığı kabul edilmektedir. Ciddi enfeksiyonların oldukça güvenilir bir bulgusudur. Doku zedelenmesi ile giden hastalıklarda da bazen yeterli artış olmayabilir. Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda duyarlılığı %89, özgüllüğü %77 gösterilmiştir (56-58).

Yüksek düzeylerde ölçülen değerler büyük ihtimallebakteriyel enfeksiyonu gösterir. Serum/plazma CRP seviyesi serum sedimentasyon hızından daha çabuk artar ve hastalık sonrasında ESH normale gelmeden günler önce CRP çabucak azalarak normal aralığına ulaşır. CRP vakaların yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişir, serum ve plazma seviyeleri enfeksiyöz olmayan enflamatuar olaylarda nonspesifik olarak yükselir. Offidani ve arkadaşları hematolojik maligniteli ateşli vakalarda fungal akciğer infiltrasyonlarda nonfungal akciğer infiltrasyonlara göre CRP' nin anlamlı düzeyde yüksek bulunduğunu göstermişlerdir (59).

2.9.2. Prokalsitonin (PCT)

PCT, karaciğer ve böbrek parankim hücrelerinden, adipositlerden, tiroid C hücrelerinden ve kas hücrelerinden bakteriyel toksinlere yanıt olarak salınmakta olan, 116 aminoasitten meydana gelen, 13 kDa ağırlığında olan, Calc-1 geninin kodladığı bir prohormondur. Düzeyi 2-4 saat içerisinde 5 bin kata kadar çıkabilmekte olup viral enfeksiyon halinde ise düşmektedir (60). Biyolojik yarılanma ömrü 22-26 saat olup 6-8 saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşır, 12 saat sonra ise plato çizer. Bu sebepten ötürü de CRP ve diğer akut faz reaktanlarına kıyasla üstünlüğü söz konusudur (44).

PCT düzeyleri IL-6 ve TNF- α'dan farklı olarak bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda artmakta iken viral enfeksiyonlarda, organ nakli reddi, otoimmün hastalıklar gibi inflamasyonla seyreden durumlarda ise artmaz. PCT düzeylerinde artış travma gibi enfeksiyon dışı sebeplerden ötürü de olabilmesine karşın kronik bronşitte akut alevlenme, toplum kaynaklı pnömoni ve sepsiste ampirik antibiyotik tedavisinin şekillendirilmesinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (61).

PCT tedavinin üçüncü gününden sonra değeri düşmeye başlar ve erişkin düzeyi olan 0,5 ng/ml altına iner. Ampirik tedavinin başarısının değerlendirilmesinde de PCT düzeylerinin takip edilmesi etkili bir şekilde kullanılmaktadır (62). Yüksek PCT düzeylerinin artmış mortalite, SOFA ve APACHE gibi skorlalama sistemlerinde yüksek puanlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır (63). PCT düzeyi antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında kullanılan önemli belirteçlerden olup düşük PCT düzeylerinde antibiyotik tedavisi güvenli bir şekilde sonlandırılabilir (64). FN atağı geçiren hastalarda serum PCT düzeylerinin bakteriyel infeksiyonların erken tanısında ve prognozu belirlemede yararlı olabileceği bildirilmektedir (45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Bu araştırmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji servisine son 5 yılda kanser tedavisi sonrası fn tanısı ile yatan hastalar dahil edildi.

3.2. Verilerin Elde Edilmesi

Çalışmada veriler retrospektif olarak elde edilmiştir. Bu bağlamda 2017-2021 arası dönemde hastanemizde kanser tedavisi gören hasta dosyaları tarandı. FN tanısıyla yatan hastalara ilişkin nötropenik atak sayıları, FN süreleri, son aldıkları kemoterapiden sonra geçen süre, nötropenik atak sırasında ve sonrasındaki CRP ve PCT değerleri, kan kültürü, idrar kültürü, kateter kültürü sonuçları, akciğer grafi sonuları, Toraks BT sonuçlarına ilişkin bilgiler kaydedildi.

3.3. Verilerin Analizi

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 21.0 programı kullanılarak analiz edildi. Ortalama, standart sapma ve yüzdelik dağılımlar tanımlayıcı istatistikler olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Parametrik olan iki faktörlü değişkenlere yönelik karşılaştırmalar için bağımsız örneklem t testi, parametrik olmayanlar için Mann Whitney U test, parametrik olmayan ikiden fazla gruplu değişkenlere yönelik karşılaştırmalar için Kruskal Wallis H testi, sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için de Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında kanser tedavisi alan toplam 101 hasta değerlendirilmiş olup bunlardan 70'i (%69.3) erkek iken 31'i (%30.7) ise kadındı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Kadın	31	30,7
	Erkek	70	69,3
	Total	101	100,0

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastalardan 30'unun (%29.7) primer hastalığı nöroblastom, 19'unun (%18.8) Ewing sarkomu, 19'unun (%18.8) ALL, 12'sinin (%11.9) rabdomiyosarkom idi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların primer hastalıklarına göre dağılımı

		n	%
Primer Hastalık	ALL	19	18,8
	Anaplastik ependimom	6	5,9
	Burkitt lenfoma	2	2,0
	Ewing sarkom	19	18,8
	Glioblastoma Multiforme	1	1,0
	Hodgkin lenfoma	1	1,0
	Medulloblastoma	4	4,0
	Nöroblastom	30	29,7
	Rabdomiyosarkom	12	11,9
	Teratoid tümör	3	3,0
	Wilms tümörü	4	4,0
	Total	101	100,0

Çalışmaya dahil edilen kanser hastalarının toplam FN atak sayısı 1-9 arasında değişmekte olup ortalama FN atak sayısı ise 4.93±2.67 idi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların toplam febril nötropeni atak sayısı

	N	Min.	Maks.	Ort.	Ss (±)
Toplam FN Atak Sayısı	101	1,00	9,00	4,93	2,67

Çalışmaya dahil edilen hastaların ateşleri 1-12 gün arasında düşmüş olup ortalama ateşin düşme süresi 2.84±1.90 gündü (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların ateşlerinin düştüğü gün sayısı

	N	Min.	Maks.	Ort.	Ss (±)
Ateş_Kaç_Günde_Düştü	101	1,00	12,00	2,84	1,90

Çalışmaya dahil edilen kanser tedavisi alan hastaların hastanede yatış süresi 2-38 gün arasında değişmekte olup ortalama hastanede yatış süresi 8.64±6.64 gündü (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların hastanede yatış süresi

