



**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTİKANSER TEDAVİNİN İNFEKSİYONLU HASTALARDA  
C-REAKTİF PROTEİN VE PROKALSİTONİN DEĞERLERİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kübra DEMİR**

**ADANA – 2017**



**T.C.**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANTİKANSER TEDAVİNİN İNFEKSİYONLU HASTALARDA  
C-REAKTİF PROTEİN VE PROKALSİTONİN DEĞERLERİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Kübra DEMİR**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Ayşe ERBAY**

**ADANA – 2017**

## TEŞEKKÜR

Doğduğum andan itibaren elimi tutan ve bir daha hiç bırakmayan, beni ben yapan, her nefesimde böyle bir aileye sahip olduğum için Allah'a teşekkür ettiğim, emeklerini asla ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve kardeŐlerime; tanıŐtıđım ilk andan itibaren hayatıma anlam katan, her konuda bana destek olan, neŐe ve huzur kaynağım sevgili eŐime; yaŐama sevincim, hayatımda hiçbir zaman piŐmanlık duymayacağım, nefesime, canım kızım Derin'e; tezin proje aŐamasından itibaren emeklerini benden hiç esirgemeyen, sadece eğitim ve öğretimimde değil her konuda bana yol gösteren sayın hocam Prof. Dr. Faik Sarıalioğlu ve Doç. Dr. Ayşe Erbaya'a; Başkent Üniwersitesi Hastanesi'ndeki eğitimim boyunca hep örnek aldığım, hayata bakıŐ aımı geliŐtiren, bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaŐan, her zaman minnettar kalacağım başta sayın hocam Prof. Dr. Z. Aytül Noyan olmak üzere emeklerinin karŐılıđını asla ödeyemeyeceğim sevgili hocalarıma, bir aile gibi olduğumuz, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok Őanslı hissettiğim, bu zorlu meslek hayatını bana sevdiren sevgili doktor ve hemŐire arkadaşlarıma, tüm hastane çalıŐanlarına teşekkür etmek boynumun borcu. İyi ki varsınız. HerŐey için çok teşekkür ederim.

## ÖZET

### ANTİKANSER TEDAVİNİN İNFEKSİYONLU HASTALARDA C-REAKTİF PROTEİN VE PROKALSİTONİN DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Bu çalışmada; kanserli çocuk hastalarda antikanser tedavinin infeksiyon hastalıklarında prokalsitonin ve C-reaktif proteinin tanısal değerleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda, antikanser tedavi alan ve ateş nedeniyle izlenen 63 kanserli çocuk hastanın 117 ateş atağı geriye dönük olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ise immün yetmezliği olmayan ateş ve infeksiyon nedeniyle yatarak tedavi görmüş 116 çocuk hastada görülen 117 ateş atağı değerlendirildi. Hastaların ateş başlangıcındaki laboratuvar bulguları, prokalsitonin ve C-reaktif protein değerleri, ateş odakları, kateter varlığı, kültür sonuçları, kullanılan antibiyotikler ve intravenöz antibiyotik tedavi süreleri incelendi.

Antikanser tedavi alan ve ateş nedeniyle takip edilen hastalarda hemoglobin düzeyi, beyaz küre, trombosit ve mutlak nötrofil sayısı ortalama değerleri kontrol grubuna göre düşüktü ( $p < 0,001$ ). Ateşli gün sayısı ölçeğinde gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,176$ ). Gruplar arasında prokalsitonin ve C-reaktif protein değerleri arasındaki fark da anlamlı değildi (sırası ile  $p=0,691$ ,  $p=0,312$ ). Antikanser tedavi grubunda beyaz küre ve mutlak nötrofil sayıları ile prokalsitonin ve C-reaktif protein değerleri arasında ters ( $p= 0,001$ ), kontrol grubunda doğru korelasyon saptandı ( $p=0,008$ ). Her iki grupta prokalsitonin değeri ile beyaz küre sayısı ve mutlak nötrofil sayısı derinliği arasında anlamlı ilişki yoktu. Gruplar arasında prokalsitonin ve C-reaktif protein değerleri ile hasta yatış süreleri arasındaki fark da anlamlı değildi. Sadece lösemi ve lenfomalı hastalarda serum prokalsitonin değeri 0,5 mg/dL'nin üstünde olanların intravenöz antibiyotik tedavi süreleri daha uzun bulundu ( $p: 0,034$ ).

Çalışmamızda, antikanser tedavi alan çocuk onkoloji hastalarında febril nötropenik atak esnasında ölçülen prokalsitonin ve C-reaktif protein düzeylerinin onkolojik hastalığı olmayan ve dolayısı ile antikanser tedavi almayan hastalardan farklı olmadığı tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** C-reaktif protein, prokalsitonin, antikanser tedavi

## ABSTRACT

### EFFECTS OF ANTICANCER TREATMENT ON C-REACTIVE PROTEIN AND PROCALCITONIN LEVELS IN PATIENTS WITH INFECTION

In this study, the effect of anticancer treatment was studied on diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein in infectious diseases of pediatric patients receiving anticancer treatment.

In our study 117 episodes of fever in 63 anticancer treatment receiving pediatric patients who were under surveillance and receiving treatment for high fever, were evaluated retrospectively.

As a control group 117 episodes of fever in 116 non-immunodeficient pediatric patients who were treated in wardly for fever and infection, were evaluated.

Initial laboratory signs during fever onset, procalcitonin and C-reactive protein levels, fever focuses, presence of catheter, culture results, antibiotic types and intravenous antibiotic duration were also evaluated.

Compared to control group ( $p < 0,001$ ), hemoglobin levels, white blood cells, thrombocyte and mean absolute neutrophil number levels were lower in patients receiving anticancer treatment. There was no significant difference between groups in number of days with high fever ( $p=0,176$ ). Difference between levels of procalcitonin and C-reactive protein was not statistically significant ( $p$  value was 0,691 and 0,312 respectively) in neither of the groups. White blood cell and absolute neutrophil levels were positively correlated with procalcitonin and C-reactive protein levels in anticancer treatment receiving group whereas they were inversely correlated in control group ( $p=0,008$ ). There was no significant relation between procalcitonin and white blood cells or absolute neutrophil depth in neither of the groups. In both groups, the difference between procalcitonin and C-reactive protein levels in respect to hospital stay was also in significant. Only in patients with leukemia and lymphoma with serum procalcitonin levels higher than 0,5 mg/dL, intravenous antibiotic treatment duration is found to be longer ( $p=0,034$ ).

In our study, we have found out that there is no significant difference in the levels of C-reactive protein and procalcitonin in pediatric patients receiving anticancer treatment during febrile neutropenic attacks compared to patients who were not in anticancer treatment process.

**Key Words:** C-reactive protein, procalcitonin, anticancer treatment

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>I</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>II</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>III</b>
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....</b>	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>VIII</b>
<b>TABLOLAR DİZİNİ.....</b>	<b>IX</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Tarihçe .....	3
2.2. Kanser hastalarında enfeksiyona eğilim yaratan nedenler .....	4
2.2.1. Kanser tipi .....	4
2.2.2. Kemoterapi tipi.....	4
2.2.3. Nötropenin ağırlığı ve süresi.....	4
2.2.4. Doğal engellerin yıkılması .....	5
2.2.5. Beslenme .....	5
2.2.6. Humoral immünite .....	5
2.2.7. Hücreli immünite .....	5
2.2.8. Flora .....	6
2.2.9. Yabancı cisimler.....	6
2.3. Ateş .....	6
2.4. Nötrofiller .....	7
2.4.1. Nötrofil yapımı.....	7
2.4.2. Nötropeni.....	7
2.5. Febril Nötropeni.....	8
2.5.1. Febril nötropeni tanımı.....	8
2.5.2. Ateşsiz hastalarda febril nötropeni protokolü uygulaması.....	9
2.5.3. Febril nötropenide enfeksiyon kategorileri ve ateş nedenleri.....	9
2.5.4. Febril nötropenide enfeksiyon dışındaki ateş nedenleri.....	9
2.5.5. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkenleri.....	10
2.5.6. Febril nötropenide risk faktörleri .....	14

2.5.7. Febril ntropenide klinik izlem .....	18
2.5.8. Febril ntropenide özellikli hastalıklara yaklaşım .....	21
2.5.9. Febril ntropenide tedavi .....	26
2.6. C-Reaktif Protein ve Prokalsitonin .....	41
2.6.1. C-reaktif protein (CRP) .....	41
2.6.2. Febril ntropenide C-reaktif protein .....	43
2.6.3. Prokalsitonin (PCT).....	44
2.6.4. Febril ntropenide prokalsitonin .....	46
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>48</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>51</b>
4.1. Antikanser tedavi alan ve kontrol gruplarının demografik zellikleri.....	51
4.2. Antikanser grubunda görülen atakların zellikleri .....	53
4.3. Kontrol grubunda görülen ateş ataklarının zellikleri .....	63
4.4. Antikanser tedavi ile kontrol grubunda gelişen atakların karşılaştırılması.....	67
4.5. C-reaktif protein sonuçlarının karşılaştırılması .....	72
4.6. Prokalsitonin sonuçlarının karşılaştırılması .....	76
<b>5. TARTIşMA.....</b>	<b>82</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>91</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>95</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

<b>A. lwoffii</b>	: Acinetobacter lwoffii
<b>AIDS</b>	: Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AmB-D</b>	: Deoksikolat amfoterisin B
<b>AmB-L</b>	: Lipozomal amfoterisin B
<b>AML</b>	: Akut miyelositer lösemi
<b>ARA-C</b>	: Sitarabin
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ASYE</b>	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
<b>BAL</b>	: Bronko-alveolar lavaj
<b>BK</b>	: Beyaz küre
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>C.albicans</b>	: Candida albicans
<b>CALC-1</b>	: Kalsitonin-1
<b>CMV</b>	: Cytomegalovirus
<b>Cr</b>	: Kreatinin
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>E.coli</b>	: Escherichia coli
<b>GİS</b>	: Gastro-intestinal sistem
<b>GVHH</b>	: 'Graft versus host' hastalığı
<b>H.inf tip B</b>	: Hemofilus influenza tip B
<b>HAPN</b>	: Hipotalamustaki anterior preoptik nükleus
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>HSV</b>	: Herpes simplex virüsü
<b>IDSÄ</b>	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IL-1β</b>	: İnterlökin-1β
<b>IV</b>	: İntravenöz
<b>İFİ</b>	: İnvazif fungal enfeksiyon



<b>KİT</b>	: Kemik iliği transplantasyonu
<b>KNS</b>	: Koagülaz-negatif stafilokok
<b>Maks</b>	: Maksimum
<b>MASCC</b>	: Multinational Association for Supportive Care in Cance
<b>Min</b>	: Minimum
<b>MNS</b>	: Mutlak nötrofil sayısı
<b>MRSA</b>	: Metisilin dirençli stafilokokus aureus
<b>MSS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>N. menengitidis</b>	: Neisseria menengitidis
<b>NBA</b>	: Nedeni bilinmeyen/açıklanmayan ateş
<b>NCCN</b>	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
<b>Ort</b>	: Ortalama
<b>P. aeruginosa</b>	: Pseudomonas aeruginosa
<b>PA</b>	: Posterior anterior
<b>PAF</b>	: Platelet-activating factor
<b>PAI-1</b>	: Plasminojen aktivatör inhibitör -1
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>PCT</b>	: Prokalsitonin
<b>PLT</b>	: Platelet
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer nötrofil
<b>Ppd</b>	: Pürifiye protein derivatifi
<b>S. pnömonia</b>	: Streptokokkus pnömonia
<b>SD</b>	: Standart sapma
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences
<b>Staf. aureus</b>	: Staphylococcus aureus
<b>Staf. Epidermidis</b>	: Staphylococcus epidermidis
<b>TMP-SMX</b>	: Trimetoprim–sulfometoksazol
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör- $\alpha$
<b>VRE</b>	: Vankomisin resistant enterokok
<b>VZV</b>	: Varicella Zoster Virüs

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### İkinci bölümün şekiller dizini

Şekil 2.1: Febril nötropenide başlangıç ampirik tedavi yaklaşımı .....	28
Şekil 2.2: Başlangıç tedavisiyle üç-beş günde ateşi düşen hastaya yaklaşım .....	30
Şekil 2.3: Çeşitli klinik durumlara göre antibiyotik tedavisinin süresi .....	34
Şekil 2.4: Başlangıç tedavisiyle üç-beş gün içinde ateşi düşmeyen ve ateş sebebi bilinmeyen hastaya yaklaşım .....	36

### Dördüncü bölümün şekiller dizini

Şekil 4.1: Antikanser tedavi grubu tanı dağılımı .....	52
Şekil 4.2: Antikanser tedavi grubu klinik infeksiyon sınıflaması .....	54
Şekil 4.3: Lösemi-lenfoma ve solit tümör grubu arasında trombosit değerlerinin karşılaştırılması.....	57
Şekil 4.4: Ampirik başlanan antibiyotiklerin dağılımı.....	59
Şekil 4.5: Kontrol grubu tanı dağılımı .....	63
Şekil 4.6: İki grup arasındaki Hb değerlerinin karşılaştırılması .....	68
Şekil 4.7: İki grup arasındaki BK değerlerinin karşılaştırılması.....	68
Şekil 4.8: İki grup arasındaki PLT değerlerinin karşılaştırılması .....	69
Şekil 4.9: İki grup arasındaki MNS değerlerinin karşılaştırılması.....	69
Şekil 4.10: İki grup arasındaki IV antibiyotik sürelerinin karşılaştırılması.....	70
Şekil 4.11: Antikanser tedavi grubu CRP değerlerinin MNS derinliği arasındaki ilişki 1 .	73
Şekil 4.12: Antikanser tedavi grubu CRP değerlerinin MNS derinliği arasındaki ilişki 2 .	73
Şekil 4.13: Antikanser tedavi grubu PCT ile MNS arasındaki ilişki .....	76
Şekil 4.14: Kontrol grubu PCT ile MNS arasındaki ilişki .....	76

## TABLolar DİZİNİ

### İkinci bölümün tablolar dizini

<b>Tablo 2.1.</b> Nötropenik hastalarda sık saptanan patojen bakteriler .....	11
<b>Tablo 2.2.</b> Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni mantar ve parazitler .....	12
<b>Tablo 2.3.</b> Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni virüsler .....	13
<b>Tablo 2.4.</b> Febril nötropenisi olan hastalarda MASCC kriterleri .....	16
<b>Tablo 2.5.</b> Pediatrik Febril Nötropeni Klavuzu yüksek riskli durumlar .....	17
<b>Tablo 2.6.</b> Pediatrik febril nötropeni hastalarına önerilen tedavi planı.....	27
<b>Tablo 2.7.</b> Glikopeptid içeren kombine tedavinin kullanılması gerekli durumlar.....	33
<b>Tablo 2.8.</b> Tedavinin ilk üç-beşinci gününde devam eden ateş .....	35
<b>Tablo 2.9.</b> C- Reaktif Protein' in kullanım alanları .....	43
<b>Tablo 2.10.</b> Prokalsitonin ile klinik tanı arasındaki ilişki .....	47

### Dördüncü bölümün tablolar dizini

<b>Tablo 4.1.</b> Her iki gruptaki hastaların demografik özellikleri.....	51
<b>Tablo 4.2.</b> Antikanser tedavi alan gruptaki çocukların tanı dağılımı.....	52
<b>Tablo 4.3.</b> Antikanser tedavi grubunda gelişen ateş ataklarının özellikleri.....	53
<b>Tablo 4.4.</b> Ateş odağı dağılımı.....	54
<b>Tablo 4.5.</b> Atak öncesinde kullanılan profilaktik antibiyotikler ve nedenleri .....	55
<b>Tablo 4.6.</b> Onkoloji tanı grubuna göre laboratuvar parametrelerinin dağılımı .....	56
<b>Tablo 4.7.</b> Ampirik antibiyotik oranları .....	58
<b>Tablo 4.8.</b> Ampirik başlanan antibiyotikler .....	59
<b>Tablo 4.9.</b> Üçüncü günde ateş varlığı .....	60
<b>Tablo 4.10.</b> Kan kültürü üremeleri.....	60
<b>Tablo 4.11.</b> Üçüncü günde eklenen antibiyotikler .....	61
<b>Tablo 4.12.</b> 5-7. günde eklenen antibiyotikler .....	62
<b>Tablo 4.13.</b> Kontrol grubundaki çocukların tanı dağılımı .....	64
<b>Tablo 4.14.</b> Kontrol grubundaki hastaların önceden antibiyotik kullanımı .....	65
<b>Tablo 4.15.</b> Kontrol grubuna başlanan antibiyotikler .....	66
<b>Tablo 4.16.</b> Kontrol grubunda kan kültürlerinde üreyen mikro-organizmalar .....	67
<b>Tablo 4.17.</b> Antikanser tedavi grubu ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	71

<b>Tablo 4.18.</b> Antikanser tedavi grubu ve kontrol grubundaki hastaların klinik durumlarına göre dağılımı .....	72
<b>Tablo 4.19.</b> Antikanser tedavi grubu CRP değerlerinin mutlak nötrofil sayısı derinliği arasındaki ilişki .....	74
<b>Tablo 4.20.</b> Kültür üreme sonuçları .....	74
<b>Tablo 4.21.</b> C-reaktif protein ile intravenöz antibiyotik süreleri arasındaki ilişki 1 .....	75
<b>Tablo 4.22.</b> C-reaktif protein ile intravenöz antibiyotik süreleri arasındaki ilişki 2 .....	75
<b>Tablo 4.23.</b> Prokalsitonin değerlerinin mutlak nötrofil sayısı derinliği arasındaki ilişki .....	77
<b>Tablo 4.24.</b> Lösemi-lenfoma grubu ve solid tümör grubunda PCT değerlerinin mutlak nötrofil sayısı derinliği arasındaki ilişki .....	78
<b>Tablo 4.25.</b> Kültür üreme sonuçları ile PCT değerlerinin karşılaştırması .....	79
<b>Tablo 4.26.</b> Kateter kültüründe üreyen mikro-organizmalar .....	80
<b>Tablo 4.27.</b> İntravenöz antibiyotik süresi ile PCT değerlerinin karşılaştırılması 1 .....	81
<b>Tablo 4.28.</b> İntravenöz antibiyotik süresi ile PCT değerlerinin karşılaştırılması 2 .....	81

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağı kanser tedavisinde cerrahi tedavi yanında radyoterapi ve yüksek doz kemoterapi kullanılması prognozda önemli düzelmelere neden olmuştur. Yüksek doz kemoterapi, bağışıklığın özgül ve özgül olmayan tüm alanlarını etkileyerek infeksiyon riskini arttırmaktadır (1,2).

Antikanser tedavi alan hastalarda ampirik antibiyotik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi uzun yıllardır kullanılmaktadır. C-reaktif protein sentezi infeksiyonun başlamasından sonraki 4-6 saat içinde hızlanmakta ve serum düzeyleri her sekiz saatte bir yaklaşık iki katına çıkmakta, bakteriyel infeksiyonlarda CRP düzeyleri 24-48 saatte anlamlı düzeylere erişmektedir (3-8). Bu belirteç ile ilişkili esas sorun serum düzey artışının bakteriyel infeksiyonlara özgül olmaması ve hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterememesidir. Bu alanda yürütülen çalışmalarda gözler prokalsitonin (PCT) üzerine çevrilmiştir (5-7). Prokalsitonin; kalsitoninin öncül formu olup, 116 aminoasitten oluşan bir peptittir. Prokalsitonin salınımı endotoksinler ve interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinler tarafından tetiklenmekte, bakteriyel infeksiyonu öngörmeye CRP ve diğer akut faz belirteçlerinden daha özgül olduğu savunulmaktadır (8,9).

Nötropenik ve nötropenik olmayan infeksiyonlu çocuk hastalarda PCT'in bakteriyel infeksiyonların erken tanımlanmasında özgül olabileceği iddia edilmektedir (10). Sepsislilerde ve çoklu organ yetmezlik sendromlarında; şiddetli bakteriyel, fungal ve parazitik infeksiyonlarda plazma PCT seviyeleri yükselmektedir. Buna karşın viral infeksiyonlarda, otoimmün ve allerjik ya da neoplastik hastalıklarda plazma PCT düzeyleri düşük kalmaktadır. Bir diğer üstünlüğü serum düzeylerinin CRP'ye göre daha hızlı yükselmesi ve serum düzeyleri ile mikrobiyal invazyonun derecesi arasında anlamlı bir bağlantı bulunmasıdır. Etkin antibiyotik tedavisi ile düzeyinin hızla azalması tedavi etkinliğinin izlenmesinde önemli olmaktadır (5-10).

Başta antikanser kemoterapi olmak üzere antikanser tedaviler nerede ise vücuttaki tüm hücrelerin fonksiyonlarını etkilemektedir. Protein sentezi üzerinde baskılayıcı etkisi olan antikanser tedavilerin CRP ve PCT sentezlerini de etkileyip etkilemedikleri ciddi merak konusudur. Antikanser tedavi cinsine göre protein sentezinin farklı etkilenmesi söz konusu

olabilir. Antikanser tedavi altında gelişen bakteriyel infeksiyonlarda CRP ve PCT sentez hızı farklı olabilir düşüncesi bu araştırmanın çıkış noktası olmuştur. Kanserli çocuklardaki düzey artışlarının kanserli olmayan çocuklardaki artışlardan farklı olması durumunda infeksiyon tanımlanmasında kullanılan eşik değerler farklı mı olmalıdır? Antikanser tedavi alan infeksiyonlu kanserli çocuk hastalarda birbirlerine üstünlükleri var mıdır?

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Pediyatrik onkolojide nütropeni, en önemli sorunlardan biridir ve hekimlerin tanısında ve tedavisinde hala zorlandıkları kritik konuların başında gelmektedir. Nütrofiller ilk kez 1800’li yılların sonlarında tanımlanmıştır. Nütropeni ise; kemoteropötik ajanların 1960’lı yılları takiben artan sıklıkla kullanılması sonucu artan oranda önem kazanmıştır (11). Nütropeni antineoplastik kemoterapinin en önemli ve en ölümcül komplikasyonudur. Geniş spektrumlu ve güçlü antibiyotiklerin olmadığı dönemde nütropeni yüksek doz kemoterapinin ciddi bir engeli ve doz sınırlayıcı faktörü olmuştur. Kemoterapi almış bir hastada ateş çıkması durumunda o andaki nütrofil değerine bakılmaz. Aldığı kemoterapi rejimine bakılır. Uygulanan kemoterapide nadir nütrofil günü henüz gelmemişse bu hasta, nütropenik olmadığı halde nütropenik hasta gibi tedavi edilmelidir. İşte bu kavrama “potansiyel nütropeni” adı verilir. Potansiyel nütropeni tanımı ilk defa 1988 yılında Sarialioğlu F. tarafından tanımlanmıştır (2).

Sonraki yıllarda; antimikrobial tedavideki gelişmeler ve yeni tedavi stratejilerine yönelimle birlikte nütropeniye yaklaşımda da ciddi değişiklikler olmuştur (12). Etkin antibiyotik rejimleri ile febril nütropeni korkulan bir komplikasyon olmaktan çıkmıştır. Tedavi edilebilirliği nütropeniden korkuyu azaltmış, kemoterapilerde dozlar artmış, nütropeni daha sık görülür olmuş ve nütropeni onkolojinin günlük sorunları arasına girmiştir.

Nütropenik hastada ateş gelişimi “febril nütropeni” olarak adlandırılır. Nütropenin derinliğine bağlı olmak üzere özellikle bakteriyel infeksiyonlar çok hızlı seyirlidir ve geçikmiş tedavi ölümle sonuçlanmaktadır. Bu noktadan hareketle sadece % 60’ı bakteriyel infeksiyon olan febril nütropenili hastaların tamamına ampirik antibiyotik başlanmaktadır. İşte bu noktada antibiyotik gerektirmeyen % 40 hasta gereksiz tedavi almaktadır. Bakteriyel infeksiyonların ayrılması bu noktada önem kazanmaktadır (2).

CRP uzun yıllardan beri bilinen bir akut faz proteinidir. İlk olarak 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından *Streptococcus pneumoniae* pnömonisi olan hastaların serumunda tespit edilmiştir (13). Kalsitonin ilk defa 1962 yılında keşfedilmiş olup, 1975 yılında hücre içi

öncül molekülü olan “preprokalsitonin” ve ürünleri Moya ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. PCT’in yapısı 1981 yılında tanımlanmıştır. Assicot ve arkadaşları 1993 yılında bakteriyel infeksiyonlarda serumda PCT düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir (14-16).

## **2.2. Kanser hastalarında infeksiyona eğilim yaratan nedenler**

Kanserli çocuklarda diğer çocuklar ile karşılaştırıldığında infeksiyona yatkınlık belirgin şekilde artmıştır. Normal çocuklara göre bu hastalarda, hem tümörün kendisi hem de tedavi amacı ile uygulanan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi müdahaleler hastayı infeksiyonlara daha yatkın hale getirmektedir (17). İnfeksiyona eğilimi artıran en önemli neden, sıklıkla uygulanan sitotoksik kemoterapiler iken daha az oranda da tümöre bağlı kemik iliği tutulumu sonucu ortaya çıkan nötropenidir. Bu hastalarda infeksiyona yatkınlık oluşturan belli başlı sebepler aşağıdaki gibidir (2,17,18,).

### **2.2.1. Kanser tipi**

Lösemi ve ileri evre Hodgkin dışı lenfomada infeksiyona yatkınlık artmıştır. Hodgkin lenfomalı hastalarda remisyonda bile T lenfosit ilişkili immünite zayıftır. Remisyona girmemiş lösemi ve lenfomlarda, nüks eden veya ilerleyici hastalıkta febril nötropeni riski daha yüksektir (2,19).

### **2.2.2. Kemoterapi tipi**

Kanserli hastalarda infeksiyon riskini artıran en önemli faktör, sıklıkla uygulanan sitotoksik kemoterapilerdir. Özellikle yüksek doz sitozin arabinozid uygulananlar başta olmak üzere yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu yapılan olgularda febril nötropeni riski çok daha yüksektir (2,17-20).

### **2.2.3. Nötropenin ağırlığı ve süresi**

Mutlak nötrofil sayısının (MNS) üç haftadan daha uzun süre  $1000/\text{mm}^3$ ’ün altında olduğu hemen her hastada ateşin ortaya çıktığı görülmüştür. Nötropeni ile ilişkili risk faktörleri



arasında kemoterapinin tür ve yoğunluğu, altta yatan hastalıkla ilgili risk faktörleri, radyoterapi, kemoterapinin siklusu ve fazı, kemik iliği tutulumu olması, yaş ve komorbidite gibi hasta ile ilişkili risk faktörleri yer almaktadır (2,20).

#### **2.2.4. Doğal engellerin yıkılması**

Deri ve mukozal yüzeyler iç ve dış mikro-organizmalara karşı ilk savunma sistemidir. Deri ve mukoza hücreleri hem mekanik hem de salgıladıkları biyokimyasal maddeler sayesinde, immunolojik bir bariyer oluştururlar. Koruyucu bu hücrelerin yapı ve fonksiyonları, tümör hücreleri tarafından invazyon, kemoterapi veya radyoterapi ile yıkım, cerrahi ile yok olmak şeklinde bozulmaktadır (2,17).

#### **2.2.5. Beslenme**

Çocuk kanserli hastalarda beslenme bozukluğu sık karşılaşılan bir sorundur. Malnütrisyon lenfosit, nötrofil, mononükleer hücrelerin fonksiyonların ve kompleman sistemini olumsuz etkilenmektedir (17,19).

#### **2.2.6. Humoral immünite**

Kemoterapi antikor cevabını azaltır. Kök hücre nakli yapılmış ya da yoğun kemoterapi alan çocuklarda aşılarla karşı yeterli cevap oluşamaz. Hipogamaglobulinemi *Haemophilus influenzae* tip B, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumonia* tipi bakterilerle infeksiyonların riskini artırır (2,21,23).

#### **2.2.7. Hücresel immünite**

Hücresel immünite bozukluklarında özellikle virüslere, mantarlara ve hücre içi yerleşim gösteren bakterilerle (*Listeria*, *Salmonella* v.b.) gelişen infeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalarda bu infeksiyonlara daha sık rastlanmaktadır. Ayrıca kullanılan kemoterapi, radyoterapi ve steroid kullanımı lenfosit fonksiyonlarını bozan diğer faktörlerdir (2,19).

### **2.2.8. Flora**

Normal bakteriyel flora, patojen mikro-organizmaların kolonizasyonunu engelleyen bir bariyerdir. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde normal mikrofloranın invaziv mikro-organizmalarla yer değiştirmesiyle bakteriyel ve fungal infeksiyon riski artmaktadır. Bakteriyel flora, bir antibiyotik veya hastalık sonrasında da bozulabilir ve patojen mikro-organizmalar kolonize olarak infeksiyona neden olabilir. Hastaneye yatışlarda; 24 saatte normal mikroflora bozulmaya başlar. Gram-negatif aerobik mikro-organizmalar kolonize olur. Hastaneye yatışı olmasa da bazı hastalıklar mikrofloranın değişmesine neden olmaktadır. Kullanılan antibiyotiklerin bu değişimde rolü olduğu düşünülmektedir. Onkoloji hastalarında ortaya çıkan infeksiyonların yaklaşık olarak yarısı ilk hastane yatışlarında görülür. Erişkin akut miyeloblastik lösemi hastalarında kanıtlanmış infeksiyonların birçoğu endojen mikro-organizmalarla oluşur (19-24).

### **2.2.9. Yabancı cisimler**

Çocuk onkoloji hastalarında dışardan vücuda yerleştirilen yabancı cisimler infeksiyona zemin oluşturular. Vasküler kataterler aracılığıyla deri bütünlüğü bozular. Ayrıca mikro-organizmalar katater lümeninden dolaşıma katılarak infeksiyona neden olabilir. Aynı şekilde şantlar, sondalar ve drenler infeksiyon kaynağı olabilir (2,19,25).

### **2.3. Ateş**

Vücut sıcaklığının normalden 1 °C yüksek olması ateş olarak tanımlanır. Rektal 38 °C, oral 37,8 °C, aksiller 37,2 °C'nin üzerinde saptanan vücut sıcaklığı ateş olarak tanımlanmaktadır (26,27). Vücut sıcaklığı sirkadiyan ritim gösterir. Sabah erken saatlerde 36 °C olan vücut sıcaklığı öğleden sonra 37,5 °C ile en yüksek düzeyine ulaşmaktadır. Yoğun egzersiz, yiyecekler, içecekler, hava sıcaklığı ve sıkı giyinme ile vücut sıcaklığı artabilmekte, uykuda 2 °C kadar düşebilmektedir (26,27).

Başta infeksiyonlar olmak üzere birçok etken ateşe neden olabilmektedir. Vücut sıcaklığı hipotalamustaki anterior preoptik nükleus (HAPN) tarafından yönetilir (27,28). Ateşin oluşumunda ekzojen ve endojen pirojenler rol almaktadır. Ateş yapan maddelere pirojen adı verilir. Dış kaynaklı pirojenler arasında mikro-organizmaların kendileri, endotoksinleri

ve ekzotoksinleri ve başta ilaçlar olmak üzere çeşitli maddeler yer almaktadır. Endojen pirojenler arasında ise başta interlökin-1 (IL-1) olmak üzere çeşitli sitokinler yer almaktadır (28-30).

## **2.4. Nötrofiller**

### **2.4.1. Nötrofil yapımı**

Nötrofiller, bağışıklık sisteminin önemli bir bileşenini oluşturan fagositer hücrelerdir. Dolaşımdaki lökositlerin büyük bölümünü oluşturan nötrofillerin dolaşımdaki ömürleri yaklaşık altı saattir. Kemik iliğinde çok yönlü farklılaşabilen (“pluripotent”) kök hücrelerden koloni uyarıcı faktörler aracılığıyla farklılaşarak sonuçta polimorfonükleer lökositler (PMNL) haline gelirler (31,32). Olgun hale gelen nötrofiller kemik iliğinde 6-8 gün kaldıktan sonra dolaşıma salınırlar. Yaklaşık 6-12 saat dolaşımda kalan nötrofiller, dönüşümsüz olarak dokulara geçerler. Dokulardaki ömürleri yaklaşık 24 saattir (31,32). Stres, katekolaminler, kortikosteroidler, C5a gibi kompleman faktörleri, olgun nötrofillerin kemik iliğinden dolaşıma geçişlerini hızlandırırken, metamiyelosit ve bant hücreleri gibi erken evre hücrelerin de periferik dolaşıma geçmesine yol açarlar (31).

### **2.4.2. Nötropeni**

Hematolojik anlamda nötropeni periferik kanda polimorfonükleer hücre sayısının  $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesidir. Enfeksiyon riski sayının  $1000/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi ile artmaya başlar. Nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında oluşu ciddi nötropenidir (32,33). Bu değerlerde bakteriyel enfeksiyonlar ciddi ölüm riskine yol açarlar. Bu risk göze alınamaz ve nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına inen ve ateşi çıkan her hastaya ateş nedenine bakılmaksızın geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanır. Ciddi ölüm riski oluşturan bu değer ( $500/\text{mm}^3$ ) febril nötropenide antibiyotik başlanması sınırını olarak kabul edildiğinden yanlış bir kavram olarak nötropeni sınırı gibi algılanır. Nötrofil sayısının  $100/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesi ise agranülositoz olarak adlandırılır. Fonksiyonel olarak nötrofiller yok kabul edilir (2,33,34).

Kemoterapiden sonra nütropeni gelişme sıklığı ve derecesi kemoterapötik ilacın cinsine, tedavinin kombinasyonuna, ilaçların dozları gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (2,23,32,33). Her kemoterapötik ilacın yol açtığı en düşük nütrofil düzeyine “nadir nütrofil değeri” denilir. Nadir nütrofil değeri 7-36 gün arasında değişen ilaçlar vardır. Kemoterapi siklusları, tedavi kombinasyonunda nütropeniye en geç yol açan ilacın “nadir nütrofil” değerine göre hesaplanır. Kemoterapi siklusu uzunluğu tümör kinetiğine göre hesaplanmaz. Kemoterapi almış bir hastada ateş çıkması durumunda o andaki nütrofil değerine bakılmaz. Aldığı kemoterapi rejimine bakılır. Uygulanan kemoterapide nadir nütrofil günü henüz gelmemişse bu hasta, nütropenik olmadığı halde nütropenik hasta gibi tedavi edilmelidir. İşte bu kavrama “potansiyel nütropeni” adı verilir (2).

## **2.5. Febril Nütropeni**

### **2.5.1. Febril nütropeni tanımı**

Febril nütropeni tanımı kaynaktan kaynağa değişiklikler gösterebilmektedir. Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA 2010) rehberine göre “kemoterapi sonrası MNS  $500/\text{mm}^3$ ’ün altında olan veya  $500$  ile  $1000/\text{mm}^3$  arasında olup da  $24 - 48$  saat içinde daha da düşmesi beklenen kanser hastalarında kan ürünleri veya sitotoksik tedavi gibi bir dış nedenin yokluğunda tek bir oral vücut sıcaklığının  $38.3\text{ }^\circ\text{C}$ ’nin üzerinde olması veya bir saatten uzun süre  $38^\circ\text{C}$ ’nin üzerinde seyretmesi” şeklinde tanımlanmaktadır (23,34). Türkiye Pediatrik Febril Nütropeni Klavuzu’nda ise MNS  $500/\text{mm}^3$ ’ün altında olan veya  $500$  ile  $1000/\text{mm}^3$  arasında olup da  $24-48$  saat içinde daha da düşmesi beklenen kanser hastalarında vücut sıcaklığının aksiller yoldan 1 kez  $38\text{ }^\circ\text{C}$ ’nin üzerinde ölçülmesi veya en az bir saat süreyle  $37,5\text{ }^\circ\text{C}$ ’nin üzerinde seyretmesi” olarak tanımlanmıştır (33). Nütropeni ağırlık derecesine göre hafif nütropeni (MNS  $501-1000/\text{mm}^3$ ), orta derecede nütropeni (MNS  $100-500/\text{mm}^3$ ) ve ağır nütropeni (MNS  $<100/\text{mm}^3$ ) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (33,34). Bunlara ek olarak Türkiye Pediatrik Febril Nütropeni Klavuzu’nda MNS  $1000/\text{mm}^3$  üzerinde olan fakat  $24 - 48$ saatte  $500/\text{mm}^3$ ’ün altına düşmesi beklenen hastalar potansiyel nütropeni olarak tanımlanmıştır (33).