	N	Min.	Maks.	Ort.	Ss (±)
Hastanede Yatış Süresi	101	2,00	38,00	8,91	6,99

Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'inde (%24.8) mukozit vardı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların mukozit varlığına göre dağılımı

		n	%
Mukozit	Yok	76	75,2
	Var	25	24,8
	Total	101	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların 34'ünde (%33.7) kateter uygulanmamış iken kateter uygulananların 57'si (%56.4) steril saptandı. 4'ünde (%4) Staphylococcus, 3'ünde (%3) Enterobacter, 2'sinde (%2) Candida üremesi saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların kateter kültürü sonuçlarına göre dağılımı

		n	%
Kateter Kültürü	Kateteri yok	34	33,7
	Steril	57	56,4
	Staphylococcus	4	4,0
	Candida	2	2,0
	E.coli	1	1,0
	Enterobacter	3	3,0
	Total	101	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 3'ünün (%3) kan kültürü çalışılmamıştır. Kan kültürü çalışılan hastalardan 86'sının (%85.1) kan kültürü steril çıkmışken, 4'ünde (%4) Enterobacter, 2'sinde (%2) Staphylococcus, 2'sinde (%2) Lactobasillus, 1'inde (%1) *E.coli*, 1'inde de (%1) *Pseudomonas*, 1'inde *Acinetobacter* ve 1'inde *Actinomices* ürediği görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların kan kültürü sonuçlarına göre dağılımı

		n	%
Kan Kültürü	Çalışılmamış	3	3,0
	Steril	86	85,1
	Acinetobacter	1	1,0
	Actinomices	1	1,0
	Staphylococcus	2	2,0
	E.coli	1	1,0
	Enterobacter	4	4,0
	Pseudomonas	1	1,0
	Lactobasillus	2	2,0
	Toplam	101	100,0

Çalışmaya dahil edilen idrar kültür sonuçları incelendiğinde 80'inin (%79.2) idrar kültüründe herhangi bir üreme saptanmamıştır (Steril). Buna karşın 6'sının (%5.9) idrarında Proteus, 6'sında (%5.9) Klebsiella, 5'inde (%5) de Enterobacter tespit edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların idrar kültürü sonuçlarına göre dağılımı

		n	%
İdrar Kültürü	Çalışılmamış	4	4,0
	Steril	80	79,2
	Proteus	6	5,9
	Enterobacter	5	5,0
	Klebsiella	6	5,9
	Toplam	101	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama Hb, Htc, total lökosit sayısı (WBC), trombosit sayısı (PLT), mutlak nötrofil sayısı (MNS) ve lenfosit değerleri Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Hastaların Hb, Htc, PLT, WBC, MNS ve lenfosit sayıları

	N	Min.	Maks	Ort.	Ss (±)
Hb	108	4,80	15,80	8,70	1,65
HTC	108	13,00	43,70	25,53	4,77
PLT	108	2000,00	678000,00	110079,20	124267,58
WBC	108	34,00	8120,00	1067,36	1416,25
MNS	108	,00	7000,00	400,21	824,09
Lenfosit	108	,00	7660,00	507,33	1156,20

Katılımcıların FN atağı başlangıç, ikinci ve beşinci gündeki CRP ve PCT değerleri Tablo 11'de görülmektedir. Buna göre ikinci ve beşinci gün CRP ve PCT değerlerinde düşüş olduğu görülmektedir.

Tablo 11. Hastaların FN atağı başlangıç, ikinci ve beşinci gündeki CRP ve PCT değerleri

	N	Min.	Maks.	Ort.	Ss (±)
Atak başlangıç CRP	101	0,0	202,20	19,31	32,06
İkinci Gün CRP	101	,00	201,50	18,71	31,84
Beşinci Gün CRP	101	,00	185,20	11,54	24,70
Atak Sırasında PCT	101	0,0	26,20	1,19	3,69
İkinci Gün PCT	101	,00	25,80	1,12	3,65
Beşinci Gün PCT	101	,00	16,80	,65	2,55

Hastaların FN atağı başlangıç, ikinci ve beşinci gündeki CRP değerleri arasında farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan Wilcoxon sıralı işaretler testi sonucunda ikinci gündeki CRP değeri ile atak başlangıç CRP arasındaki; beşinci gündeki CRP ile atak başlangıç CRP ve beşinci gündeki CRP ile ikinci gündeki CRP değeri arasındaki değişimin anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların FN atağı sırasındaki, ikinci ve beşinci gündeki CRP değerlerindeki değişim

	İkinci_günCRP - Atak_Sırasında_CRP	Beşinci_günCRP - Atak_Sırasında_CRP	Beşinci_günCRP - İkinci_günCRP
Z	-8,150[a]	-8,147[a]	-8,101[a]
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000

Hastaların FN atağı başlangıç, ikinci ve beşinci gündeki PCT değerleri arasında farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan Wilcoxon sıralı işaretler testi sonucunda ikinci gündeki PCT değeri ile atak başlangıç PCT arasındaki; beşinci gündeki PCT ile atak başlangıç PCT ve beşinci gündeki PCT ile ikinci gündeki PCT değeri arasındaki değişimin anlamlı olduğu görüldü (p<0.001) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların FN atağı başlangıç, ikinci ve beşinci gündeki PCT değerlerindeki değişim

	İkinci_gün_PCT - Atak_Sırasında_PCT	Beşinci_gün_PCT - Atak_Sırasında_PCT	Beşinci_gün_PCT - İkinci_gün_PCT
Z	-6,899[a]	-7,581[a]	-7,392[a]
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000

Katılımcıların ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerleri Tablo 14'de görülmektedir.

Tablo 14. Hastaların FN atağı sırasındaki CRP ve PCT değerleri

	N	Ort.	Ss (±)
Ateş Düştükten Sonra CRP	101	12,53	27,73
Ateş Düştükten Sonra PCT	101	0,27	0,45

Atak başlangıç CRP ile ateş düştükten sonraki CRP değerleri arasında farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan Wilcoxon işaretli sıralar analizi neticesinde ateş düştükten sonraki CRP değerinin atak başlangıç CRP değeri arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü (p<0.001) (Tablo 15).

Tablo 15. Atak başlangıç CRP ile ateş düştükten sonraki CRP arasındaki farklılık

		N	Ortalama Sıra	Z	p
Ateş_Düştükten_Sonra_CRP - Atak_Sırasında_CRP	Negatif sıra	68[a]	50,13	-4.191	.000
	Pozitif sıra	27[b]	42,63		
	Ties	6[c]			
	Total	101			

Atak başlangıç PCT ile ateş düştükten sonraki PCT değerleri arasında farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan Wilcoxon işaretli sıralar analizi neticesinde ateş

düştükten sonraki PCT değerinin atak başlangıç PCT değeri arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü (p<0.001) (Tablo 16).

Tablo 16. Atak başlangıç PCT ile ateş düştükten sonraki PCT arasındaki farklılık

		N	Ortalama Sıra	Z	p
Ateş_Düştükten_Sonra_PCT - Atak_Sırasında_PCT	Negatif sıra	60[a]	43,42	-3.917	.000
	Pozitif sıra	23[b]	38,28		
	Ties	18[c]			
	Total	101			

Total	n	31	70	101	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Spearman's korelasyon analizi sonucunda hastanede yatış süresi ile ateşin düştüğü gün sayısı arasında pozitif yönde, orta şiddette (r = .599), MNS ile WBC arasında pozitif yönde, orta şiddete (r = .638), lenfosit ile WBC arasında pozitif yönde ve orta şiddette anlamlı ilişki saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Toplam FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı, hastanede yatış süresi Hb, HTC, PLT, WBC, MNS ve lenfosit değerleri arasındaki ilişki

		Toplam FN Atak Sayısı	Ateş Kaç Günde Düştü	Hastanede Yatış Süresi	MNS	Lenfosit
Toplam FN Atak Sayısı	r	1				
	p					
Ateş Kaç Günde Düştü	r	,021	1			
	p	,832				
Hastanede Yatış Süresi	r	,063	,599**	1		
	p	,530	,000			
MNS	r	-,032	,012	,023	1	,
	p	,748	,906	,823		
Lenfosit	r	-,039	,250*	,115	,055	1
	p	,698	,012	,253	,587	

Mukozit varlığına göre atak sırasındaki ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan Mann Whitney U test

sonucunda mukoziti olan kanser hastalarının ateş düştükten sonraki PCT değerlerinin mukoziti olmayanlardan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı (p<0.05) (Tablo 18).

Tablo 18. Mukozit varlığına göre atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması

	MUKOZİT	N	Ort.	Ss (±)	U	p
Atak Sırasında CRP	Yok	76	18,05	30,47	895.000	.668
	Var	25	23,14	36,87		
Atak Sırasında PCT	Yok	76	,93	2,91	787.000	.196
	Var	25	1,98	5,42		
Ateş Düştükten Sonra CRP	Yok	76	11,38	25,51	818.000	.298
	Var	25	16,00	33,96		
Ateş Düştükten Sonra PCT	Yok	76	,23	,44	678.000	**.031**
	Var	25	,36	,50		

Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) varlığına göre atak sırasındaki ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan Mann Whitney U test sonucunda ASYE'si olan ve olmayan kanser hastalarının atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 19).

Tablo 19. ASYE varlığına göre atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması

	ASYE	N	Ort.	Ss (±)	U	p
Atak Sırasında CRP	Yok	97	19,72	32,60	182.000	.834
	Var	4	9,40	10,51		
Atak Sırasında PCT	Yok	97	1,23	3,76	188.000	.916
	Var	4	,30	,25		
Ateş Düştükten Sonra CRP	Yok	97	12,69	28,17	178.000	.780
	Var	4	8,45	14,58		
Ateş Düştükten Sonra PCT	Yok	76	,23	,44	136.000	.309
	Var	25	,36	,50		

Akut gastroenterit (AGE) varlığına göre atak sırasındaki ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan Mann Whitney U test sonucunda AGE'si olan ve olmayan kanser hastalarının atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 20).

Tablo 20. AGE varlığına göre atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması

	AGE	N	Ort.	Ss (±)	U	p
Atak Sırasında CRP	Var	27	14,31	21,93	890.000	.402
	Yok	74	21,14	34,98		
Atak Sırasında PCT	Var	27	1,23	4,12	894.000	.416
	Yok	74	1,18	3,55		
Ateş Düştükten Sonra CRP	Var	27	7,3496	12,66	850.500	.254
	Yok	74	14,42	31,35		
Ateş Düştükten Sonra PCT	Var	27	,18	,31	900.000	.444
	Yok	74	,30	,50		

Odağı bilinmeyen ateş (OBA) varlığına göre atak sırasındaki ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan Mann Whitney U test sonucunda OBA'sı olan ve olmayan kanser hastalarının atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. OBA varlığına göre atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması

	OBA	N	Ort.	Ss (±)	U	p
Atak Sırasında CRP	Yok	89	20,10	32,92	414.500	.209
	Var	12	13,49	25,04		
Atak Sırasında PCT	Yok	89	1,03	3,25	436.000	.299
	Var	12	2,41	6,11		
Ateş Düştükten Sonra CRP	Yok	89	13,23	29,20	508.000	.785
	Var	12	7,33	11,68		
Ateş Düştükten Sonra PCT	Yok	89	,29	,48	425.500	.251
	Var	12	,10	,08		

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) varlığına göre atak sırasındaki ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinde farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan Mann Whitney U test sonucunda İYE'si olan ve olmayan kanser hastalarının atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. İYE varlığına göre atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması

	İYE	N	Ort.	Ss (±)	U	p
Atak Sırasında CRP	Yok	91	20,01	32,65	348.500	.225
	Var	10	12,97	26,59		
Atak Sırasında PCT	Yok	91	1,24	3,84	346.000	.211
	Var	10	,79	1,92		
Ateş Düştükten Sonra CRP	Yok	91	13,38	29,04	432.500	.798
	Var	10	4,78	5,80		
Ateş Düştükten Sonra PCT	Yok	91	,28	,47	364.500	.300
	Var	10	,10	,07		

Toplam FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı, hastanede yatış süresi, galaktomannan atak sırasında ve ateş düştükten sonra CRP ve PCT değerleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan Spearman's korelasyon analizi sonucunda atak sırasındaki CRP ile galaktomannan arasında pozitif yönde, zayıf (r = .241), hastanede yatış süresi ile atak sırasındaki PCT arasında pozitif yönde, zayıf (r = .242), ateşin düştüğü gün sayısı ile atak sırasındaki PCT arasında pozitif yönde ve zayıf (r = .243), hastanede yatış süresi ile galaktomannan arasında pozitif yönde ve orta şiddette (r = .404), ateşin düştüğü gün sayısı ile galaktomannan arasında pozitif yönde ve orta şiddette (r = . 444) ilişki saptandı (Tablo 23).