### **2.5.2. Ateşsiz hastalarda febril nötropeni protokolü uygulaması**

Ateş, nötropenik hastalarda tek başına bile infeksiyon bulgusu olarak kabul edilebilecek en önemli ve genellikle ilk semptomdur (2,33-35). Nötropenik hastalarda, karın ağrısı, ciddi mukozit varlığı, şok ve sepsis klinik tablosu, rektal absenin varlığı, kateter infeksiyonu, kortikosteroid gibi ateş oluşumunu engelleyen ilaç alımı durumlarında ateş olmasa dahi hasta nötropenik ateş gibi yaklaşılarak değerlendirilmelidir (23,33-36).

### **2.5.3. Febril nötropenide infeksiyon kategorileri ve ateş nedenleri**

Türkiye Pediatrik Febril Nötropeni Klavuzunu'nda yer verdiği şekli ile febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar aşağıdaki gibi başlıca üç grupta değerlendirilmektedir (33);

**Nedeni bilinmeyen/açıklanmayan ateş (NBA):** Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar infeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmıştır.

**Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon:** Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği infeksiyon (pnömoni, perianal infeksiyon gibi).

**Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon:** Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyon.

### **2.5.4. Febril nötropenide infeksiyon dışındaki ateş nedenleri**

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu, kanserin kendisi, kullanılan ilaçlar [özellikle sitarabin (ARA-C) gibi pirojenik olanlar], doku nekrozları, emboliler, alerjik reaksiyonlar gibi infeksiyon dışı sebepler de nötropenik hastalarda ateş nedeni olabilmektedir (23,33). Eğer hastada infeksiyon bulguları yok ise ve hasta stabil ise böyle durumlarda tedavi başlanması için hastaların dikkatli izlenmesini ve sonrasında eğer gerekli ise tedavi başlanmasını önerenler vardır (37). Farklı düşünenler çoktur. Nötropenik bir hastada ateş bakteriyel infeksiyonun ilk ve en önemli bulgusudur. Söz konusu hastada bu bulgu maskelenmiştir. Bu hastada her an oluşabilecek bir infeksiyon riski hayli yüksektir. Ateşi ölçüt olmaktan çıkmış bu hastalara geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. Benzer şekilde dudağında herpetik lezyonu ya da aşık su çiçeği döküntüleri olan ateşli hastalara da antibiyotik başlanması şiddetle önerilmektedir.

### 2.5.5. Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkenleri

Ateşli nötropenik hastaların büyük birçoğunda etken mikro-organizmanın belirlenmesi güçtür. Bakteriyel infeksiyonlu febril nötropenik ateşi olan hastaların % 60-70'inde bile en iyi teknik koşullara rağmen etken mikro-organizmaların büyük bir kısmı hala tespit edilememektedir (2). İnfeksiyon kaynağı olarak saptanabilen mikro-organizmaların ise %80'ini gastro-intestinal sistem (GİS) florasından kaynaklanan gram-negatif aerob basiller ve kandidalar oluşturmaktadır (2,24). Bu nedenle hastalarda çoğu zaman bir odak bulunamaz ve tek bulgu ateş olabilir (25,35-39). Kalıcı katater kullanımında artış olması, mukozal membranlarda herpetik infeksiyonların varlığı, kemoterapi ve radyoterapinin daha yoğun kullanımına bağlı olarak yıllar içinde etken patojenler değişiklik göstermişlerdir (38,39).

Nötropenik hastalarda, 1980 öncesinde GİS'den köken alan gram-negatif basiller en sık karşılaşılan etkenler iken gram-pozitif mikro-organizmalar 1980'li yılların ortalarından itibaren artmaktadır (2,37,38). En sık izole edilen gram-pozitifler özellikle deri florasının önde gelen bakterisi olan *Staphylococcus epidermidis* başta olmak üzere, metisilin dirençli stafilokoklar (MRSA), viridans streptokoklar, difteroidler ve klostridiumlar gibi önemli patojen bakteriler olmuştur (33,39) (Tablo 2.1). Bu gram-pozitiflerle gelişen infeksiyonlarda en önemli ortak sorun bu bakterilerin metisilin de dahil olmak üzere diğer tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklere sıklıkla dirençli olmalarıdır ve bazen tedavide tek seçenek olarak glikopeptidler kalmaktadır. Ayrıca, vankomisine dirençli bazı gram-pozitif infeksiyonlar da hala ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (25,39,40). Özellikle ciddi mukoziti olan ve ARA-C alan febril nötropenik hastalarda viridans streptokoklara bağlı gelişen ciddi bakteriyemiler, hipotansiyon ve toksik şok tablosu hala önemini koruyan ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (37).

Gram-negatiflere bağlı infeksiyonlar, gram-pozitiflere göre yıllar içinde azalma gösterse de hala önemini korumaktadır. Hemen hepsi antibiyotik direnci yüksek mikro-organizmalardır ve genellikle gram-negatif etkili çoklu antibiyotik kullanımı gerekmektedir. Bu infeksiyon etkenlerinin başında *Escherichia coli* (*E.coli*), klebsiella türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) olmak üzere *Serratia marcescens*, enterobakter türleri, asinetobakter türleri gibi önemli mikro-organizmalar karşımıza çıkmaktadır (41-43). Klebsiella türleri ve *E. coli* başta olmak üzere beta laktamaz

aktivitesine sahip suşlar tedavide sorun yaratmaktadır. Sıklıkla hastaneden kaynaklanan ve karbapenemin de dahil olduğu pek çok antibiyotiğe dirençli olan *Acinetobacter* türleri ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi gram-negatif bakteriler febril nütropenik hastalarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (42,43). Son yıllarda çoğu hastanede dirençli patojen mikro-organizma sıklığında artış gözlenmektedir. Bu infeksiyonların tedavileri daha zordur ve mortalite ile morbiditeleri daha yüksektir (41-43).

**Tablo 2.1.** Nütropenik hastalarda sık saptanan patojen bakteriler

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

Kaynak: Pediatrik Febril Nütropeni Kılavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. Flora 2004;9(2):73-105 (33)

Febril nütropenik hastalarda mantar infeksiyonları hayatı tehdit edecek düzeyde önemli ve ciddi infeksiyonlara neden olabilmektedirler. Uzamış ve derin nütropenilerde uzun süre antibiyotik kullanımı mantar infeksiyonları için en belirgin risk faktörleri iken bu hastalarda sıklıkla ikincil infeksiyonlara yol açarlar. Uzun süreli hastane yatışlarında, steroid tedavisi almış olmak ve çevrede inşaat çalışmasının olması mantar infeksiyonları açısından riski arttıran diğer sebepler arasında yer almaktadır (37). Mantara bağlı infeksiyonlarda başta *Kandida* türleri (%60), sonra da *Aspergillus* türleri (%30) önemli oranlarda görülmektedir (Tablo 2.2). Kandidal infeksiyonların çoğunu *Candida albicans*

(*C.albicans*) oluşturmaktadır. Febril nütropenik olgularda izole edilen diğer önemli kandidiyal infeksiyon etkenleri arasında *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* önemli yer tutmaktadır (25,37). Yeni uygulanan profilaksi ve yeni antifungal ilaç tedavileri nedeniyle son yıllarda hem mantar infeksiyonlarında artış saptanmakta hem de epidemiyolojide önemli değişiklikler gözlenmektedir. Günümüzde daha dirençli, tedavisi daha zor mantar infeksiyonları ortaya çıkmaktadır. Özellikle flukonazolle yapılan antifungal profilaksiler sonucunda *C.albicans* dışındaki kandida türleri giderek artmakta iken antifungallere dirençli suşlar daha sık görülmektedir (39).

**Tablo 2.2.** Nütropenik hastalarda infeksiyon etkeni mantar ve parazitler

Mantarlar	Parazitler
Kandida türleri. <i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i>	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>
Aspergillus türleri. <i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i>	
<i>Cryptococcus neoformans</i> ; <i>Histoplasma capsulatum</i>	
<i>Alternaria</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Trichosporon</i>	
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	

A: Aspergillus

Kaynak: Pediatrik Febril Nütropeni Kılavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. Flora 2004;9(2):73-105 (33)

Kanser hastalarında viral infeksiyonlar, diğer mikro-organizmalara göre daha az dikkat çekmektedir. Herpes grubu virüsler en sık görülen viral infeksiyonlardır (Tablo 2.3). Herpes grubuna ait virüsler kemoterapi ve steroid kullanımı sonrası reaktif olabilmekte, deri ve mukozalarda ülseratif lezyon yaparak ikincil bakteri ve mantar infeksiyonlarına temel oluşturabilmektedir (37,44). Viral patojenlere bağlı infeksiyonlar; ensefalit, menenjit, özefajit, pnömoni, miyelit, hepatit, eritema multiforme ve oküler hastalık olarak karşımıza çıkabilirler ve geniş klinik çeşitliliğe sahiptirler. Sitomegalovirüs (“CMV”) lösemili hastalarda ve özellikle kemik iliği nakli yapılan olgularda ciddi infeksiyonlara yol açabilmektedir. Sitomegalovirus akciğer tutulumu başta olmak üzere çoklu organ tutulumu ile giden ağır ve ölümcül seyreden infeksiyonlara neden olmaktadır (44).



İnfluenza A infeksiyonu dünya çapında, solunum yolu ilişkili ateşli pandemilere yol açan bir mikro-organizmadır. Genellikle hafif belirtilerle seyretmesine rağmen bazı hasta gruplarında yüksek komplikasyonlarla seyredabilmektedir. Özdemir ve arkadaşları (45) hematoloji-onkoloji hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada; 28 hematoloji-onkoloji hastasının onunda Polimeraz zincir reaksiyonu (“PCR”) ile İnfluenza A’ yı tespit etmişlerdir. Bu hastaların hepsinde yüksek ateş ve %90’ında öksürük belirtileri mevcuttu. PCR pozitif saptanan hastaların beşinde nötropeni dördünde ise ağır nötropeni mevcuttu. Bu hastaların hepsine ilk başvuru anında sistemik antibiyotik tedavisi başlanmıştı. Hematoloji onkoloji hastalarında İnfluenza A infeksiyonu bazen hafif seyirli bir klinik infeksiyona yol açarken bazen ağır seyredebileceği için hem gereksiz ampirik antibiyotik kullanımlarına yol açmakta hem de kemoterapinin gecikmesine neden olmaktadır.

Yine Lindblom ve arkadaşlarının (46) febril nötropenik hastalarda yaptıkları bir çalışmada rutin olarak uygulanan bakteri analizlerine eşlik eden klasik virüs tanısall yaklaşımı ile hastaların sadece %29’unda bir infeksiyon ajanı gösterilebilmişken, PCR kullanımıyla bu oran %60’lara kadar yükselmiştir. Yine aynı çalışmada bakteriyemili hastaların yarısında solunum yolu virüsleri ile birliktelik tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre nötropenik ateşle başvuran çocuklarda viral infeksiyonların etyolojide önemli olduğunu düşündüren hastaların nazofaringeal aspirasyonlarında sıklıkla solunum yolu virüsleri tespit edilmiştir. Bu bulguların ışığında infeksiyon tedavisinin bireyselleştirilmesi ve bağışıklığı baskılanmış nötropenik çocuklarda da antibiyotik kullanımının azaltılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

**Tablo 2.3.** Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni virüsler

RNA virüsleri	DNA virüsler
İnfluenza	Herpesvirüs grubu
Parainfluenza	Herpes simpleks
Enterovirüsler	Herpes zoster
Kızamık	Sitomegalovirüs
Hepatit A	Epstein-Barr virüs
Respiratuar sinsityal virüs	Adenovirüs
	Papovavirüs
	Hepatit B

Kaynak: Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. Flora 2004;9(2):73-105 (33)

### 2.5.6. Febril nütropenide risk faktörleri

Febril nütropeni onkolojik bir acil durumdur ve tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı riske sahip değildir. Hastalarda ayrıntılı bir öykü, fizik muayene ve klinik değerlendirme yapılmalı, risk faktörleri göz önünde bulundurulduktan sonra hastanın durumuna uygun acil ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (37). Hastaların risk sınıflamalarına göre ayrılmasının nedeni; klinik izlem, tedavide hangi antibiyotiğin kullanılacağı, tedaviye ne kadar süre devam edileceği açısından önem taşımaktadır (3-7,23,33).

Febril nütropeni hastalarında infeksiyon riskini etkileyen faktörler: nütropenin derinliği, nütropeni süresi, nötrofil sayısının düşme hızı, kanserin türü (solit tümör, lenfoma, lösemi), hastalığın durumu (remisyon, nüks, progresif hastalık), kemik iliğinin durumu, tedavi şekli (konvansiyonel tedavi, yüksek doz kemoterapi ile kemik iliği veya periferik kök hücre nakli), eşlik eden hastalıkların varlığı, santral venöz kateter kullanımı, monoklonal antikor kullanımı, klinik durumun stabil olmamasıdır (33,47-54).

Bunlarla birlikte nütropenik hastalarda infeksiyon riski patojenin virülansının yüksek olması ile de artmaktadır. Konağın immünolojik bozukluğunun olması, deri ve mukozal bariyerlerin bozulması da infeksiyonun gelişimi ve yayılımını etkilemektedir. Tüm bu sayılan risk faktörleri içerisinde nütropenik hastalarda infeksiyon gelişimi için en önemli risk faktörleri nütropenin derinliği ve süresi olarak görülmektedir. Mutlak nötrofil sayısı  $<100/\text{mm}^3$  ise risk en yüksek seviyededir ve nütropenin derinliği arttıkça morbidite ve mortalite de artmaktadır (2,23,33,55). Daha uzun süre nütropenik kalan hastalarda infeksiyon ataklarının sıklığı artmakta ve bu ataklar daha ağır seyretmektedir. Nütropenin 7 günden daha kısa sürdüğü durumlarda bakteriyel infeksiyonlar ön planda iken nütropeni süresi uzadıkça fungal infeksiyonların ağırlık kazanmaya başladığı gözlenmektedir (34,55). Akut lösemi veya lenfoma gibi altta yatan lenfoproliferatif tümörlerin olması, yoğun kemoterapi almış olmak, hastaneye yatış öyküsünün olması, kanserin kontrolsüz seyretmesi, eşlik eden hastalık gibi olumsuz faktörlerin varlığı, hipotansiyon gelişmesi ve/veya bilinç bulanıklığı, solunum yetmezliği, dehidratasyon, diyareye yetersiz oral alımın eşlik etmesi ve belirgin kanama diğer önemli yüksek risk faktörleri olarak sayılmaktadır (20,24,34).

Febril nütropeni gelişmiş kanser hastalarında, önerilen altın standart tedavi hastanede yatırılarak intravenöz antibiyotik verilmesidir. Son yıllarda her hastada hastaneye yatırılarak tedavinin gerekliliği tartışılmaya başlanmıştır. Bunun üzerine özellikle erişkin hastalarda düşük ve yüksek riskli gruplar tanımlanmaya başlanmış ve düşük riskli tanımına girebilecek hastalarda ayaktan ampirik antibiyotik rejimlerinin yeterli olup olmadığı üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Ayaktan tedavi uygulanabilecek hastalar için risk sınıflandırılmasına gidilmiş ve “yüksek risk” ve “düşük risk” ayrımının dikkatli bir şekilde yapılabilmesi için çalışmalar yapılmıştır. Bu alanda yapılan çalışmalardan belki de en önemlisi Dr. Klustersky ve arkadaşlarının (56) yaptığı çalışma olmuştur. Klustersky ve arkadaşlarının (56) gerçekleştirdiği çalışmanın sonuçlarına göre oluşturulan ve düşük riskli hastaları ayırt etmede günümüzde erişkin hastalarda en yaygın kabul gören “Multinational Association for Supportive Care in Cancer” (MASCC) risk skorlaması ortaya çıkmıştır (56). Bu risk skorlama sistemi Türk Febril Nütropeni Tanı ve Tedavi Kılavuzu tarafından da kabul görmüş olup kullanılması önerilmiştir (Tablo 2.4) (23). Bu skorlamanın hastanın başvurduğu ilk üç saatte yapılması önerilmektedir. Tüm veriler dikkate alındığında toplam skor 26’ dır ve skorunun 21’in üstünde olması durumunda hastalar düşük riskli olarak kabul edilmiştir. Sistematik ve ayrıntılı bir değerlendirmeden sonra başka risk faktörleri de yoksa duruma göre hastanın oral antibiyotikle evine gönderilmesi önerilebilmektedir. Dikkatli hasta seçiminin yapılması, infeksiyon odağı ve etkeninin doğru bir şekilde belirlenmesinden sonra uygun antimikrobiyal ajanların kullanımı, hastaların yakın takip altında olması ve uygun bir altyapının bulunması bu yaklaşımın başarısını belirleyen temel faktörlerdir. Febril nütropenik hastalarda MASCC skorunun nütropenin derinliğinden ve süresinden bağımsız olduğu belirtilmiştir (56). Ancak pediatrik febril nütropeni vakalarında bu skorlama sistemi kullanılmamaktadır.

**Tablo 2.4.** Febril nütropenisi olan hastalarda MASCC kriterleri

Özellikler	Puan
Febril nütropeniye bağlı belirtilerin yaygınlığı*	
Asemptomatik veya hafif belirtiler	5
Orta derece belirtiler	3
Ağır derecede ya da ölümcül belirtiler	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı >90 mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solit tümörlü veya hematolojik kanseri olup, önceden fungal infeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş <60**	2

Maksimum puan 26'dır,  $\geq 21$  puan komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riskli belirler.

\*Sadece birini seçiniz

\*\*16 yaş ve altı için geçerli değildir

Kaynak: Febril Nütropeni Çalışma Grubu. Febril Nütropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Flora 2004;9(1):5-28 (23)

Hastanın durumu göz önünde bulundurularak hasta odaklı yaklaşım önem taşımaktadır. Direkt ayaktan tedavi görecektir düşük riskli hastalar veya bir süre yatırıldıktan sonra intravenöz tedavi sonrası ayaktan tedaviye devam edilebilecek duruma gelen yüksek riskli hastalar ile sık karşılaşılmaktadır. Düşük riskli febril nütropenik hastalarda MASCC skorunun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra MASCC skoru  $\geq 21$  olanlarda, ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem seçeneklerinden biridir (23).

Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği ve MASSC tarafından tanımlanan kriterlerle uyumlu olarak Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı ("NCCN") tarafından da düşük ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi için bir takım kriterler belirlenmiştir ve aşağıda önerilen kriterlerin varlığı durumunda da hastanın düşük riskli kabul edilmesini tavsiye etmektedir (57):

Yüksek risk faktörlerinin olmaması ve aşağıda belirtilen durumlardan çoğunun varlığı;

- Ateş gelişiminde hastanın ayakta olması
- Komorbiditenin olmaması
- Nötropenin yedi günden daha az sürmüş olması
- Hastanın performans açısından iyi durumda olması
- Karaciğer ve böbrek işlevlerinin iyi olması
- MASCC skorunun 21'den fazla olması

Nötropenik ateşli hastalarda düşük riskli olanların güvenli ve başarılı bir şekilde ayaktan tedavi ve takibinin yapılabilmesi için bir takım şartların sağlanmış olması önem arz etmektedir. Pediatrik yaş grubunda ayaktan oral tedavi oldukça sınırlı koşullarda nadir hastalara uygulanabilmektedir (33). Öncelikle hasta seçiminde dikkatli olunması, kurumsal alt yapı ve desteğin tam olması, ayaktan sıkı takip için şartların sağlanmış olması, hasta-aile uyumunun olması ve febril nötropeni yönetim ekibine 7 gün/24 saat ulaşım olanağının olması gerekmektedir (58).

Pediatrik Febril Nötropeni Klavuzu'nda çocuk hastalar için yüksek riskli kabul edilen durumlar tanımlanmıştır (Tablo 2.5).

**Tablo 2.5.** Pediatrik Febril Nötropeni Klavuzu yüksek riskli durumlar

<b>Yüksek riskli kabul edilen durumlar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• MNS &lt; 100/mm<sup>3</sup> olması</li><li>• Beklenen nötropeni süresinin (&gt; 10 gün) uzun olması</li><li>• Primer hastalığın lösemi olması (özellikle indüksiyon tedavisi sırasında)</li><li>• Hastalığın remisyonda olmaması</li><li>• Yüksek doz kemoterapi alan hastalar</li><li>• Ağır mukozit varlığı</li><li>• Renal, kardiyak ve hepatik fonksiyon bozuklukları</li><li>• Şok, hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve mental durum değişikliği</li><li>• Pnomoni</li><li>• Tiflitis</li></ul>

Kaynak: Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. Flora 2004;9(2):73-105 (33)

## **2.5.7. Febril nötropenide klinik izlem**

### **A. Anamnez**

Ateş dışında yakınmalar (lokalize ağrı-odinofaji, perinede ağrı, karın ağrısı vb.; öksürük, döküntü, ishal vs.) sorgulanmalıdır, bu kriterler varsa süresi ve yeri kayıt edilmelidir (23,33).

### **B. Fizik Muayene**

Febril nötropenik hastalarda kapsamlı bir fizik inceleme tüm vücut bölgelerini içerecek biçimde yapılmalı ve tüm sistemlerin dikkatli bir şekilde değerlendirildiğinden emin olunmalıdır. Rektal ve perianal muayenede inspeksiyon önemlidir, palpasyon ve rektal tuşe yapılmamalıdır. Çünkü; palpasyon ile perianal mukoza çok hassas ise travmatize edilip infeksiyon odağına dönüştürülebilir. Primer tümörün olduğu organ sistemi aynı zamanda infeksiyon odağı olabileceği için bu bölgelere daha dikkatli yaklaşılmalıdır. Deri, kateter bölgeleri, biyopsi ve kemik iliği aspirasyon bölgeleri, dişler, orofarinks, diş etleri, sinüslerin dikkatli bir şekilde fizik muayenesi yapılmalıdır (3,4,33-37).

### **C. Temel laboratuvar testleri**

Febril nötropenik hastalarda, hastaların özelliklerine bakılmaksızın tam kan sayımı, periferik yayma (özellikle nötrofil sayısının sınırdaki olduğu durumlarda mikroskopik olarak nötrofil sayımı önemlidir), rutin biyokimya testleri [kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), elektrolitler], mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır (3,23,33-37).

### **D. Kültürler**

#### **Kan kültürleri**

Hastalardan kan kültürleri alınması esnasında dikkatli davranılmalıdır. Bu amaç için periferik venler ve katater var ise kataterler kullanılmalıdır. Kateterin her lümeninden kan kültürü alınmalıdır (33). Kan kültürü mümkünse iki ayrı venden alınmalıdır (23,33). Kan

alınacak bölgenin, % 80-95'lik etanol ile temizlenmesinden sonra bölge % 2'lik iyot alkol ile silinmeli ve bir dakika kadar beklenilmelidir. İki ayrı venden kan alınması mümkün değil ise tek venden alınan kanın en az iki şişeye ekiminin yapılması önerilmektedir. Damara ilk denemede girilemediğinde enjektör mutlaka değiştirilmelidir (33). Eğer kan alınacak çocuk büyük ise en az 8-10 mL, küçük ise en az 1-2 mL kan alınmalıdır. Etkenin üreme şansını arttırmak için mutlaka yeterli miktarda kan alınmalıdır ve genellikle alınacak miktarın en az besiyerinin %10-20'si kadar olması hususuna dikkat edilmelidir. Hasta antibiyotik kullanıyorsa reçineli besiyerleri tercih edilmelidir. Kanın antibiyotik dozundan önce alınmasına dikkat edilmesi ve ateş çıkmadan yarım saat kadar önce alınmış olması etken mikro-organizmanın üreme şansını arttırmaktadır. Hastada ateş düşmezse ve bir etken izole edilemezse ilk üç gün kültür almaya devam edilmelidir (23,33-37). *Stafilococcus epidermitis* (*Staf. epidermitis*) gibi deri florasında bulunan mikro-organizmaların anlamlı olabilmesi için iki ayrı kültürde üremenin saptanmış olması gerekmektedir. Ancak hastanın kliniği ile uyumlu ise tek kültürde üreme de dikkate alınmalıdır (23,33-37,59,60).

### **Kateter kültürleri**

Febril nötropenik hastalarda kateter kültürünün gerektiği durumlarda kateterin her lümeninden kan alınmalı ve herhangi bir nedenle kateterin çıkarılması durumunda kateter ucunun ekimi yapılmalıdır. Kateter infeksiyonu düşünülen her hastada periferik ven ve kateter lümeninin her ikisinden de kan kültürlerinin alınması önerilmektedir. Eğer koloni sayımı sonucunda kateter lümeninden ve periferik venden alınan kan kültürlerinde 5/1, 10/1 oranında üreme saptanmışsa katetere bağlı sepsis düşünülmelidir (23,25,33-37,60). Yine kan kültür sistemlerinde kateterden alınan kan örneklerinin periferik venden alınan kan örneklerinden en az iki saat önce üremesi, kateter infeksiyonunu düşündürür (33).

### **İdrar kültürü**

İdrar kültürünün alınmasının planlandığı hastalarda üretra ağzının ve perinenin serum fizyolojik ile iyi bir şekilde temizlenmesi ve örnek alımı esnasında antiseptik maddelerin kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Hastalardan idrar kültürü alınırken eğer mümkünse orta akım idrarı alınmaya çalışılmalıdır ve idrar kültürü laboratuvara gidinceye kadar buzdolabında saklanılmalıdır (33,60).

## **Yara kültürü**

Hastalardan lezyon kültürü alınmadan önce yüzeysel deri serum fizyolojik ile iyi bir şekilde temizlenmelidir. Bir pürifiye protein derivatifi (ppd) enjektörü kullanılarak lezyonun derin bölgesine serum fizyolojik verilerek kültür alınması denenebilir (33,60).

## **Gaita kültürü**

Hastalardan dışkı kültürü alınmasının gerektiği durumlarda özellikle *Clostridium difficile* Toksin A ve Toksin A+B varlığının araştırılmasına dikkat edilmeli ve mantar için mutlaka ekim yapılmalıdır (33, 60).

## **Boğaz kültürü**

Hastalardan boğaz kültürünün alınması klinik bulgu varlığında yapılmalıdır (33,60).

## **Balgam kültürü**

Balgam kültürünün alınmasında oral mikro-organizmalar ile bulaş olmaktadır. Bronko-alveolar lavaj (BAL) ve endotrakeal aspirasyon sıvıları daha değerlidir (23,33,60).

## **Sürveyans Kültürleri**

Nötropenik hastalar çoğunlukla kendi floraları ile infekte olmalarına karşın, alınan sürveyans kültürleri tanısal anlamda çok yararlı bulunmamıştır (37,60). Ancak bu kültürlerin, çoklu direnç gösteren bakterilerin veya invaziv fungal infeksiyonların yüksek olarak saptandığı merkezlerde önemli olduğu kabul edilmektedir (23,33,37).

## **E. Radyolojik incelemeler**

Febril nötropenik her hastada yakın zamana kadar rutin akciğer grafisi çekilmesi önerilmekteydi. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar her hastada rutin akciğer grafisinin gerekli olmadığını vurgulamaktadır (23,33). Febril nötropenik hastada solunum yolu infeksiyonu bulguları mevcutsa veya ayaktan tedavi uygulanacaksa akciğer grafisi



çekilmesinin gerekli olduğu belirtilmektedir (60,61). Ateşin tedaviye rağmen devam etmesi veya genel durumun kötüleşmesi durumunda akciğer grafisinin tekrarlanması uygun olur (23,33). Febril nötropenik olup akciğer grafisi normal saptanan hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmiş ve bu hastaların yaklaşık %40'ında pnömoni ile uyumlu bulgularının saptandığı bildirilmiştir (62). Hastada solunum yolları infeksiyonuna ait bulgular mevcut olup akciğer grafisinde bulgular saptanmışsa ve tedavi ile düzelme sağlanamıyorsa bu hastalarda fungal infeksiyon mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve BT çekilmesi düşünülmelidir (23,33,37,60). Tiflit lehine bulgular saptanan hastalarda ayakta direkt karın grafisi çekilebilir (37,60). Ateşi düşmeyen nötropenik hastada hepatosplenik kandidiazis açısından batın ultrasonografisi yapılmalıdır (23,33). Diğer radyolojik görüntüleme seçeneklerinin ise hastanın durumu altta yatan hastalık ve infeksiyonun tutulum bölgesi göz önünde bulundurularak kullanılması önerilmektedir.

## **F. Diğer tetkikler**

*Pneumocystis jiroveci* pnomonisi düşünülen hastalarda tanı için BAL yapılabilir. Çeşitli infeksiyonların tanısında serum veya beyin omurilik sıvısında (BOS) serolojik tetkikler (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus galaktomannan*) yardımcı olabilir. Son yıllarda gelişen moleküler yöntemlerin rutin kullanılması önerilmemektedir. Ancak bazı olgularda tanıda yardımcı olabilirler (23,33).

## **2.5.8. Febril nötropenide özellikli hastalıklara yaklaşım**

### **A. Alt solunum yolu infeksiyonları**

Febril nötropenik hastalarda akciğer infeksiyonları özel bir patojen belirlenemezse bile yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir (31,32). Febril nötropenik hastalarda pnömoni kliniği belirsiz veya atipik seyredebilmektedir. Bu hastalarda solunum sistemi muayenesi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Fizik muayenede ral, ronküs, kreptasyon veya frotman duyulduğunda veya hastada hipoksemi geliştiğinde posterior anterior (PA) akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir (60-64). Akciğer grafisi hastalığın ilk safhalarında normal olarak gözlenmesine rağmen solunum sistemine ait şikayet ve bulguları olan bu gibi durumlarda pnömoninin erken tanısında oldukça yararlı olabildiği için yüksek rezolüsyonlu BT'nin bir seçenek olarak düşünülmesi gereklidir (60-64).

Alt solunum yolu infeksiyonu (ASYE) düşünölen hastaların balgam örnekleri oldukça önemlidir. Ancak oral floradaki mikro-organizmalarla bulaş etken mikro-organizmanın izolasyonunda güçlükler yol açmaktadır. Nötropeni olan hastalarda pnömoni varlığına rağmen balgam mikroskopik incelemesinde polimorfonökleer lökosit saptanmayabilir. Kandidalar, *Aspergillus* ve *Pneumocystis jirovecii* (*P. Jirovecii*) balgam kültüründe üreyebilecek diğör mikro-organizmalardandır. Kandida üreyen olgularda dikkatli olunmalıdır. Çünkü kültürde saptanan üreme kandidial kolonizasyona bağılı olabileceğı gibi invazif kandidiyazise bağılı da olabilmektedir. *Aspergillus*un infeksiyon etkeni olarak değeriendirilebilmesi için ise balgamdan izolasyonu halinde en az iki örnekte daha etkenin üretilmesi gerekmektedir (64). *P. jirovecii* pnömonisinden şüphe ediliyor ise immunfloresan yöntemler kullanılmalıdır. Alt solunum yolu infeksiyonu şüphesi olan vakalarda gerekirse invaziv yöntemler de kullanılabilir. Plevral effüzyon varlığında ise plevral sıvı örnekleme yapılabilir (37,60). Bronkoskopi yolu ile BAL veya transbronşial biyopsi kullanılabilir diğör yöntemler arasındadır (64-66).

## **B. Kateter infeksiyonları**

Kanserli hastalarda kemoterapi uygulanması, kan ürünlerinin transfüzyonu, paranteral beslenme gibi farklı nedenlerden dolayı kateter kullanımı gerekmektedir. Kateter takılan hastalarda infeksiyon görölen bir komplikasyondur. İnfeksiyon gelişme riski ve sıklığı kullanılan kataterin türüne, süresine ve hastanın immünsüpresyon durumuna göre değışiklik göstermektedir. Katater takılan bölgede kızarıklık, hassasiyet ve sıcaklık artışı infeksiyonun önemli ipuçları olabilir.

Kateter ile ilişkili infeksiyonlar üçe ayrılmaktadır. Çıkış yeri infeksiyonu; kateter çıkış yerinin <2 cm çevresindeki deride kızarıklık, şişlik, hassasiyet, pürölan akıntı gibi deriye ait infeksiyon bulguları varlığında düşünölmelidir. Port kateteri haznesi üzerindeki deride veya port çevresinde infeksiyon bulgusu olması durumunda cep infeksiyonları düşünölmelidir. Kateter çıkış yerinden >2 cm uzaklıkta veya kateter üzerindeki dokularda infeksiyon bulgusu olması tünel infeksiyonu olarak adlandırılmaktadır (4,61,67). Çıkış yeri infeksiyonlarında sadece uygun antibiyotik kullanımı yeterli iken cep ve tünel infeksiyonlarında ise vankomisini de içeren ampirik tedavilerin yanı sıra kataterin çıkarılması da gerekebilmektedir (4,60,67).

Kateter ilişkili infeksiyonlarda kateter çıkartma endikasyonları:

- Deri altı tünel infeksiyonu,
- Persistan pozitif kan kültürü,
- Aynı patojenle tekrarlayan infeksiyon,
- Antibiyotiklere cevapsızlık,
- Septik emboli ve hipotansiyon,
- Kültürlerde *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *C. jeikeium*, vankomisin

resistant enterokok (VRE), Kandida türleri, asinetobakter üremesi (33).

Kardiyak stabilitenin bozulması durumlarında, hipotansiyonda, 48 saatlik uygun antibiyotik tedavisine rağmen kültürde üremenin sebat etmesi tünel infeksiyonunu düşündürmektedir. Bunlar dışında fungal infeksiyonlarda, *Bacillus cereus* ve mikobakteriyum türleri ile olan infeksiyonlarda da kateterin çıkarılması göz önünde bulundurulmalıdır (4,67).

### **C. Gastro-intestinal sistem infeksiyonları**

#### **Üst gastro-intestinal sistem**

Mukozit; kemoterapi veya radyoterapiye bağlı oluşan, tüm GİS mukozasının ülserasyonu, inflamasyonu ile karakterize ve infeksiyon eklenmesiyle hayatı tehdit edebilen patolojik inflamatuvar bir süreçtir. Kemoterapi ve radyoterapinin etkileri doku spesifik değildir ve etkileri hızlı bölünen hücrelerin çoğalmasını inhibe ederek ortaya çıkmaktadır. Kanser hücreleri gibi hızlı bölünen kemik iliği, oral ve GİS mukoza hücreleri de kemoterapi ve radyoterapiden etkilenir. Mukozit; bazen parenteral opioid analjezikler gerektirecek kadar şiddetli ağrıya, anoreksi ve disfajiye bağlı beslenme bozukluğuna, total parenteral nutrisyon ile beslenme gereksinimine, mukozal bütünlüğün bozulması sonucu kolonize olan mikro-organizmaların invazyonlarının kolaylaşmasına bağlı sistemik infeksiyonlara yol açabilmektedir. İnfeksiyon riski mukozitin şiddeti ile paraleldir ve infeksiyonlara bağlı mortalite hem oral hem gastro-intestinal mukozitin olduğu olgularda daha sıktır. Febril nötropeni olgularında oral odak sıklığı %30'lara kadar ulaşarak bakteriyel, fungal ve viral etkenler için odak oluşmaktadır. Mantarlardan özellikle kandida, viral etkenlerden ise herpes simplex virüsü (HSV) ve CMV özefajit etkeni olabilir (37,68).

## **Alt gastro-intestinal sistem**

Febril nötropenik hastalarda enterokolite bağlı diyare sık gözlenmektedir ve infeksiyöz, noninfeksiyöz neden ayırımını yapmak oldukça güçtür. Bu hastalarda saptanan *Clostridium difficile* infeksiyonu kemoterapiden ziyade hastanın önceden kullanılan antibiyoterapisi ile ilişkilidir ve tedaviye oral metranidazol eklenmelidir (68). Alt GİS'in diğer infeksiyonlarından nötropenik enterokolit olarak da bilinen tiflit ve perirektal infeksiyonlar hematolojik kanser tanısı olan hastalarda daha sık saptanmaktadır. Nötropenik enterokolit oldukça kötü seyretmektedir ve mortalitesi yüksektir. Tabloda ateş ile birlikte sağ alt kadranda hassasiyet ve ağrı ön plandadır, etken sıklıkla *Clostridium septicum*'dur (23,33). Hasar görmüş GİS mukozasının infektif mikro-organizmalar ile invazyonu sonrası gelişmektedir. Hastaların 1/3'ünde bakteriyemi eşlik eder ve etken mikro-organizma sıklıkla GİS florasından köken alır. Ultrasonografi ve/veya BT ile bağırsak duvarında kalınlaşma görülmesi tanıda oldukça yararlıdır (69-71). Genel durumu iyi olan hastalarda yakından izlem ve gerektiğinde sıvı replasmanı yapılması, toksik görünümlü hastalarda ise glikopeptid + karbapenem + aminoglikozid kullanımı düşünülmelidir. Bunlara rağmen 72-96'ıncı saatte klinikte iyileşme gözlenmez ise tedaviye amfoterisin-B eklenmelidir (23,33,69-72).