Tablo 23. Toplam FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı, hastanede yatış süresi, galaktomannan atak sırasında ve ateş düştükten sonra CRP ve PCT değerleri arasındaki ilişki

		Toplam FN Atak Sayısı	Ateş Kaç Günde Düştü	Hastanede Yatış Süresi	Atak Sırasında CRP	Atak Sırasında PCT	Galaktomannan	Ateş Düştükten Sonra CRP	Ateş Düştükten Sonra PCT
Toplam FN Atak Sayısı	r	1,000							
	p	.							
Ateş Kaç Günde Düştü	r	,031	1,000						
	p	,759	.						
Hastanede Yatış Süresi	r	,063	,723**	1,000					
	p	,531	,000	.					
Atak Sırasında CRP	r	-,134	,151	,133	1,000				
	p	,183	,131	,183	.				
Atak Sırasında PCT	r	,167	,243*	,242*	,040	1,000			
	p	,095	,014	,015	,694	.			
Galaktomannan	r	,055	,444**	,404**	,241*	,078	1,000		
	p	,583	,000	,000	,015	,441	.		
Ateş Düştükten Sonra CRP	r	-,188	-,085	-,110	,531**	,015	,077	1,000	
	p	,059	,400	,274	,000	,883	,445	.	
Ateş Düştükten Sonra PCT	r	,020	,092	,130	-,063	,303**	,176	,286**	1,000
	p	,839	,359	,196	,532	,002	,079	,004	.

Mukozit olup olmama durumuna göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinde farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan analiz sonucunda her ne kadar mukoziti olan hastalarda FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresi daha yüksek bulunsa da gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Mukozit varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması

	MUKOZİT	N	Ort.	Ss (±)	U	p
Toplam_FN_Atak_Sayısı	Yok	76	4,96	2,59	932.500	.889
	Var	25	4,84	2,96		
Ateş_Kaç_Günde_Düştü	Yok	76	2,77	1,66	935.000	.934
	Var	25	3,04	2,52		
Hastanede_Yatış_Süresi	Yok	76	8,36	6,32	866.000	.507
	Var	25	9,48	7,61		

ASYE varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinde farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan analiz sonucunda ASYE'si olan hastalarda FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı daha yüksek bulunsa da gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. ASYE varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması

	ASYE	N	Ort.	Ss (±)	U	p
Toplam_FN_Atak_Sayısı	Yok	97	4,88	2,68	143.000	.368
	Var	4	6,00	2,58		
Ateş_Kaç_Günde_Düştü	Yok	97	2,80	1,91	117.500	.171
	Var	4	3,75	1,50		
Hastanede_Yatış_Süresi	Yok	97	8,42	6,05	168.500	.656
	Var	4	14,00	16,08		

AGE varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinde farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan analiz sonucunda AGE'si olan hastalarda ateşin düştüğü gün sayısının anlamlı şekilde daha az olduğu, diğer bir ifadeyle AGE'si olan hastaların ateşinin anlamlı şekilde daha çabuk düştüğü görüldü ($p<0.05$) (Tablo 26).

Tablo 26. AGE varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması

	AGE	N	Ort.	Ss (±)	U	p
Toplam_FN_Atak_Sayısı	Yok	27	4,55	2,13	902.500	.453
	Var	74	5,06	2,84		
Ateş_Kaç_Günde_Düştü	Yok	27	3,37	1,90	748.000	**.048**
	Var	74	2,64	1,87		
Hastanede_Yatış_Süresi	Yok	27	8,88	5,16	806.500	.138
	Var	74	8,55	7,14		

OBA varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinde farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan analiz sonucunda OBA'sı olan ve olmayan hastalarda ilgili parametrelerde açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 27).

Tablo 27. OBA varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması

	OBA	N	Ort.	Ss (±)	U	p
Toplam_FN_Atak_Sayısı	Yok	89	4,94	2,74	527.000	.941
	Var	12	4,83	2,16		
Ateş_Kaç_Günde_Düştü	Yok	89	2,75	1,93	370.000	.077
	Var	12	3,50	1,56		
Hastanede_Yatış_Süresi	Yok	89	8,71	7,01	441.500	.330
	Var	12	8,08	2,74		

İYE varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinde farklılık olup olmadığını belirlemek için yapılan analiz sonucunda İYE'si olan ve olmayan hastalarda ilgili parametrelerde açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 28).

Tablo 28. İYE varlığına göre FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresinin karşılaştırılması

	İYE	N	Ort.	Ss (±)	U	p
Toplam_FN_Atak_Sayısı	Yok	91	4,89	2,74	409.500	.600
	Var	10	5,30	2,05		
Ateş_Kaç_Günde_Düştü	Yok	91	2,76	1,92	321.000	.118
	Var	10	3,50	1,58		
Hastanede_Yatış_Süresi	Yok	91	8,71	6,93	390.500	.462
	Var	10	8,00	2,94		

Toplam FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısu, hastanede yatış süresi, atak sırasındaki, ikinci gün ve beşinci gün CRP ve PCT değerleri, galaktomannan, kullanılan antibiyotik sayısı, atak sırasındaki modifikasyon sayısı arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan Spearman's korelasyon analizi sonucunda kullanılan antibiyotik sayısı ve atak sırasındaki modifikasyon sayısı ile ikinci ve beşinci gün ölçülen CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Buna karşın ikinci ve beşinci gün ölçülen PCT değerleri ile kullanılan antibiyotik sayısı ve atak sırasındaki modifikasyon sayısı arasında pozitif yönde, zayıf ve anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$) (Tablo 29).