Kemoterapi ve radyoterapi sonrasında perianal bölgede en küçük renk değişikliği veya ağrı durumlarında hasta perianal infeksiyonlar açısından yakından değerlendirilmelidir. Perianal infeksiyon gelişim riski uzamış (> 7 gün) ve derin nötropeni (MNS<100/mm<sup>3</sup>) durumlarında artmakta, infeksiyon etkenleri olarak sıklıkla karşımıza gram-negatif basiller, enterokoklar ve anaeroplara çıkmaktadır. Tedaviye başlarken seçilen antibiyotiğin geniş spektrumlu olmasına ve anaeroplara da içermesine dikkat edilmelidir (68).

## **D. Merkezi sinir sistemi (MSS) infeksiyonları**

Febril nötropenik hastalarda nadir görülmektedir. Ancak cerrahi girişimlere maruz kalan ve ventriküloperitoneal şanti olan hastalar risk taşır. Ateş, baş ağrısı, kusma gibi bulgular olabilir. Bazen ateş dışında bir bulgu olmayabilir (73,74). Sıklıkla menenjit etkeni olan patojenlerin yanı sıra HSV, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Listeria monocytogenes* de etken olabilir. BOS direkt incelemesi ve kültürü yanı sıra moleküler tanı yöntemleri ve BOS'ta antijen taraması da tanıya yardımcı olabilir. Tanı

konulamayan vakalarda beyin biyopsisi yapılarak histopatolojik inceleme yapmak gerekebilir (73-76).

### **E. Fungal infeksiyonlar**

Yüzeysel ve derin mantar infeksiyonları nötropenik hastalarda sık olarak görülür. Orofaringeal kandidiyazis, özofajit, rinoserebral, sinopulmoner, hepatosplenik infeksiyonlar ve MSS infeksiyonları bu infeksiyonların başlıcalarıdır.

Doğada bulunan her türlü mantar infeksiyon etkeni olabilirken, en sık görülenleri kandida türleridir. *Aspergillus* türleri, *Zygomycetes* türleri ve *Cryptococcus* neoformans da etken olarak karşılaşılan diğer mikoz etkenleridir (77,78).

Mantar infeksiyonlarının tanısında mikroskopik inceleme, kültür ve serolojinin yeri vardır. Hastaların serolojik incelemesinde yaygın olarak kullanılan yöntem, BOS ve serumda Kandida neoformans kapsül polisakkarit antijen tayinidir. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerinde olup, hem tanıda, hem de tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabilir (79).

İnvaziv aspergillozis tanısı için ise serumda galaktomannan antijeni bakılmaktadır. Galaktomannan antijeni kandan çabuk elimine edilmektedir ve anti-*Aspergillus* antikollarının kanda bulunması nedeniyle yalancı negatif sonuçlara sık rastlanır. Galaktomannanın hasarlı intestinal mukozadan translokasyon ile kana geçmesi, testin yapıldığı esnada hastanın amoksisilin, piperasilin gibi mantar kökenli bir antibiyotik kullanıyor oluşu, diğer mantarlarla çapraz reaksiyon gibi durumlarda test yalancı pozitif sonuç verebilir. Tüm bu nedenlerle yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuç verebilen bu testin özgüllüğünü arttırmak için ardarda alınan iki serum örneğinde bakılması önerilmektedir (79).

*Zygomycetes* grubu haricindeki mantarların ve bazı bakterilerin duvarlarında bulunan bir glukoz polimeri olan (1,3)-beta-D glukoz düzeyinin saptanması son yıllarda üzerinde çalışılan yeni bir serolojik testtir (77-79).

### 2.5.9. Febril nütropenide tedavi

Nütropenik hastalarda infeksiyonlar hızla ilerleyerek ölümcül hale gelebilir. Bu nedenle ateş, bu hasta grubunda acil tıbbi müdahale edilmesi gereken bir bulgu olarak kabul edilmelidir (36). Bu infeksiyonlar ve neden oldukları ateş, altta yatan hastalığın seyrini ve tedavisini de etkiler. Her iki nedenle nütropenik ateşte zaman kaybetmeden ampirik antibiyotik tedavisine başlamak hayat kurtarıcı olmaktadır. Nütropenik ateş acil bir tıbbi durumdur ve bu nedenle, sepsise ve ölüme ilerlemesini önlemek için bir saat içinde geniş spektrumlu, bakterisidal antibiyotik tedavisine başlanması gereklidir (2,23,33,37). Nütropenik hastalar; ateş olmasa da infeksiyona ait belirti ve bulguları varsa febril nütropeni gibi değerlendirilmeli ve febril nütropenik hastalarda olduğu gibi ampirik tedavi planlanmalıdır (23,33). Ampirik antibiyotik tedavinin seçiminde; hastanın öyküsü, belirti ve bulgular, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, allerjik durumu, yakın zamanda kullandığı antibiyotikler ve kurumsal nozokomiyal infeksiyon ihtimalleri düşünülerek planlanmalıdır (23,25,33-37). Son yıllarda birçok hastanede çoklu ilaca dirençli mikro-organizmalara (*Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri, *Stenotrophomonas* türleri, MRSA, VRE gibi) sık rastlanılmakta, ayrıca immünsuprese hastalarda bu mikro-organizmaların saptanma sıklığı artmaktadır. Hastanelerin özellikle yoğun bakımlarında ve riskli hasta takibi yapılan ünitelerinde sürekli sürveyansla etken dağılımının ve direnç durumunun izlenmesi önemlidir (37,79). Başlangıçta verilecek ampirik tedavide *P. aeruginosa*'yı da kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilmeli, hem gram-pozitif hem de gram-negatif organizmaları kapsayan kolon, deri ve intravasküler kateterle ilişkili floraya etkili olmalı, en kısa zamanda ve mümkün olabilen tam dozda başlanmalıdır (25,33,37). Tedavide hızla bakterisidal serum seviyelerine ulaşılması hedeflenmelidir. Hastanın takibine göre tedavide gerekli değişiklikler yapılmalıdır (25,37). Febril nütropeni tedavisindeki gecikmeler mortalitede belirgin bir şekilde artış ile seyredebilir (23,33-37).

Febril nütropenik hastaların düşük ve yüksek riskli olarak iki ayrı grupta değerlendirilmesi genel kabul gören yaklaşım olmuştur. (Şekil 1) (34,55). Düşük risk kategorisine giren uygun hastalarda oral antibiyotiklerle ampirik tedavinin başlanması ve erişkin hastaların ayaktan takibi mümkündür (55). Ancak pediatrik febril nütropeni hastalarında ayaktan oral tedavi endikasyonu oldukça sınırlıdır (33).

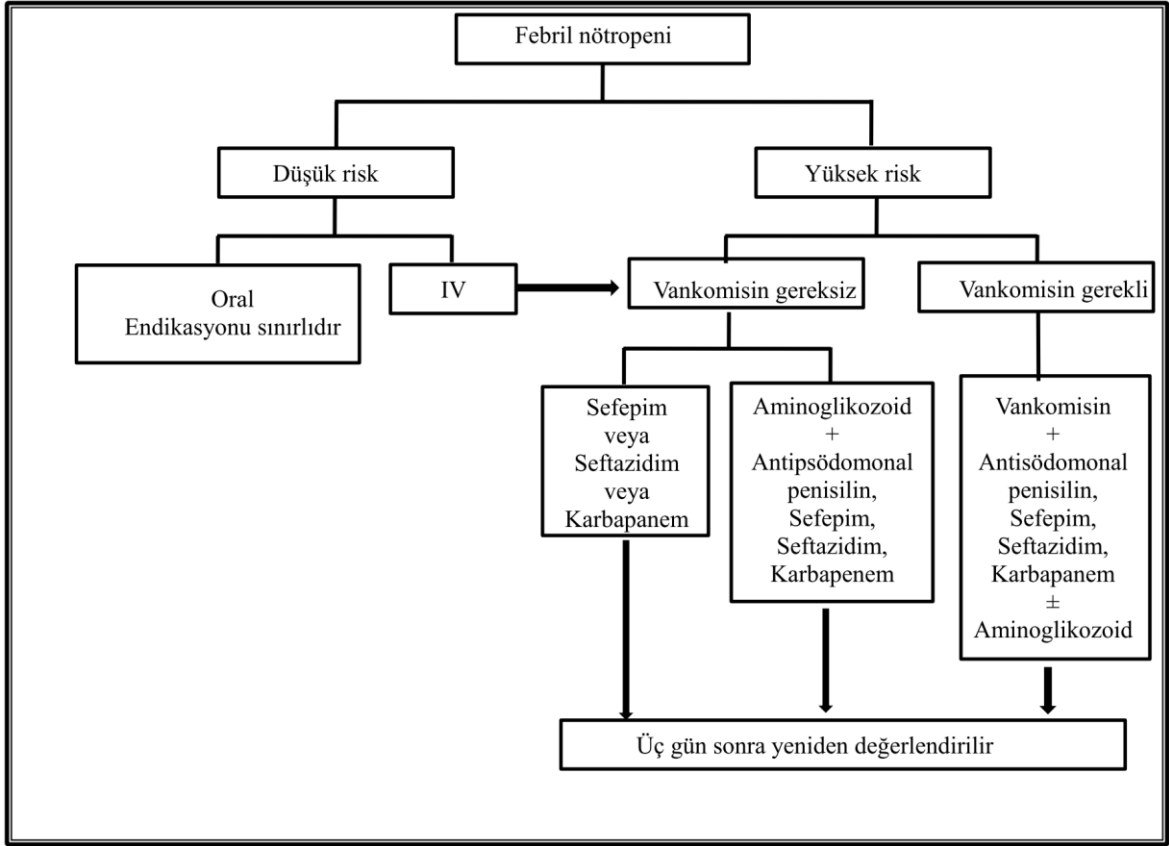
Uluslararası Pediatrik Ateş ve Nötropeni Panel’inde 10 ülkenin katılımı sonucu oluşturulan klavuza göre pediatrik febril nötropeni hastalarına önerilen tedavi planı aşağıdaki tabloda verilmiştir (59) (Tablo2.6).

**Tablo 2.6.** Pediatrik febril nötropeni hastalarına önerilen tedavi planı

Risk değerlendirme	Değerlendirme	Tedavi
Uygun bir risk değerlendirme stratejisi belirle ve rutin uygulamada kullan	<ul style="list-style-type: none"><li>•Eş zamanlı periferik ve mevcut kateterlerin bütün lümenlerinden kan kültürü al</li><li>•İdrar tetkiki ve gerekliyse idrar kültürü al</li><li>•Sadece belirtileri olan hastalarda akciğer grafisi iste</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Yüksek riskli febril nötropeni: Monoterapi (antipsödomonal beta-laktam veya karbapenem)</li><li>•Direnci mikro-organizma ile infeksiyon şüphesi varsa veya hasta stabil değil ise ikinci bir gram-negatif ajan veya glikopeptid eklemeyi düşün</li><li>•Düşük riskli febril nötropeni: Hastanın takibi mümkünse ve şartlar uygunsa evde tedaviyi ve oral tedaviyi düşün</li></ul>

KAYNAK: International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel.Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol. 2012

Türk Pediatrik Febril Nötropeni Klavuzu'nda ise nötropenik hastanın tedavi planı algoritması Şekil 2.1'de özetlenmiştir (33).



IV: intravenöz

### Şekil 2.1. Febril nötropenide başlangıç ampirik tedavi yaklaşımı

Kaynak: Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. Flora 2004;9(2):73-105 (33)

#### A. Düşük riskli hastalara yaklaşım ve ampirik antibakteriyel tedavi

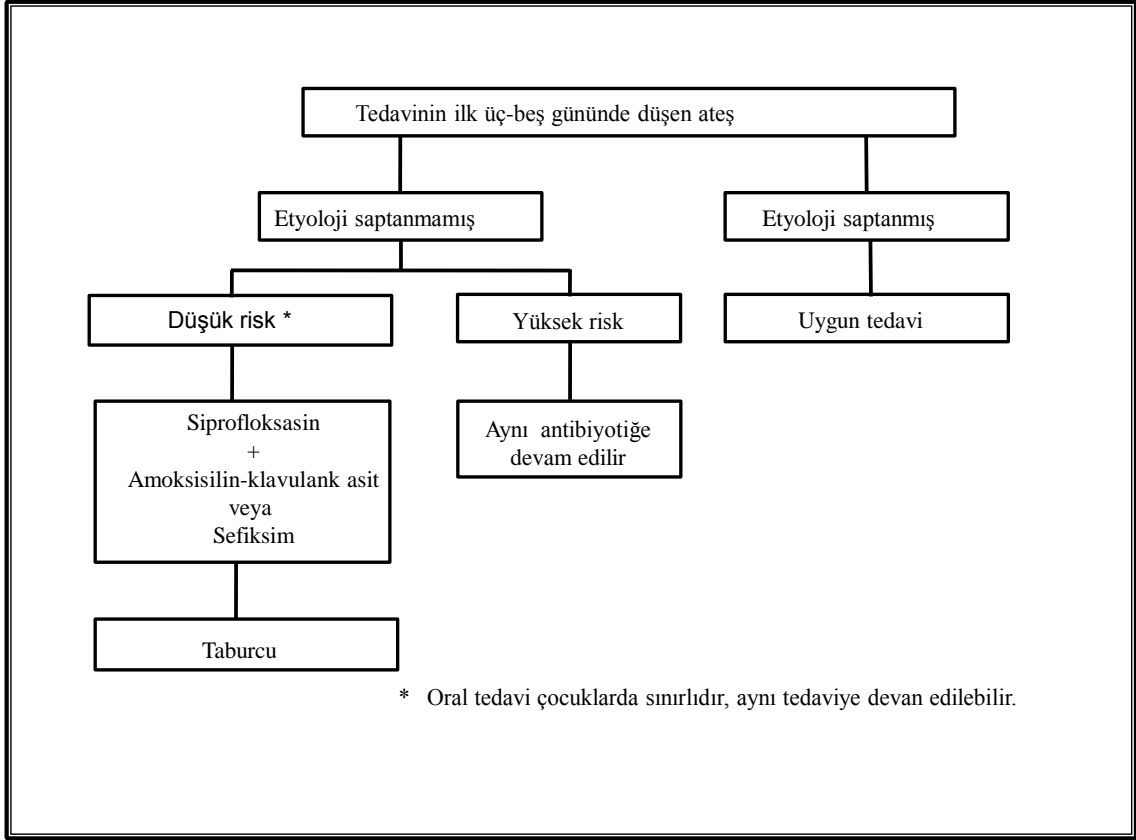
Gardembas-Pain ve arkadaşları (80) tarafından 1991'de yayımlanan bir çalışma erişkin yaş grubunda, febril nötropeni hastalarının oral antibiyotik tedavisi ile ayaktan takibine yönelik yapılmış ilk klinik çalışmadır. Bu çalışmada lenfomalı hastaların pefloksasin ve amoksisilin klavulonat ile ayaktan tedavisi yapılmış ve çalışmanın sonuçları son derece umut verici olmuştur. Bu bulgulardan sonra bu konuya ilgi artmış, MASCC risk skorumla sistemini temellendiren çalışmalar bu çalışmayı izlemiştir (81-83). MASCC skorlamasını esas alarak, oral ve parenteral tedavi rejimlerini karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır ve oral tedavi parenteral tedavi kadar başarılı bulunmuştur. Ancak bu çalışmaların esas



sorunu yatan hastalarda yapılmış çalışmalar olmalarıdır (84,85). Vidal ve arkadaşlarının (86) yaptıkları bir metanalizde de düşük risk grubuna giren hastalarda oral tedavinin en az parenteral tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Erişkin çalışmasında M.D. Anderson Kanseri Merkezi' nin verileri bize ayaktan tedavi ile ilgili en detaylı bilgileri sağlamaktadır. Bu merkezin verilerine göre yedi günden kısa nötropeni olan solit organ kanseri tanısı olanların ayaktan tedavisinin sonuçları başarılı olarak görünmektedir (87).

Düşük riskli febril nötropenik hastaların ayaktan tedavisinde farklı birçok antibiyotik kullanılmış olmasına rağmen bugüne kadarki en çok kullanım yeri bulanlar siprofloksasin ve amoksisilin-klavulonat kombinasyonudur (88). Penisilin alerjisi olan hastalarda amoksisilin-klavulonat yerine klindamisin önerilmektedir (89). Ayaktan tedavi başlanacak hastalarda bazı konularda dikkatli olunmalıdır. Hastaların tedavisine başlarken seçilecek antibiyotik hastanın durumuna ve bölgesel epidemiyolojik verilerine uygun olmalıdır. Akut lösemisi olan hastalar, organ yetmezliği ve pnömoniler, santral venöz kateteri olanlar ve sellülitli hastalar ayaktan tedavi edilmemelidir. Ayaktan izlenebilecek durumda olan ancak hastane dışından takip edildiğinde doktora başvurması zor olanlar, hastaneye yatırılmalı ve oral antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Hasta ayaktan takip edilecek ise hasta hekim ilişkisi yürütülebilir olmalıdır. Hastaların hastaneye ulaşabilecek mesafede olması, hastaların veya yakınlarının ateş takiplerini yapabilecek yeterlilikte olması gerekmektedir (58).

Pediyatrik febril nötropeni hastalarında oral antibiyotikle izlem hemen hemen hiç önerilmemektedir. Sadece düşük riskli hasta grubunda parenteral tedavinin üçüncü gününde afebril olan hastalarda tedavi evde oral sefiksime ile tamamlanabilir (Şekil 2.2). Bu durumda bile hasta ailesinin tedaviye uyumluluğu, ulaşım mesafesi gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (33). Ancak Manji ve arkadaşlarının (90) 2012'de yaptığı bir meta analizde pediyatrik febril nötropeni hastalarında düşük riskli grupta oral tedavinin de parenteral tedavi kadar etkili olduğuna değinilmiştir.