Tablo 29. Toplam FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı, hastanede yatış süresi, atak sırasındaki, ikinci gün ve beşinci gün CRP ve PCT değerleri, galaktomannan, kullanılan antibiyotik sayısı, atak sırasındaki modifikasyon sayısı arasındaki ilişki

		Toplam FN Atak Sayısı	Ateş Kaç Günde Düştü	Hastanede Yatış Süresi	Atak Sırasında CRP	İkinci gün CRP	Beşinci gün CRP	Atak Sırasında PCT	İkinci gün PCT	Beşinci Gün PCT	Galaktomannan	Kullanılan AB sayısı	Atak Sırasında Modifikasyon Sayısı
Toplam FN Atak Sayısı	r	1,000											
	p	.											
Ateş Kaç Günde Düştü	r	,031	1,000										
	p	,759	.										
Hastanede Yatış Süresi	r	,063	,723**	1,000									
	p	,531	,000	.									
Atak Sırasında CRP	r	-,134	,151	,133	1,000								
	p	,183	,131	,183	.								
İkinci gün CRP	r	-,133	,150	,133	,999**	1,000							
	p	,185	,135	,186	,000	.							
Beşinci gün CRP	r	-,190	,133	,116	,984**	,984**	1,000						
	p	,057	,184	,250	,000	,000	.						
Atak Sırasında PCT	r	,167	,243*	,242*	,040	,043	,016	1,000					
	p	,095	,014	,015	,694	,669	,872	.					
İkinci gün PCT	r	,180	,202*	,217*	,033	,037	,007	,976**	1,000				
	p	,071	,043	,029	,740	,714	,942	,000	.				
Beşinci gün PCT	r	,140	,228*	,279**	,049	,049	,023	,883**	,909**	1,000			
	p	,163	,022	,005	,626	,629	,816	,000	,000	.			
Galaktomannan	r	,055	,444**	,404**	,241*	,239*	,211*	,078	,070	,088	1,000		
	p	,583	,000	,000	,015	,016	,034	,441	,484	,382	.		
Kullanılan AB sayısı	r	,114	,704**	,704**	,169	,163	,145	,178	,154	,263**	,532**	1,000	
	p	,257	,000	,000	,091	,103	,149	,075	,123	,008	,000	.	
Atak Sırasında Modifikasyon Sayısı	r	,090	,727**	,703**	,134	,129	,103	,170	,139	,217*	,540**	,948**	1,000
	p	,371	,000	,000	,183	,198	,304	,090	,165	,029	,000	,000	.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, hasta sayısının fazla ve kemoterapi yoğunluğunun yüksek olduğu hasta grupları olarak akut lenfoblastik lösemi, Ewing sarkomu ve nöroblastom hastalarının daha fazla FN atağı geçirdikleri ortaya çıkmıştır. İki yüz yetmiş beş hastada yapılan bir çalışmada kemoterapi yoğunluğu ile ilişkili olarak osteosarkom ve Ewing sarkomu tanılı hastalarda FN sıklığı yüksek, buna karşılık Wilms tümörü ve merkezi sinir sistemi tümörü olan hastalarda düşük olarak saptanmıştır (65). Demirkaya ve ark. (66) yaptığı çalışmada, hasta başına düşen FN atak sayısının en fazla nöroblastom grubunda olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda kan kültüründe enfeksiyon etkenlerinin üretilme oranı %14,9 idi. Gram negatif bakteriyemi oranı daha fazla saptandı. Buna idrar yolu enfeksiyonunu da katacak olursak, gram negatif etkenler ciddi oranda yüksek saptanmıştır. Enfeksiyondan sorumlu etkenler merkezlerin florasına ve antibiyotik hassasiyetlerine göre farklılık gösterebilir, etkenler zamanla değişebilir. Sıklıkla saptanan etkenler P.aeruginosa, E.coli, K.pneumoniae, koagülaz negatif stafilokok ve S.aureus olarak sıralanmaktadır (66). Son zamanlarda gram pozitif etkenlerin öne geçtiği tespit edilmiş olup, 863 FN atağının incelendiği bir çalışmada kan kültüründe üreme oranı %13, üremelerdeki gram pozitif bakteriyemi oranı %47 saptanmıştır (67). Yine de gram negatif etkenlerin öne çıktığı çalışmalar devam etmekte olup, başka bir çalışmada ise, 267 FN atağı değerlendirilmiş ve gram negatif bakteriyemi oranı %88,6 saptanmıştır (68).

CRP'nin, enfeksiyon ya da doku harabiyetinin başlamasından sonraki 4-6 saat icinde sentezi başlar ve her 8 saatte bir iki katına çıkar. Enfeksiyonda CRP yüksekliğinin duyarlılığı %56-100, özgüllüğü ise %60-96 arasında değişmektedir. Ancak anlamlı artış icin uzun süre (24-48 saat) gerekmektedir. Prokalsitonin düzeyleri, sepsis ve multiorgan yetmezlik sendromunda, şiddetli bakteriyel, fungal ve parazitik enfeksiyonlarda artar (69).

Çalışmamızda, atak başlangıç CRP ile ikinci gün ve beşinci gündeki CRP değerleri arasındaki değişimin anlamlı olduğu görüldü. Yine benzer şekilde atak başlangıç PCT ile ikinci gün ve beşinci gündeki PCT değerleri arasındaki değişimin

anlamlı olduğu görüldüğünden, takipte her iki akut faz reaktanının da benzer seyirde olması, biribirinin diğerine üstünlüğünü gösterilememiştir. Küpeli ve ark. (70) yaptığı çalışmada da, prokalsitoninin, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızına bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Yine, Özdemir ve ark. (71) yaptığı çalışmada, prokalsitoninin CRP'ye üstünlüğü gösterilememiştir. Seçmeer ve ark.'larının (69) FN'li hastalarda yaptıkları çalışmada ise, periyodik olarak ölçülen prokalsitonin değerlerinin, CRP'ye göre daha faydalı olabileceği gösterilmiştir. Bir pediatrik FN metaanaliz çalışmasında, FN atağını erken belirlemede PCT, CRP'den üstün olduğu gösterilirken (72), başka bir erişkin randomize kontrollü çalışmada ise, PCT'nin bakteremiyi gösteren iyi bir parametre olduğu, ancak FN'de tanısal olarak bir üstünlük taşımadığı raporlanmıştır (73). Çalışmamızda, atak başlangıcındaki CRP ve PCT ile ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerleri arasındaki farkın her iki akut faz reaktanı için de istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü. Bu sonuç zaten beklenen bir sonuçtur. CRP ve PCT sistemik inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyon belirteçleridir. Çalışmamızda, bu iki akut faz reaktanı, enfeksiyon sırasında benzer seyir göstermiş, enfeksiyonun başında yüksek seyretmiş, takipte azalmış, ancak, ASYE, AGE, OBA ve İYE varlığına göre atak başlangıcında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinde bu grup enfeksiyonların tespit edilmediği hastalara göre karşılaştırıldığında, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç, bu klinik hasta gruplarının toplam hasta sayısına göre az sayıda olması ile açıklanabilir.

FN'de en yaygın olarak saptanan enfeksiyon odakları alt solunum yolu, gastrointestinal sistem, üriner sistem, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır (74). Erişkin ve cocuk hastaların karşılaştırıldığı 3080 hasta ile yapılan bir çalışmada, enfeksiyon odağının çocuk hasta grubunda, erişkine oranla daha az saptanmış, saptanabilen en sık enfeksiyon odağının, üst solunum yolu olduğu bildirilmiştir (75). Çalışmamızda, enfeksiyon odağı olarak en sık mukozit ve onun bir göstergesi olarak akut gastroenterit en sık enfeksiyon odağı olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda, mukoziti olan hastaların ateş düştükten sonraki CRP değerlerinin mukoziti olmayanlardan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Ayrıca her ne kadar mukoziti olan hastalarda FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresi daha yüksek bulunsa da gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. Yine de mukozitin hastaneye yatış süresini uzattığı gösterilmiştir. Küpeli ve ark. (70) tarafından kemik iliği

transplantasyonu yapılan çocuklar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada mukoziti olan çocuklarda CRP değerinin mukoziti olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Özdemir ve ark (71) tarafından FN tanılı hastalar üzerinde gerçekleştirilen çalışmada da çalışmamızı destekler şekilde mukozit varlığının CRP yüksekliği açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Mevcut çalışmada atak sırasındaki CRP ile galaktomannan arasında pozitif yönde ilişki bulunmuş, benzer şekilde, Arda ve ark (76) yaptığı çalışmada, atak başlangıcındaki CRP ve galaktomannan değerleri arasında pozitif yönde ilişki bildirmiştir. Yine çalışmamızda hastanede yatış süresi ile atak sırasındaki PCT arasında pozitif yönde ilişki saptanmış olması, PCT takibinin önemine dikkat çekmiştir.

Çalışmamızda OBA ve İYE olan ve olmayan hastalarda, FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. ASYE bulunan hastaların, bulunmayanlara göre daha uzun yatış yaptıkları ortaya çıkmıştır. Genel olarak odak saptanmamış olsa da, FN atağının, hastanede kalış süresini arttırdığı aşikardır. Demirkaya ve ark (66) yapmış oldukları çalışmada enfeksiyonu olan hastalarda FN atak sayısının ve hastanede yatış süresinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Demirtaş (77) tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde enfeksiyon varlığının atak sayısı ve hastanede yatış süresi açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda, ikinci ve beşinci günlerdeki PCT değerinin, kullanılan antibiyotik sayısı ve atak sırasındaki antibiyotik modifikasyon sayısı ile doğru orantılı bulunmuş olması, PCT'nin enfeksiyonu takip etmede iyi bir yol gösterici olabileceğini ve antibiyotik kullanımı ve modifikasyonunda rehberlik edebileceğini düşündürmüştür. Hastanın ilerleyen günlerde PCT değerinin düşmesiyle, antibiyotik kesme kararının alınması, sepsis veya alt solunum yolu enfeksiyonu bulunan bazı gruplarda yapılan çalışmalarda değerlendirilmiş (78), PCT'nin bu konuda yol gösterici olabileceği ve antibiyotik direnci ve antibiyotik yanetkilerinin de bu sayede azalabileceği rapor edilmiş olsa da, nötropenik ateşte henüz böyle bir kullanım sözkonusu değildir.

Sonuç olarak, çalışmamızda, CRP ve PCT değerlerinin, FN atağı başlangıcında anlamlı olarak yükseldiği, takipte benzer şekilde azaldığı ve ateşin bittiği sürede de

anlamlı olarak düştüğü saptandı. Mukoziti olan hastalarda, ateş düştükten sonra PCT değerlerinin yüksek kaldığı ancak ASYE, AGE, OBA ve İYE varlığında bu değerlerin, olmayanlara göre değişmediği tespit edilmiştir. Mukoziti ve ASYE'si bulunan hastaların anlamlı olmasa da, hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu ortaya konmuştur. CRP ve PCT değerleri, fizik muayene ve kültür takibinin yanısıra, FN sırasında, yardımcı tetkikler olarak kullanılması faydalı bulunmuştur.

SONUÇLAR

- Çalışmaya alınan 101 hastanın 30'unun (%29.7) primer hastalığı nöroblastom, 19'unun (%18.8) Ewing sarkomu, 19'unun (%18.8) ALL olduğu saptandı.

- Hastalarının toplam FN atak sayısı ortalama FN atak sayısı ise 4.93±2.67 idi.

- Hastaların hastanede yatış süresi 2-38 gün arasında değişmekte olup ortalama hastanede yatış süresi 8.64±6.64 gündü.

- Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'inde (%24.8) mukozit vardı.

- Hastaların 34'ünde (%33.7) kateter uygulanmamış iken kateter uygulananların 57'sinde (%56.4) kan kültürü steril saptandı; 4'ünde (%4) Staphylococcus, 3'ünde (%3) Enterobacter, 2'sinde (%2) Candida üremesi tespit edildi.

- Kan kültürü çalışılan hastalardan 86'sının (%85.1) kan kültürü steril sonuçlanmış, 4'ünde (%4) Enterobacter, 2'sinde (%2) Staphylococcus, 2'sinde (%2) Lactobasillus, 1'inde (%1) *E.coli*, 1'inde (%1) *Pseudomonas,* 1'inde *Acinetobacter* ve 1'inde *Actinomices* ürediği görüldü.

- Hastaların 80'inin (%79.2) idrar kültüründe herhangi bir üreme saptanmamıştır (Steril). Buna karşın 6'sının (%5.9) idrarında Proteus, 6'sında (%5.9) Klebsiella, 5'inde (%5) de Enterobacter tespit edilmiştir.

- Hastaların atak başlangıç ile ikinci gündeki CRP değeri ile; atak başlangıç ile beşinci gündeki CRP ve ikinci gündeki CRP değeri ile beşinci gündeki CRP değeri arasındaki değişimin anlamlı olduğu görüldü.

- Hastaların atak başlangıç ile ikinci gündeki PCT değeri ile; atak başlangıç ile beşinci gündeki PCT ve ikinci gündeki PCT değeri ile beşinci gündeki PCT değeri arasındaki değişimin anlamlı olduğu görüldü.

- Ateş düştükten sonraki CRP değerinin atak başlangıç CRP değeri arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü.