**Şekil 2.2.** Başlangıç tedavisiyle üç-beş günde ateşi düşen hastaya yaklaşım

Kaynak: Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. Flora 2004;9(2):73-105 (33)

## **B. Yüksek riskli hastalara yaklaşım ve ampirik antibakteriyel tedavi**

Erişkin febril nötropenilerde MASCC risk sınıflamasında 20 ve altında puan alan olgular yüksek riskli hastalar olarak kabul edilmektedirler. Pediatrik hasta grubunda ise yüksek risk sınıflaması farklıdır ( Bkz.Tablo 2.5).

Bu hastaların mutlaka yatırılması ve tedavilerine parenteral antibiyotiklerle başlanması önerilmektedir. Hastanın durumu sıkı bir şekilde gözden geçirilmeli ve infeksiyon odağı olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastanın nötropeni süresi kısa ise, hastada belirgin bir gram-negatif infeksiyon odağı yok ise ve genel durumu iyi ise tedavide geniş spektrumlu beta-laktam ajanlardan (sefepim, piperasilin-tazobaktam, sefooperazon-sulbaktam, imipenem veya meropenem) biri tek başına kullanılabilir (91). Genel durum bozukluğu olan septik hastalar, belirgin gram-negatif infeksiyon odağı olan hastalar ve nötropenin uzun

sürdüğü durumlarda ampirik tedavide beta laktam ajanın yanına aminoglikozid eklenmesi düşünülebilir. Ancak bu durumların yokluğunda ek bir yararı olmadığı gibi, hasta nefrotoksite ve ototoksite gibi yan etkilere maruz bırakılmış olur (92). Hastalarda glikopeptid antibiyotiklerin eklenmesi de dikkatli bir değerlendirmeden sonra yapılmalıdır. Başlangıç tedavisine glikopeptid eklenmesi ancak hipotansiyon ve şok bulguları varsa hasta önceden MRSA ile kolonize ise ya da klinik veya bakteriyolojik olarak gösterilmiş dirençli gram-pozitif bir bakteriyel (stafilokok, enterokok, streptokok) infeksiyonu var ise tedaviye glikopeptidlerin eklenmesi gerekmektedir (93). Bu sayılan klinik durumlar dışında glikopeptid tedavisine genellikle gerek duyulmamaktadır. Bu prensipler gözetilerek yüksek riskli febril nötropenik hastalardaki tedavi algoritması Şekil 2.1'deki gibi özetlenebilir (Bkz.şekil 2.1).

### C. Monoterapi

Yüksek riskli febril nötropenili hastalarda başlangıç tedavisinde, antipseudomonal etkisi olan beta-laktam bir antibiyotiğin tek başına kullanımını yaygın bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi yönteminin etkinliği, yüksek riskli hastaların katıldığı ve tekli tedavi ile kombinasyon tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar ile de gösterilmiştir (94-101). Üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler (sefepim, seftazidim, seftriakson vb.), karbapenem imipenem veya meropenem) ve piperasilin-tazobaktam monoterapide kullanılabilirlerdir. Antibiyotik seçimi yapılırken merkezin kendi hastane florası ve direnç durumu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi seçiminde bulunurken Koagülaz negatif stafilokok (KNS), MRSA, VRE, penisiline dirençli pnömokok ve viridans streptokoklara karşı dikkatli olunmalıdır. Seftazidim; *Streptococcus viridans* ve dirençli pnömokoklara etkin değildir. Bunların dışında monoterapide kinolonlar önerilmemektedir. Pseudomonas açısından risk taşıyan hastalarda da monoterapi kullanılmamalıdır (23). Monoterapi uygulamasının başlıca avantajı toksisite riskinin düşük olmasıdır. Ayrıca daha az girişimsel işlemler ve daha düşük maliyet diğer belli başlı avantajları arasındadır. Monoterapi kullanımı ile ilgili temel endişelerin başında ise tekli tedavi rejiminin etkinliğini de azaltabilecek, bazı patojenlerin direncinde artış olmasıdır. Monoterapi başlanacak hastaların nötropeni süresinin on günden daha az olması ve nötrofil sayılarının  $100/\text{mm}^3$ 'ün altına inmemesi önerilmektedir. Bir merkezde geniş spektrumlu beta-laktamaz sentezleyen bakteriler ile infeksiyonlara sık rastlanıyor ise

ampirik monoterapide karbapenem türevlerinin tercih edilmesi daha uygun olabilir (96, 97).

#### **D. Kombinasyon tedavisi**

Febril nötropeni hastalarının başlangıç ampirik tedavisinde bir çok antibiyotik tedavi şekli denenmiş olmasına rağmen tedavi seçeneklerinden herhangi birinin bir diğerine üstünlüğü açıkça gösterilememiştir (94). Başlangıç antibiyotik tedavisi olarak kombinasyon tedavilerinin geniş spektrumlu etkinlik sağlaması, bakterisidal etkinin hızlı bir şekilde ortaya çıkması, sinerjistik etkinlik, süperinfeksiyonların daha az görülmesi, dirençli patojenlerin oluşmasının engellenmesi, tedavide başarısızlık riskinin azaltılması gibi belli başlı avantajları bulunmaktadır. Bu sayılan avantajların yanında yan etki ve maliyet artışı gibi dezavantajları da bulunmaktadır (97-101).

##### **1)Anti-pseudomonal beta-laktam ve amino-glikozid kombinasyonu:**

Bu amaçla aminoglikozid + antipsödomonal etkili karboksipenisilin/üreidopenisilin (tikarsilin-klavulanik asit/piperasilin-tazobaktam); aminoglikozid + antipsödomonal etkili sefalosporin (sefepim/seftazidim); aminoglikozid+ karbapenem kombinasyonları en sık kullanılacak kombinasyonlardır (23). Antipseudomonal beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonları psödomonas ve gram-negatif enterik basillere karşı sinerjistik etkinlik gösterirler ve mikro-organizmaların direnç geliştirmesini engellerler. Aminoglikozid kullanımı ile ilgili yapılan bir meta-analizde, P.aureginosa infeksiyonu dışında ampirik aminoglikozid kullanımının tedavide ek yarar sağlamadığı ve nefrotoksisite gibi yan etkilere bağlı olarak ek dezavantajlarının olduğu belirtilmiştir (102-104).

##### **2) Glikopeptid ilavesi içeren kombinasyonlar:**

Febril nötropenik hastaların tedavisinde başlangıç antibiyotik tedavisine glikopeptid türü antibiyotiklerin rutin olarak eklenmesi önerilmez. Ampirik glikopeptid başlanması gereken hasta grupları Tablo 2.7’de verilmiştir.

Nötropeni süresinin on günden uzun olması beklenen hastaların tedavisine glikopeptid antibiyotiklerin (vankomisin ya da teikoplanin) eklenmesi önerilmektedir (34,105-108).

Kateter ilişkili infeksiyonlarda, penisilin veya sefalosporine dirençli pnömokok veya MRSA ile infeksiyonun olması, kan kültüründe tiplendirilmemiş veya duyarlılık testi henüz yapılmamış gram-pozitif bakteri üremesi, öncesinde siprofloksasin veya trimetoprim–sulfometoksazol (TMP-SMX) profilaksisi uygulanmış olması, hastada hipotansiyon veya septik şok tablosu oluşması; ampirik tedaviye bir glikopeptidin eklenmesinin önerildiği diğer endikasyonlardır (34,108). Glikopeptidlerin kullanımında belirtilen endikasyonların dışına çıkmamaya özen gösterilerek streptokoklarda ve stafilokoklarda dirençli suşların ortaya çıkması engellenmiş olunacaktır (109,110). Gram-pozitif infeksiyon açısından yüksek riskli hastaların başlangıç tedavisinde glikopeptidler kullanılmış olsa bile, tedavinin başlangıcından 24-48 saat sonra dirençli gram-pozitif patojen tanımlanmazsa vankomisin kesilmelidir (34). Febril nötropeni tedavisinde tercih edilen bir diğer glikopeptid de teikoplanindir ve IDSA tarafından vankomisine alternatif olarak önerilmektedir (34). Kullanımda olan diğer ilaçlar olan linezolid ve kinupristin/dolfopristin gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir ve özellikle de vankomisine dirençli patojenlere karşı kullanımları önerilmektedir (111-114).

**Tablo 2.7.** Glikopeptid içeren kombine tedavinin kullanılması gerekli durumlar

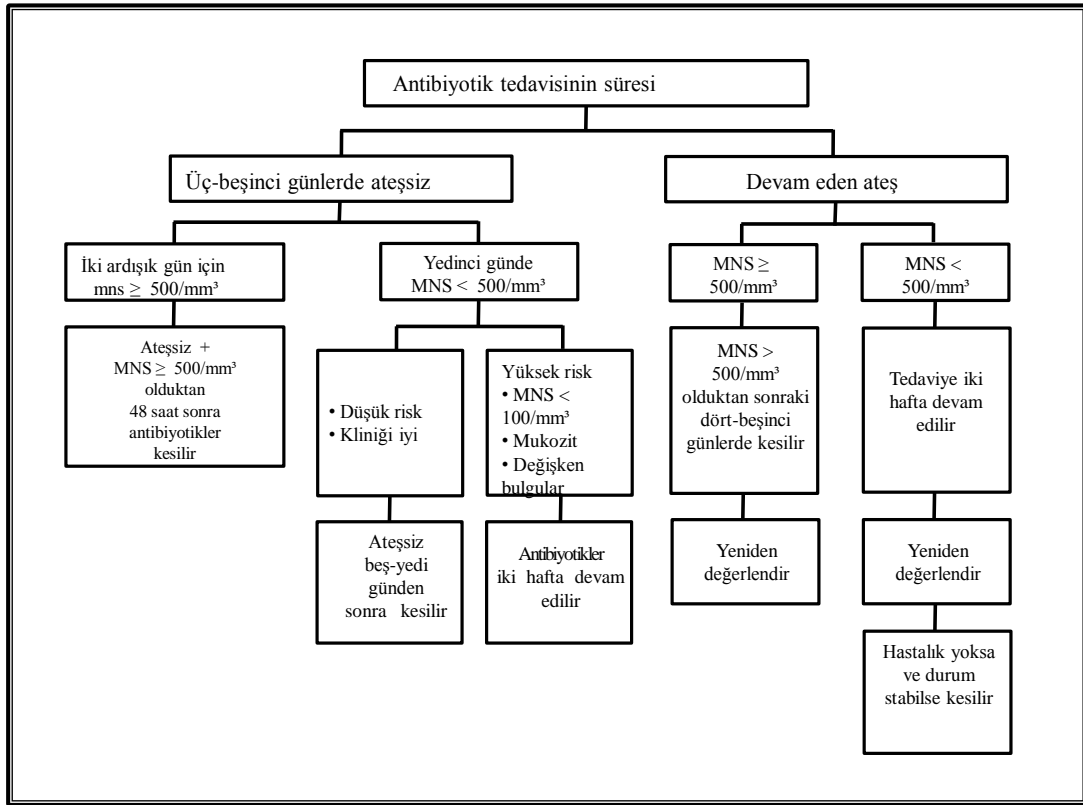
- Kateter ilişkili infeksiyonlar
- MRSA veya penisilin dirençli pnömokok kolonizasyonu
- Gram-pozitif bakterilerin kan kültüründe üremesi
- Hipotansiyon, kardiyovasküler bozukluk
- Yoğun kemoterapi (örneğin; belirgin mukozal hasar yapan yüksek doz Ara-C)
- Ağır mukozit varlığı

Kaynak: Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. Flora 2004;9(2):73-105 (33)

### **E. Antibiyotik tedavisinde modifikasyon**

Febril nötropenik hastalarda başlangıç ampirik tedavisinin başarısı 72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Hastalar yakından takip edilmeli ve tedaviye ateş yanıtı gözden geçirilmelidir. Eğer bu süre içinde etken mikro-organizma izole edilmiş ise tedavi uygun şekilde modifiye edilmelidir ancak başlangıçtaki geniş spektrumlu, antipsodomonal tedavinin spektrumu daraltılmamalıdır. Çünkü bu hastalarda birden fazla etkenle bakteriyemi gelişme olasılığı düşük olsa bile vardır (33-37).

Tedavi ile genel durumunda düzelme saptanan ve ateşinde düşme gözlenen hastalarda etken saptanmamış olsa bile parenteral antibiyotik tedavisinden oral tedaviye geçilebilir. Ateşi düşen ve nütropenisinde düzelme gözlenen hastalar düşük risk kategorisine geçmiş sayılırlar. Bu hastalarda parenteral antibiyotikler kesilerek yerine oral sefiksime tedavisine geçerek hasta taburcu edilebilir. Daha öncede belirtildiği gibi bu hastaların kolayca hastaneye ulaşabilecek durumda olmalarına dikkat edilmelidir. Hastanın ateşinin düşmesine rağmen hasta hala yüksek risk grubunda ise başlangıçtaki parenteral tedaviye yedi gün devam edilir. Hastanın genel durumu bozuk, nütropenide düzelme ve ateşte düşüş gözlenmiyor ise parenteral tedavi hasta nütropeniden çıkıncaya ve ateşi düzelinceye kadar uzatılabilir (Şekil 2.3) (33,34,55,60).

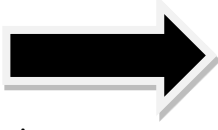


Şekil 2.3. Çeşitli klinik durumlara göre antibiyotik tedavisinin süresi

Kaynak: Pediatrik Febril Nütropeni Kılavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. Flora 2004;9(2):73-105 (33)

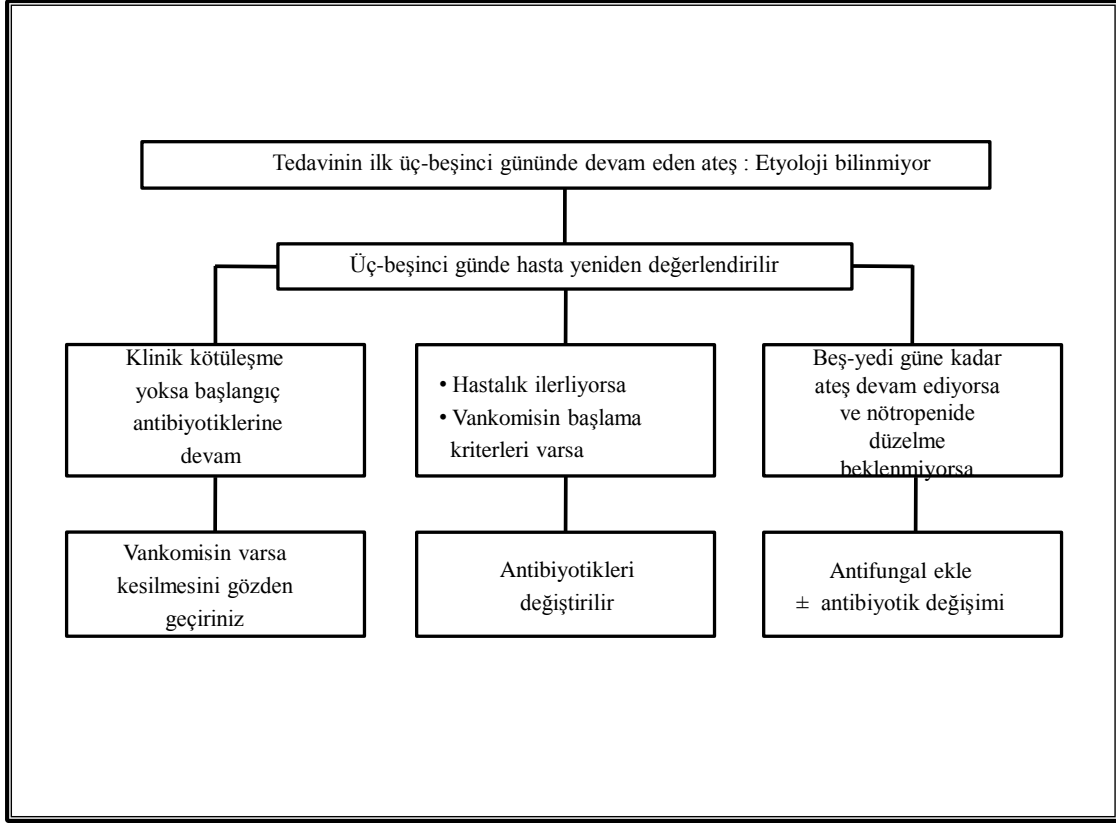
Hastanın tedavisinin başlangıcından itibaren ilk 48-72 saatin sonunda ateşi hala yüksek seyrediyorsa ve olası bir infeksiyon etkeni saptanamamışsa hastanın genel durumu tekrar gözden geçirilmelidir (Tablo 2.8). Eğer hastanın genel durumu iyi ise aynı tedavi yedi güne tamamlanır ve olası infeksiyon nedenini belirlemek için yeni değerlendirmeler yapılmalıdır.

**Tablo 2.8.** Tedavinin ilk üç-beşinci gününde devam eden ateş

<ul style="list-style-type: none"><li>• Bakteriyel olmayan infeksiyon</li><li>• Antibiyotiklere direnç</li><li>• İlaça yavaş cevap</li><li>• İkinci infeksiyon varlığı</li><li>• Yetersiz doku ve serum düzeyi</li><li>• İlaç ateşi</li><li>• Avasküler odak infeksiyonu</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Yeniden değerlendirme</li><li>Fizik muayene</li><li>Akciğer grafisi</li><li>Vasküler kateter</li><li>Ek kan kültürü</li><li>İnfeksiyon odaklarından örneklemeler</li><li>Tanısal görüntüleme</li></ul>
--	---	--

Kaynak: Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. Flora 2004;9(2):73-105 (33)

Hastanın genel durumunda bozulma varsa tedavinin 3-5. günlerinde başlangıçtaki ampirik tedavide değişiklik yapılmalıdır. Hasta aminoglikozid almıyor ise *P. aureginosa* infeksiyon etkeni olarak düşünülüyor ise yan etkiler açısından dikkatli olunmak koşulu ile tedaviye bu antibiyotiğin eklenmesi denenebilir. (Şekil 2.4). Eğer hastada başlangıç ampirik tedavisi olarak bir sefalosporin kullanılmış ise bunun yerine karbapenem türevi bir antibiyotik verilmesi denenebilir. Başlangıç tedavisi olarak ampirik tedavide glikopeptidler uygulanmış ve tetkikler sonucunda kültürde gram-pozitif bir etken üretilmemiş ise glikopeptidler bu aşamada kesilmelidir (23,33-37).