- Ateş düştükten sonraki PCT değerinin atak başlangıç PCT değeri arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü.

- Mukoziti olan hastaların ateş düştükten sonraki PCT değerlerinin mukoziti olmayanlardan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı.

- ASYE, AGE, OBA ve İYE'si olan ve olmayan kanser hastalarının atak sırasında ve ateş düştükten sonraki CRP ve PCT değerlerinde anlamlı fark saptanmadı.

- Hastanede yatış süresi ile atak sırasındaki PCT arasında pozitif yönde, ateşin düştüğü gün sayısı ile atak sırasındaki PCT arasında pozitif yönde, hastanede yatış süresi ile galaktomannan arasında pozitif yönde, ateşin düştüğü gün sayısı ile galaktomannan arasında pozitif yönde ilişki saptandı.

- Mukoziti olan hastalarda FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresi daha yüksek bulunsa da gruplar arasındaki fark anlamlı değildi.

- ASYE'si olan hastalarda FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı daha yüksek bulunsa da gruplar arasındaki fark anlamlı değildi.

- OBA ve İYE'si olan ve olmayan hastalarda FN atak sayısı, ateşin düştüğü gün sayısı ve hastanede yatış süresi açısından anlamlı fark saptanmadı.

- Kullanılan antibiyotik sayısı ve atak sırasındaki modifikasyon sayısı ile ikinci ve beşinci gün ölçülen CRP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Buna karşın ikinci ve beşinci gün ölçülen PCT değerleri ile kullanılan antibiyotik sayısı ve atak sırasındaki modifikasyon sayısı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı.

KAYNAKLAR

1. Word Health Organization. Cancer. Erişim adresi: http://www.who.int/topics/cancer/en/

2. Aapro, M. S., Bohlius, J., Cameron, D. A., Dal Lago, L., Donnelly, J. P., Kearney, N., and Zielinski, C. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European journal of cancer*, 2011;*47*(1), 8-32.

3. Mitchell, S., Li, X., Woods, M., Garcia, J., Hebard-Massey, K., Barron, R., & Samuel, M. Comparative effectiveness of granulocyte colony-stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: a systematic review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2016;*22*(5), 702-716.

4. Falconer JS, Fearon KG, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden OJ, Carter DC. Acute-phase protein respense abd survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cance*r 1995;75: 2077- 2082

5. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Annals of internal medicine. 1966;64(2):328-40.

6. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. The New England journal of medicine. 1971;284(19):1061-5.

7. Köse MF, Gültekin BJTJOD. Kanserli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Ajanların Kullanımı İçin 2002 Rehberi.7(1):28-51.

8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2002;34(6):730-51

9. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler NJF. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu. 2004;9(2):73-105.

10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2011;52(4):427-31.

11. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. 2011;52(4):e56-e93.

12. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(35):4427-38

13. Klastersky J, Schimpff SC, Senn H-J, Thomas V. Handbook of supportive care in cancer. LWW; 1995. p. 1-44.

14. Giamarellou HJMCoNA. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. 1995;79(3):559-80.

15. Klastersky JJCID. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. 2004;39(Supplement_1):S32-S7

16. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, Capucci M, Micheletti M, Borlenghi E, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. 2008;61(3):721-8.

17. Oliveira A, De Souza M, Carvalho-Dias V, Ruiz M, Silla L, Tanaka PY, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. 2007;39(12):775.

18. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and empirical therapy of infection in cancer patients. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: Elsevier Inc.; 2014. p. 3395-413.

19. Delarze E, Sanglard DJDRU. Defining the frontiers between antifungal resistance, tolerance and the concept of persistence. 2015;23:12-9.

20. Walsh TJ, Gamaletsou MNJAEPB. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. 2013;2013(1):423-7.

21. Lee JW, Pizzo PAJHocoNA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. 1993;7(5):937-60.

22. Chanock SJ. Krugman's Infectious Diseases of Children. In: Gershon A, Hotez P, Katz S, editors. Infection in the immunoincompetent child. 11 ed2003. p. 293-323.

23. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin MJJoID. Granulocyte colony-stimulating factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils. 1991;163(3):579-83.

24. Ariza-Heredia EJ, Nesher L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. Cancer letters. 2014;342(1):1-8.

25. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;170(1):22-48.

26. Torres HA, Aguilera E, Safdar A, Rohatgi N, Raad, II, Sepulveda C, et al. Fatal cytomegalovirus pneumonia in patients with haematological malignancies: an autopsy-based case-control study. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008;14(12):1160-6.

27. Vigil KJ, Adachi JA, Chemaly RF. Viral pneumonias in immunocompromised adult hosts. Journal of intensive care medicine. 2010;25(6):307-26.

28. Horger MS, Pfannenberg C, Einsele H, Beck R, Hebart H, Lengerke C, et al. Cytomegalovirus pneumonia after stem cell transplantation: correlation of CT findings with clinical outcome in 30 patients. AJR American journal of roentgenology. 2006;187(6):W636-43.

29. Bassetti M, Peghin M, & Vena A. Challenges and solution of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients: a review. *Infectious diseases and therapy*, 2018;*7*(1), 17-27.

30. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2003;66(3):253-62.

31. Yazıcı N, Kutluk T. Kanserli çocuklarda nötropenik ateş. Katkı Pediatri Dergisi. 2005;1:65-86.

32. Can G. Onkoloji Hemşireliğinde Kanıttan Uygulamaya - Konsensus 2014-2015

33. Skibber JM, Matter GJ, Pizzo PA, Lotze MTJAos. Right lower quadrant pain in young patients with leukemia. A surgical perspective. 1987;206(6):711.

34. Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, Patrick CCJCid. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. 1993;17(3):484-90.

35. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JTJNEJoM. Clostridium difficile colitis. 1994;330(4):257-62.

36. Pizzo PA, Robichaud K, Gill FA, Witebsky FGJTAjom. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. 1982;72(1):101-11

37. Raad II, Bodey GPJCid. Infectious complications of indwelling vascular catheters. 1992:197-208

38. Henrickson KJ, Axtell RA, Hoover SM, Kuhn SM, Pritchett J, Kehl SC, et al. Prevention of central venous catheter-related infections and thrombotic events in immunocompromised children by the use of vancomycin/ciprofloxacin/heparin flush solution: A randomized, multicenter, double-blind trial. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(6):1269-78

39. Cotton DJ, Gill VJ, Marshall DJ, Gress J, Thaler M, Pizzo PA. Clinical features and therapeutic interventions in 17 cases of Bacillus bacteremia in an immunosuppressed patient population. Journal of clinical microbiology. 1987;25(4):672-4.