**Şekil 2.4.** Başlangıç tedavisiyle üç-beş gün içinde ateşi düşmeyen ve ateş sebebi bilinmeyen hastaya yaklaşım

Kaynak: Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. Flora 2004;9(2):73-105 (33)

Febril nötropenin uzun (>7 gün) sürmesi beklenen yüksek riskli hastalarda uygun antibakteriyel tedaviye rağmen 4-7. günlerde ateşte düzelme gözlemlenmeyen hastalarda antifungal tedavi seçeneği değerlendirilmelidir (Bkz. Şekil 2.4 ) (33).

#### **F. Febril nötropenide ampirik tedavi süresi**

Febril nötropenik hastalarda infeksiyonun bölgesi, etken patojen, hastanın klinik durumunun stabil olup olmadığı, tedaviye yanıtın düzeyi ve nötropenin düzeliş düzelmediği antibiyotik tedavisinin süresinin belirlenmesinde başlıca dikkat edilecek hususlardır. Bunlar arasında en önemli parametreler infeksiyon etkeninin klinik veya mikrobiyolojik olarak ortaya konulmuş olması ve nötrofil sayısıdır (23,33-37). Tedavi süresini belirlemede genel yaklaşım tedavinin nötrofil sayısı  $1000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıkıncaya kadar sürdürülmesidir (55,60). İnfeksiyon etkeni dökümanite edilmiş ise tedavi



infeksiyonun yerleşim yerine ve patojene göre değişiklik gösterebilmektedir. Ancak bu hastalarda en azından nötrofil sayısında iyileşme olana kadar tedaviye devam edilmelidir. Tedavi süresinde; nötropeni süresi, infeksiyon bölgesi ve patojen mikro-organizma dikkate alındığından tedavi süresi genellikle nötropeninin düzelmesinden daha uzun olabilmektedir (4). Bakteriyemili hastaların birçoğunda 7-10 günlük bir tedavi süresi yeterli olabilmektedir ve eğer gram-negatif bir bakteriyemi saptanmış ise tedavi süresi on günden daha uzun olabilmektedir. Akciğer ya da sinüs infeksiyonlarının varlığında veya komplike bakteriyeminin eşlik ettiği majör organ tutulumlarında daha uzun süreli tedavi (14-21 gün) tercih edilmelidir (4,34). Tiflit veya benzeri komplike olmuş bir infeksiyon mevcut ise infeksiyona ait tüm bulgular düzelene kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (4,34). *Staphylococcus aureus* bakteriyemisinin olduğu hastalarda tedavi süresi çok daha uzun olabilir. Bu hastalarda kan kültürü negatifleştikten sonra tedaviye en az iki hafta daha devam edilmesi önerilmektedir ve bazen süre dört-altı haftaya kadar uzayabilmektedir (4).

### **G. Antibiyotik profilaksisi**

Febril nötropenik hastalarda sepsise neden olan mikro-organizmaların büyük bir kısmı başta GİS olmak üzere normal vücut florasından kaynaklanmaktadır. Bundan dolayı bu hastalarda infeksiyondan korunmada profilaktik antibiyotik kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak profilaktik antibiyotik kullanımı dirençli gram-negatif ve fungal infeksiyonların ortaya çıkmasına neden olduğundan dolayı terk edilmiştir. Bu yüzden IDSA febril nötropenik hastalarda profilaktik olarak rutin antibiyotik kullanımına karşıdır. Ancak IDSA 2010 kılavuzunda, yüksek riskli erişkin hastada  $MNS \leq 100$  hücre/ $mm^3$  olan derin ve uzamış (7 günden uzun) nötropeni durumunda florokinolon profilaksisi önerilmektedir (34).

### **H. Antifungal tedavi ve profilaksi**

#### **Antifungal tedavi**

Febril nötropenik hastalarda invaziv fungal infeksiyonların erken tanısında karşılaşılan güçlükler nedeni ile morbidite ve mortaliteleri yüksektir. Bu nedenle yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve erken tanısı oldukça önemlidir (115-118). Hematolojik bir malignitesi olup induksiyon tedavisi uygulanmış hastalarda, kök hücre nakli yapılmış, uzun

sürekli ( $\geq 1$  hafta) ve derin ( $MNS \leq 100/mm^3$ ) nütropeni olanlarda, ağır mukozit gelişenlerde, primer hastalığı tedaviye dirençli olanlarda ve relaps gösterenlerde fungal bir infeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve uzun süren nütropeni invaziv fungal infeksiyonlar için zemin hazırlar. Ancak invaziv fungal infeksiyonları saptayacak testlerin yetersiz olması, antifungal tedavide gecikmenin mortaliteyi artırması, ampirik antifungal almamış hasta otopsilerinde sık invaziv fungal infeksiyon görülmesi nedeniyle febril nütropenik hastalarda beş (yüksek riskli hastalarda)-yedinci (düşük riskli hastalarda) günlerde ateş devam ediyorsa ampirik amfoterisin B tedavisine başlanmalıdır (23,33,55). Bu hastalarda antifungal tedaviye başlanmadan önce tanıya yönelik tüm tetkiklerin yapılması gerekmektedir (23,33,117). Ampirik tedavide temel sıkıntı hastaların sadece ateş belirtisi üzerinden tedavi edilmeye çalışılmasıdır. Nütropenik bir hastada ampirik antibiyotik altında ateşe neden olabilecek infeksiyon dışı nedenler söz konusu olabilir. Febril nütropeni ampirik tedavisinde uzun yıllar dünya genelinde konvansiyonel (deoksikolat) amfoterisin B (AmB-D) kullanılmış ancak yan etkileri nedeni ile alternatif ajanlar bulunmak zorunda kalmıştır. Bu ajanlardan birisi lipozomal amfoterisin B (AmB-L) olup AmB-D ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada febril nütropenik hastada her iki ilaç eşdeğer bulunurken yan etki ve tolerabilite açısından lipozomal form üstün bulunmuştur (119). Lipid formülasyondaki amfoterisin B'nin 20-25 kat kadar daha pahalı oluşu, amfoterisin B'ye tercihen lipid formülasyonlu amfoterisin B kullanımı için bazı endikasyonları doğurmuştur (119,120). Tedavi başlangıcında serum kreatinin değerinin yüksek olması ( $\geq 2,0$  mg/dL) veya kreatin klirensinin düşük ( $<40$  mL/dakika) olması ve tedavi sırasında serum Cr'de artma (2mg/dL'ye kadar) veya kreatin klirensinde azalma ( $<40$  mL/dakika) olması durumlarında lipid formülasyonlu amfoterisin B kullanımı önerilmektedir. Bunlar dışında ayrıca amfoterisin B ile birlikte birden fazla sayıda nefrotoksik ajanın kullanılması, 500 mg. kümülatif amfoterisin B kullanılmasına rağmen yanıt alınamaması, amfoterisin B kullanımı esnasında tolere edilemeyen ciddi reaksiyonların oluşması durumlarında da lipid formülasyonlu amfoterisin B (L-AmB) kullanımı tavsiye edilmektedir (23,33).

Ampirik antifungal tedavide kullanılmak için değerlendirilen bir başka ilaç da kaspofungindir. Bir çalışmada febril nütropenik hastaların ampirik antifungal tedavisinde L-AmB ile kaspofungin karşılaştırılmış ve ikisi de aynı oranda etkili bulunmuştur (121). Bu çalışmada, kaspofungin başlangıç invaziv fungal infeksiyon tedavisi başarısında, yedi günlük sağkalımda ve yan etki nedeni ile ilacı bırakmak zorunda kalınması gibi

durumlarda L-AmB'den üstün bulunmuştur. Ampirik tedavide kullanılan ajanlardan bir diğeri olan vorikonazol ise L-AmB ile karşılaştırıldığında başlangıçta belirlenen “non-inferiority” kriterlerini sağlayamadığı için febril nütropenik hastalarda ampirik antifungal tedavisinde onay alamamıştır, ancak alternatif ajan olarak kullanılabilir (122). Amfoterisin B'ye kıyasla vorikonazol alan hastalarda nefrotoksisite daha düşük, görme ile ilişkili bozukluklar daha sık oranlarda izlenmiştir.

Flukonazol de kullanılabilir antifungal ilaçlardan biridir ancak *C.krusei*'nin flukonazole karşı intrensek direncinin olması, *C.glabrata* gibi birçok kandida suşunda flukonazole direnç gelişmesi, *Aspergillus*'larda ise flukonazolün etkili olamaması, ampirik flukonazol tedavisini kısıtlayan etmenlerdendir (118,123). Ayrıca, ampirik tedavide flukonazol kullanabilmek için hastanın sinüzit ya da pulmoner infeksiyon gibi kanıtlanmış bir odağının bulunmaması gereklidir (23,33).

İnvaziv fungal infeksiyonlarda ampirik tedavi yerine, fungal infeksiyonların erken tedavisi amaçlanmış ve pre-emptif tedavi seçeneği değerlendirilmiştir. Pre-emptif tedavi, radyoloji (örneğin akciğer tomografisinde halo ile çevrelenmiş nodül) ve fungal infeksiyon tanısına yönelik serolojik özel laboratuvar testlerinin (galaktomannan veya beta-d-glukan testi) pozitifliği durumunda antifungal tedavi başlanmasıdır. Yapılan çalışmalarda tomografi ya da galaktomannan antijen testi üzerinden yapılan antifungal tedavi stratejileri ile antifungal kullanımında azalma sağlandığı gösterilmekle birlikte ampirik yaklaşıma göre mortalite farkı oluşturduğuna dair henüz bir çalışma yoktur (118).

### **Antifungal tedavi süresi**

Antifungal tedavinin süresi etken mikro-organizmaya, infeksiyonun yerleşim yeri ve hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir. Hastanın dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra eğer hasta nütropeniden çıkmış, klinik açıdan durumu stabil ve görüntüleme yöntemlerinde patolojik bulgu yoksa antifungal tedavinin kesilmesi düşünülebilir. Nütropeniden çıkmayan hastada klinik değerlendirme iki hafta sonra tekrarlanmalıdır. İki hafta sonunda hem klinik olarak hem de görüntüleme yöntemlerinde fungal infeksiyon lehine bulgu saptanamadıysa antifungal tedavi sonlandırılması düşünülebilir. İndüksiyon tedavisi alan akut lösemili hastalarda, ampirik antifungal tedaviye rağmen klinik durumu düzelmeyenlerde, kemik iliği nakli alıcılarında ve

nötropenin çok uzun ( $\geq 4$  hafta) sürmesi beklenenlerde tedaviye hastanın nütropeniden çıkmasına kadar devam edilmesi önerilmektedir (23,33-37).

### **Antifungal profilaksi**

İmmün sistemi baskılanmış hastalar invazif fungal infeksiyon (İFİ) açısından değerlendirildiğinde bu infeksiyonların çoğunluğu *Aspergillus* veya *Kandida* infeksiyonlarıdır. Özellikle akut miyelositer lösemi (AML) grubu hastalarda indüksiyon kemoterapisi alıyor olmak ve allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) hastalarında “graft versus host” hastalığı (GVHH) yüksek düzeyde (% 15-30) İFİ gelişme riski taşımaktadır. Riskin bu kadar yüksek olduğu hasta gruplarında doğal olarak antifungal profilaksi kullanımı gündeme gelmektedir (50-52). IDSA 2010 rehberinde allojenik KİT hastaları ve indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda kandida infeksiyonlarına karşı profilaksi verilmesi önerilmektedir (34). Aynı rehberde küf mantarlarını da kapsayan profilaksi daha önceki kemoterapilerinde *Aspergillus* infeksiyonu geçirmiş hastalarda önerilmektedir. İndüksiyon kemoterapisi alan hastalarda ve allojenik KİT yapıp GVHH gelişmiş hastalarda flukonazol ile posakonazolü karşılaştıran çalışmalarda posakonazol daha etkili bulunmuştur (124,125). Bu çalışmalar baz alınarak indüksiyon kemoterapisi alan yüksek riskli AML hastalarında ve GVHH gelişmiş allojenik KİT hastalarında posakonazol profilaksisi ilk sırada önerilmeye başlanmıştır (126). GVHH olmayan allojenik KİT hastaları ve otolog KİT hastaları için flukonazol profilaksisi yeterli görülmektedir. Antifungal profilaksinin muhtemel dezavantajları maliyet artışı, ilaç yan etkilerine maruziyet, direnç gelişimi ve özellikle galaktomannan antijen testi gibi tanısal yöntemlerin duyarlılıklarında azalmaya neden olmasıdır.

### **I. Antiviral tedavi ve profilaksi**

Viral hastalığı düşündürecek kanıt olmadığı sürece ampirik antiviral tedavi başlama endikasyonu yoktur. Ateş nedeni olmasalar bile HSV ve Varicella Zoster Virüs'e (VZV) bağlı lezyonlar mutlaka asiklovir ile tedavi edilmelidir (23,33). Allojenik veya otolog KİT uygulanacak olan hastalar ile akut lösemisi olup indüksiyon tedavisine aday olan hastalarda, herpes grubu virüsler için seropozitiflik saptanmış ise asiklovir profilaksisi önerilmektedir (127). Profilaktik tedaviye hastanın beyaz küre sayısı (BK) sayısı normale

dönüncüye kadar veya mukoziti düzelene kadar devam edilmelidir (127,128). Aynı zamanda temas sonrası profilaktik antiviral tedavi ihmal edilmemelidir.

## **2.6. C-Reaktif Protein ve Prokalsitonin**

Ateş, pediatrik yaş grubunda en sık hastaneye başvuru nedenidir. Ateşli çocuklarda enfeksiyon etkeninin saptamak, tanısını koymak ve tedavisini uygun şekilde yapmak tecrübeli hekimler için bile bazen ciddi bir sorun olmaktadır (129). Bu yüzden enfeksiyonların tanısında, tedavinin takibinde ve prognozu öngörmede yüksek oranda özgül ve duyarlı bir belirtece ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konu ile ilgili başta CRP olmak üzere, serum amiloid A düzeyleri, proinflatuvar sitokinler [TNF- $\alpha$ , IL-1, interferon (IFN)- $\gamma$ , IL-6, IL-8], solubl adezyon molekülleri (E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1, intraselüler adezyon molekülü) olmak üzere çok sayıda çalışma yapılmış ve birçok parametre incelenmiştir (130,131). Daha sonraki yıllarda da sepsis ve bakteriyel enfeksiyonlarda yükseldiği tespit edilen PCT üzerinde uzun süre durulmuştur. Serum PCT düzeylerinin bazı akciğer ve tiroid kanserlerinde arttığı bilinmekle birlikte 1992 yılında septisemisi olan yanık hastalarında kalsitonin seviyelerinin normal seyretmesine rağmen serum PCT düzeylerinde yükselme olduğu saptanınca enfeksiyon hastalıklarında yoğun ilgi konusu olmaya başlamıştır (132-134).

### **2.6.1. C-reaktif protein (CRP)**

C-reaktif protein kalsiyum bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinden pentraksin ailesine ait bir protein olup her biri 206 aminoasit içeren beş özdeş polipeptid alt birimden oluşur. Sağlıklı genç erişkinlerin %90'ında serum CRP değeri 3 mg/dL' nin, %98'inde ise 10 mg/dL'nin altındadır (135).

Sentezi inflamasyonu takiben IL-6 uyarısı ile karaciğerde olur, karaciğerde metabolize olur. Klinik hastalarda 1000 kata kadar artan düzeyleri görülebilir. Serum düzeyleri inflamasyonun başlamasından 6-8 saat sonra yükselmeye başlar, yaklaşık 48 saat içinde en yüksek değerine ulaşır ve yarılanma ömrü 4-9 saat arasında değişir (136). Karaciğer dışında, nöronlar, aterosklerotik plaklar, lenfositler ve yağ hücrelerinde sentezi yapılsa da, buralardan sentezlenen CRP'nin serum düzeylerine etkisi oldukça sınırlıdır (137).

C-reaktif proteinin inflamasyonda değişik basamaklarda çeşitli görevleri vardır. C-reaktif protein çeşitli yapılara bağlanarak kompleman sistemini aktive eder. Aynı zamanda mikro-organizmalara da bağlanarak, dendritik hücelere yapılan antijen sunumunu kolaylaştırır (136). Yine Faktör H'ye bağlanarak alternatif yolak ve C5 konvertaz üzerinde düzenleyici etki yapabilmektedir. C-reaktif protein anti-inflamatuar etkisini, nötrofil aktivasyonu, adezyonu ve dokulara göçünü engelleyerek, sitokin üretimi ve adezyon moleküllerinin ifadenmesini azaltarak yapmaktadır. C-reaktif proteinin fosfolipazlar ve "platelet-activating factor (PAF)" üzerinde baskılanma yapma özelliği de vardır. Yapılan çalışmalarda rekombinant CRP'nin aorta epitel hüceleriyle inkübe edildiğinde IL-8, fibronektin ve plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) gibi "pro-inflamatuar" proteinlerin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (136). C-reaktif protein, sepsiste görülen inflamasyon ve koagülasyon olayları ile ilgilidir. Monositler, endotel hüceleri ve düz kas hücelerinden doku faktörünün salımına neden olarak, pro-trombotik sürece katkı sunar ve fibrinolitik sistem üzerinde hasara neden olabilmektedir (136). Ayrıca mikro-organizmaların fosfolipit bileşenleri ve konağın hasara uğramış hücelerine bağlanarak bu yapıların makrofajlar tarafından uzaklaştırılmasını sağladığı düşünülmektedir (136).