40. Eppes SC, Troutman JL, Gutman LT. Outcome of treatment of candidemia in children whose central catheters were removed or retained. The Pediatric Infectious Disease Journal. 1989;8(2):99-104

41. Klaassen I, de Haas V, van Wijk J, Kaspers G, Bijlsma M, Bökenkamp AJPb, et al. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. 2011;56(5):868-70.

42. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul MJAP. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. 2010;99(4):581-4.

43. Henry M, Sung LJPC. Supportive care in pediatric oncology: oncologic emergencies and management of fever and neutropenia. 2015;62(1):27-46

44. Limper M, de Kruif D, Duits AJ, Brandjes DP, Van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. J Infect 2010; 60:409-416

45. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. Infection. 2008; 36(5): 396-407

46. Kaya, Z. Febril Nötropeni Hastalarında Tedavi, Tedaviye Yanıt Ve Prognoz Değerlendirilmesi. 9. Bozkaya Hematoloji Sempozyumu, 19-20 Haziran 2021, s. 32-38

47. Şahin, Ş., & Karaman, S. Kanserli Çocuklarda Nötropeni ve Oral Enfeksiyonlar. *Çocuk Dergisi*, 2021;*21*(2), 203-206

48. Freifeld AJCID. 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. 2011;52(4):427-31

49. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas MEJTLid. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. 2005;5(7):431-9.

50. Livadiotti S, Milano GM, Serra A, Folgori L, Jenkner A, Castagnola E, et al. A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centers: prophylaxis, empirical therapy and nursing prevention procedures of infectious complications. 2012;97(1):147-50.

51. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, et al. 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). 2014;93(7):1083-95

52. Dayan, S. Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi El Kitabı. Hipokrat Yayıncılık, Ankara, 2022

53. Kirkpatrick, C. H. (1984). Host factors in defense against fungal infections. *The American journal of medicine*, *77*(4D), 1-12

54. Günay Ü, Tanrıtanır A, Meral A, Sevinir B, Hacımustafaoğlu M. Nötropenik ateşli çocuklarda granülosit-koloni stimülan faktör (C-CSF) ve intravenöz immünglobulin etkinliği. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1998;41:433-44

55. Uzunhan, T. A., & Karakaş, Z. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. *Çocuk Dergisi*, 2012;*12*(1), 6-15.

56. Karahocagil, M. K., Buzğan, T., Irmak, H., Evirgen, Ö., Demir, C., Durmuş, A., ve Demiröz, A. P. Akut lösemili hastalarda nötropenik ateş ataklarının değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*, 2002;*9*(4), 104-108.

57. Kılıçturgay K. Enflamasyonda akut faz cevabı. İmmunuloji 2000. s. 30019

58. Gabay C, Kushner R. Acute Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflamation. The New England Journal of Medicine 1999; 448-54

59. Offidani, M., Corvatta, L., Malerba, L., Piersantelli, M. N., Manso, E., & Leoni, P. Diagnostic value of C-reactive protein in discriminating fungal from nonfungal pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies. *Supportive care in cancer*, 2006;*14*(8), 874-877

60. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. J Clin Microbiol 2010; 48:2325-2329

61. Billeter A, Turina M, Seifert B, Mica L, Stocker R, Keel M. Early serum procalcitonin, interleukin-6 and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. World J Surg 2009; 33:558-566

62. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*, 2011; 9:107

63. Vincent J, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2013; 11:265-275.

64. Manian FA. Use of procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: proceed with caution. *Clin Infect Dis*, 2012; 54:578-579

65. Viden HH, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. BMC Pediatr 2005; 5: 1-6.

66. Demirkaya, M., Ozgur, T., Celebi, S., Sevinir, B., & Hacimustafaoglu, M. Febrile neutropenia in children with lymphoma and solid tumors: One center experience/Lenfoma ve solid tumorlu cocuklarda febril notropeni: Tek merkez deneyimi. *Turkish Pediatrics Archive*, 2010; 353-359

67. Paganini H, Bologna R, Debbag R, et al. Fever and neutropenia in children with cancer in one pediatric hospital in Argentina. Pediatr Hematol Oncol 1998; 15:405-13

68. Chayakulkeeree M, Thamlikitkul V. Risk index for predicting complications and prognosis in Thai patients with neutropenia and fever. J Med Assoc Thai 2003; 86: 212-23

69. Secmeer G, Devrim I, Kara A, Ceyhan M et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol 2007;29:107-11

70. Küpeli, S., Turul, T., Cüzdancı, H., Uçkan, D., Çetin, M., Tuncer, M., Tezcan, İ. Kemik iliği transplantasyonu yapılan çocuklarda prokalsitonin, kantitatif C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri. *Çocuk Sağ-lığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2007;*50*, 1-5

71. Ozdemir, O., Baytan, B., Demirkaya, M., & Celebi, S. The value of C-reactive protein and procalcitonin in febrile neutropenia/Febril notropenide C-reaktif protein ve prokalsitoninin yeri. *The Journal of Current Pediatrics*, 2009;7-13

72. Lin SG, Hou TY, Huang DH, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and Neutropenia--a systemic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2012 Oct;31(10):e182-8.

73. Soares Lima SS, Nobre V, de Castro Romanelli RM, et al. Procalcitonin-guided protocol is not useful to manage antibiotic therapy in febrile neutropenia: a randomized controlled trial. Ann Hematol. 2016 Jun;95(7):1169-76

74. Badem, N. D., Peker, S. A., & Kaygusuz, S. Eş Zamanlı Pct Ve Crp İstenen Toplum Kökenli Pnömoni Ve Koah Alevlenmesi Olan Hastalarda Bu Parametrelerin Korelasyonu Ve Maliyet Etkililik Açısından Değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2019;21(2), 239-248

75. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya M, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group

(IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Br J Haematol 1997; 99: 580-8

76. Arda, H.Ü. Febril Nötropenik Hastalarda Crp, Prokalsitonin, Galaktomannan, Kan Grubu Gibi Biyobelirteçlerin Prognoza Etkisi, Uzmanlık Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, 2016

77. Demirtaş, F. *Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda kemoterapiye bağlı gelişen akut toksisitenin değerlendirilmesi*. Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bursa, 2011

78. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients'exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2010 Feb 6;375(9713):463-74