Serum CRP düzeyleri inflamasyon ve doku hasarını gösteren çeşitli hastalıkların seyri sırasında artabilmektedir (Tablo2.9) (133). İnflamasyon izleminde CRP önemli bir biyobelirteçtir ve organik bir hastalığın taranmasında, infeksiyon ve inflamasyonun tedaviye yanıtının değerlendirmesinde, immün yetmezliklerde araya giren infeksiyonların saptanmasında CRP düzeylerinden yararlanılabilmektedir (135). Diğer akut faz proteinlerine göre akut inflamasyonda daha fazla yükselme eğilimindedir. Yetişkin sepsisinde, özgüllüğü düşüktür. Erken neonatal sepsiste (ilk 24 saat) ise duyarlılığı yüksektir. CRP aynı zamanda cerrahi hastaların postoperatif izlemlerinde de kullanılmaktadır. İnfeksiyon bulgusu olmadığında operasyon sonrası düzeyleri hızlı şekilde normale döner (137). C-Reaktif protein düzeyleri infeksiyonun şiddetiyle bağlantılıdır. Çeşitli çalışmalarda CRP'nin infeksiyonu belirlemede eşik değerlerine bakılmış, farklı sonuçlar bulunmakla birlikte en iyi eşik değerleri 5-10 mg/dL arasında saptanmıştır. Serum CRP düzeyleri ile organ fonksiyon bozuklukları, hastane yatış süreleri ve mortalite hızları arasında da pozitif ilişki saptanmıştır. Sepsisin 48. saatinde CRP düzeyi düşen hastalarda mortalite düşük bulunmuştur (136).

**Tablo 2.9.** C-Reaktif Proteinin kullanım alanları

<b>1) İnflamatuvar hastalıklarda aktivitenin değerlendirilmesi</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Jüvenil romatoit artrit</li><li>• Romatoit artrit</li><li>• Ankilozan spondilit</li><li>• Reiter hastalığı</li><li>• Psöriatik artropati</li><li>• Vaskülitler (Behçet sendromu, Wegener granulomatozis, Poliarteritis nodosa, Polimyaljia romatika)</li><li>• “Crohn” hastalığı</li><li>• Romatizmal ateş</li><li>• Ailevi Akdeniz ateşi (“FMF”)</li><li>• Akut pankreatit</li></ul>
<b>2) İnfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisi</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bakteriyel endokardit</li><li>• Neonatal sepsis ve menenjit</li><li>• SLE, lösemiler vb. hastalıklarda araya giren infeksiyonlar</li><li>• Postoperatif komplikasyonlar (infeksiyon, tromboemboli)</li></ul>
<b>3) İnflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısı ve sınıflaması</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• SLE ve romatoit artrit</li><li>• “Crohn” hastalığı ile ülseratif kolit</li></ul>

KAYNAK: Akar H, Köse M. Akciğer Kanserinde Destek Tedavisi, Enflamatuvar Biyobelirteçler Bölümü. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Haziran 2016 (133)

### 2.6.2. Febril nötropenide C-reaktif protein

İmmünkompetan hastalarda serum CRP düzeylerinin inflamasyonunun ciddiyetini gösterdiği düşünülmektedir. Lösemili hastalarda yapılan ilk çalışmalar nötropenide bile 100 mg/L üzerindeki CRP düzeylerinin virüs dışı infeksiyöz hastalıklarının güçlü bir belirteci olduğunu göstermiştir (138-142). EL-Maghraby ve arkadaşlarının (143) yaptığı çalışmada pediatrik febril nötropeni hastalarında bakteriyemiye göstermede CRP'nin eşik

değerinin 90 mg/L olması gerektiği savunulmuştur (143). Nötropenik infeksiyonun ortaya çıkışından sonraki ilk 24 saat içinde CRP düzeylerinin hızla yükseldiğini gösteren çalışmalara rağmen nötropenik ateşte CRP ölçümünün klinik önemi sorgulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada CRP'nin bakteriyemi veya majör fokal infeksiyonlar ile NBA veya viral infeksiyon arasındaki ayırıcı yardımcı olmadığı bulunmuştur (142). Yapılan başka araştırmalarda ise nötropenik ateşteki bakteriyel ve invaziv fungal infeksiyonların tanımlanmasında farklı CRP eşik değerleri önerilmiştir. Ancak çalışmaların sonuçları oldukça heterojen olup, benzer eşik değerlerde bile CRP'nin tanısal gücü konusunda önemli farklılıklar bulunmuştur (144-146). Febril nötropenide eşik CRP düzeyleri konusunda tam bir anlaşma oluşmamakla birlikte bir infeksiyonun etkenleri arasında da farklı CRP düzeyleri saptanmıştır. Örneğin Offidani ve arkadaşlarının (147) yaptığı bir çalışmada akciğer infeksiyonu olan febril nötropenik hastalar değerlendirilmiş ve fungal akciğer infiltrasyonu olanlarda mantar dışı akciğer infiltrasyonu olanlara göre CRP seviyesinin yüksek olduğunu göstermişlerdir (147). Febril nötropenide CRP'nin PCT ile karşılaştırıldığı bir çalışmada serum PCT değerininin CRP'ye göre daha özgül ve pozitif tanısal değerinin daha yüksek olduğu, bununla birlikte CRP'nin PCT'e göre daha duyarlı ve negatif tanısal değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (148).

### **2.6.3. Prokalsitonin (PCT)**

Prokalsitonin, kalsitonin hormonunun öncül peptidir ve 116 aminoasitten oluşmaktadır (8,149).

Prokalsitonin, başta tiroid bezindeki nöro-endokrin C hücrelerinden olmak üzere, akciğer ve ince barsaktaki nöro-endokrin hücrelerden salgılanmaktadır. Tiroid, akciğer ve pankreasın C hücrelerinde üç farklı moleküle yıkılmaktadır; bu moleküller kalsitonin, katakalsin ve aminoprokalsitonindir (149). Kalsitoninin kalsiyum metabolizmasında rol aldığı bilinmekle birlikte PCT'nin kemik metabolizması üzerindeki etkileri net olarak aydınlatılamamıştır. Hormonlar salgılandıktan sonra etkilerini uzak organlarda gösterirken, sitokinler ise parakrin etki gösterirler. Prokalsitonin ise hem hormonal hem de inflamatuvar uyarıya bağlı sitokin benzeri davranışlar göstermektedir (133).

İnfeksiyon olmadığı durumlarda, PCT üretiminden sorumlu kalsitonin-1 (CALC-1) geninin tiroid dışı ifadenmesi oldukça kısıtlıdır. Ancak tiroid bezi ve akciğerlerde bulunan



nöroendokrin hücrelerinde gen ifadenmesi seçici bir şekilde devam eder ve PCT sekretuar granüllerde saklanır (150-152). İnfeksiyon varlığında ise tüm vücut endokrin bir bez gibi davranır ve CALC-1 gen ifadenmesi belirgin bir şekilde artış gösterir. İnfeksiyon varlığında vücuttaki bütün parankimal dokulardan PCT salınımı olmaktadır (153,154). Prokalsitonin seviyeleri özellikle bakteriyel infeksiyonlara karşı sistemik inflamatuvar yanıt olarak artar (155). Bazı çalışmalarda, sepsisli hastalarda kalsitonin-mRNA'nın klasik sitokinlerin mRNA'sına göre (TNF- $\alpha$  ve IL-6) daha çok arttığı gösterilmiştir. Sepsisli hastalarda PCT artışının ana kaynakları karaciğer, akciğer, böbrek, yağ dokusu ve kaslardır (152). Lökositlerde PCT'in salınımı geçicidir ve göreceli olarak daha azdır (154-156). Kemoterapiye ya da başka sebeplere bağlı olarak lökopenik sepsisli hastalarda PCT düzeylerinin yüksek saptanması lökositlerin PCT ana kaynağı olmadığını göstermektedir (153). PCT'in hücre içi depolanması yok denecek kadar azdır. PCT düzeyleri sistemik infeksiyonun başlangıcından itibaren üç-dört saat içinde yükselmekte ve 8-24 saat içinde de tepe değerlerine ulaşmaktadır (131,154). Dolaşımdaki PCT, özgül proteaz tarafından yıkılır ve yarılanma ömrü yaklaşık olarak 25-30 saattir (131,157).

Bakteriyel infeksiyonlarda PCT düzeylerinde artış saptanmasına rağmen viral kaynaklı infeksiyonlarda durum biraz farklıdır. Viral infeksiyon esnasında salınan IFN- $\alpha$  makrofajlardan TNF- $\alpha$  sentezini inhibe eder. Bu nedenle viral infeksiyonlarda, CRP ve diğer akut faz reaktanlarından farklı olarak PCT düzeylerinde belirgin artışlar görülmez (134,157). Dolayısıyla PCT düzeyleri bakteriyel ile viral infeksiyonların ayırımında önemli olabilmektedir.

Serum PCT seviyeleri sağlıklı insanlarda düşüktür (<0.05 ng/mL). Bakteriyel infeksiyonlarda inflamatuvar sitokinler ve bakteriyel endotoksinlerin etkisiyle kalsitonin sentezi son basamakta bloke olmaktadır (134). Serum değerlerinde yükselme ve uzun süre yüksek kalması kötü prognostik faktördür. CRP'den farklı olarak PCT düzeyleri nötropeni, immün yetmezlik ve anti-inflamatuvar ilaç kullanımından (steroid ve non-steroid) etkilenmez (158). İnfeksiyon dışında çeşitli durumlarda da serum PCT düzeylerinde artışlar görülebilmektedir (159, 160).

Prokalsitonin klinikte kullanım alanları:

- 1) Sepsisin ağırlığı tayinde
- 2) Ataklarla seyreden kronik bronşit, toplum kökenli pnömoni ve sepsisli hastalarda ampirik antibakteriyel tedavinin seçiminde
- 3) Antimikrobiyal tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde
- 4) Antimikrobiyal tedavi endikasyonuna karar verilmesinde (134).

Çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda PCT'in antibiyotik kullanımını güvenli bir şekilde azaltabileceği savunulmuştur. Örnek olarak; vital bulguları stabil, düşük riskli infeksiyonlu hastalarda 0,25 µg/L'den düşük PCT düzeyleri antibiyotik verilmemesi ya da antibiyotik başlansa bile tedavi süresinin kısa tutulması kararını verdirebilir. Bir diğer örnek başlanan antibiyotiğin erken kesilmesi örneği olabilir. Sepsisten şüphelenilen kritik hastalarda antibiyotik başlanır. Bu hastalarda PCT düzeyi 0,5 µg/L'den düşük bulunanların ya da PCT düzeyi izlemde %80'den fazla düşüş gösterenlerin tedavisi sonlandırılır (155).

#### **2.6.4. Febril nötropenide prokalsitonin**

Prokalsitonin, febril nötropenik hastalarda uzun süredir kullanılmaktadır. Prokalsitonin düzeyleri nötropenik hastalarda altta yatan primer hastalıktan ve nötropenin derinliğinden etkilenmemektedir (161,162). Febril nötropenik hastalarda da serum PCT düzeylerinin infeksiyonun şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (163-165). Nötropenik hastalarda ciddi sepsis durumlarında PCT düzeyleri anlamlı bir şekilde yükselmekte ve tedaviye yanıt paralel olarak PCT düzeyi hızlı bir şekilde düşmekte iken, tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ise PCT düzeyleri yüksek kalmaya devam etmektedir (8). Yapılan bazı çalışmalarda febril nötropenik hastalarda serum PCT düzeylerinin infeksiyona neden olan mikro-organizmanın türüne göre de değişiklik gösterebileceğini düşündürse de veriler yeterli değildir. Örneğin gram-negatif bakteriyemiye bağlı infeksiyonlarda serum PCT düzeylerinin daha fazla arttığı gösterilmiştir. Güncel veriler değerlendirildiğinde febril nötropenik hastaların fungal infeksiyonlarında PCT'nin yeri net olarak belirlenememiştir. Fungal infeksiyonlarda artmış PCT değerlerinin sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu ve fungal infeksiyonların geç dönemlerinde PCT değerlerinde artış olduğu belirtilmiştir (8). Yetkin ve arkadaşlarının (8) yaptığı bir çalışmada da febril nötropenik hastalarda ciddi infeksiyonların tanısında ve izleminde serum PCT düzeyleri yüksek bulunmuş ve inatçı PCT yüksekliklerinin kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Tedaviye yanıt alınan

olgularda, ateşin kontrol altına alındığı gün saptanan PCT düzeylerindeki hızlı gerileme, serum PCT düzeylerinin tedavi başarısını izlemeye de yararlı olabileceğini düşündürmüştür (166). Nishika ve arkadaşlarının (167) yaptığı 852 vakanın dahil edildiği bir çalışmada serum PCT ve CRP düzeylerinin kan kültürü üremeleri ile paralel arttığını rapor etmişlerdir. Bu ilişki PCT için daha belirgindir (167). C-reaktif protein düzeylerinde ateşin erken döneminde yükselme saptanmasına rağmen, ateş öncesinde de normal değerlerinin üzerinde olması, tanımlanmış infeksiyonu NBA'den ve ciddi sepsis tanımlanan olguları diğerlerinden ayırmada yetersiz olması nedeniyle, PCT'nin nötropenik hastalarda infeksiyonların erken tanısında daha üstün bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. Prokalsitoninin infeksiyon hastalıklarında eşik değeri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Çoğu yayında eşik değeri 0,5 ng/mL olarak rapor edilmiştir.

Giamarellou ve arkadaşları (168) PCT'in serum düzeyi ile febril nötropenik hastaların kliniği arasında aşağıdaki ilişkiyi rapor etmişlerdir (Tablo 2.10) .

**Tablo 2.10.** Prokalsitonin ile klinik tanı arasındaki ilişki

PCT ng/mL	Klinik tanı
<0,5	Nedeni bilinmeyen ateş
0,5-0,9	Lokalize infeksiyon
1.0-5,0	Bakteriyemi ve olası sepsis
>5,0	Ağır sepsis

Massaro ve arkadaşlarının (169) yaptığı başka bir çalışmada febril nötropenik hastalarda 0,5 ng/mL eşik değeri üzerinden PCT sistemik infeksiyonu tanımlanmada yararlı bulunmuş. Fakat CRP farklı eşik değerlerde bile yararlı bulunmamıştır. Yağlı ve arkadaşları (170) kanser dışı hastalarda gelişen sepsiste 2,14 ng/mL eşik değerini kullanarak PCT'nin duyarlılık ve özgüllüğünü %100 olarak rapor etmiştir (170). Bir başka çalışmada; pediatrik febril nötropeni hastalarında PCT < 0,5 ng/mL vakalarda infeksiyonun olmadığı, >5,0 ng/mL değerlerinin ise bakteriyel infeksiyon göstergesi olduğu ve immün supresyondan etkilenmediği vurgulanmıştır (25).

### 3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 01.01.2014-31.12.2016 tarihleri arasında yürütülmüştür. Antikanser tedavi almış ve ateş tanısıyla yatırılarak takip edilen CRP ve PCT bakılan 63 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Kontrol grubuna ise antikanser tedavisi almamış, immün yetmezliği olmayan, pediatri servisinde ateş ve infeksiyon nedeniyle yatarak tedavi görmüş 116 hasta dahil edildi.

#### A. Tanımlamalar ve hasta seçimi

Hastalarımızda ateş ve nötropeni tanımlaması, 2004 yılında yayınlanan Pediatrik Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu'ndaki tanımlamalar referans alınarak yapıldı. Kılavuzda da belirtildiği gibi  $MNS < 500/mm^3$  olan veya  $MNS$ 'i  $500-1000/mm^3$  aralığında olup da 24-48 saat içinde  $500/mm^3$ 'ün altına düşmesinin beklendiği durumlar nötropeni olarak tanımlandı (33). Mutlak nötrofil sayısının  $100/mm^3$ 'ün altında olduğu durumlar ise derin nötropeni olarak değerlendirildi. Aksiller yoldan tek seferde  $38\text{ }^\circ\text{C}$  ve üstünde olan değerler veya bir saat süreyle vücut sıcaklığının  $37,5\text{ }^\circ\text{C}$  olduğu ölçüm değerleri ateş olarak tanımlandı. Febril nötropenik hastalarımızda ateş nedenleri açısından NBA, klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonlar olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Bunlarla birlikte hastalarımızdan mikrobiyolojik tanımlı infeksiyonları olanlarda klinik açıdan infeksiyonu destekleyen bulgular da kaydedildi.

Antikanser tedavi almakta iken ateş nedeni ile yatırılan ancak nötropenik olmayan hastalar da değerlendirildi, hastaların tedavileri ateş odağına göre düzenlendi. Bu hasta grubunda tedavi başarısını etkileyecek klinik bulgular ve komorbid durumlar, öngörülen nötropeni süresi ve derinliği, primer hastalığın durumu kaydedildi ve yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanıldı. Febril nötropeni tedavisi tamamlandıktan en az bir ay sonrasına kadar hiçbir klinik veya mikrobiyolojik infeksiyon belirtisi olmayanlarda nötropeni gelişti ise bu durum yeni bir nötropenik ateş epizodu olarak kabul edildi.

Malign hastalık, primer yada sekonder immün yetmezlik öyküsü olmayan ateş yakınması ile başvurup hastanede yatırılarak tedavi edilen PCT ve CRP bakılan bir aydan büyük

hastalar kontrol grubu olarak değerlendirildi. Bu hastaların tedavisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi'nde ateş odağına göre düzenlendi.

Hastalarımızda, deri florasında mevcut olanlar dışındaki bakterilerin en az bir kan kültüründe üremiş olması bakteriyemi olarak nitelendirildi. Eğer tespit edilen bakteri difteroidler gibi deri florasına ait bir mikro-organizma ise, hastanın kliniğinde yeni bozulma gelişmesi ya da farklı bölgelerden eş zamanlı olarak alınan en az iki kan kültüründe aynı bakterinin üremesi deri florasından köken alan bakteriler için anlamlı kabul edildi.

## **B. Klinik ve laboratuvar parametreleri**

Hastanemizin bilgisayar kayıt sisteminden ve hasta dosyalarından hastalarımızın demografik ve klinik özellikleri olarak; yaşı, cinsiyeti, alta yatan onkolojik tanısı, tanı tarihi, primer hastalığın durumu, infeksiyonlar dahil olmak üzere daha önceki hastalık öyküsü, nötropenik ateşin geliştiği tarih, tedavide kullanılan kemoterapi protokolleri, antibiyotik profilaksileri, komorbit durumları, santral venöz kateterlerin varlığı, antibiyotik kullanım öyküleri ve süreleri, hastaların tedavileri boyunca muayene bulguları ve ateş süreleri kaydedildi. Tüm hastalarda tam kan sayımı, MNS, kontrol bakılan nötrofil sayısı kaydedildi. Tüm hastalarımızdan kan kültürü ve gerekli görülen hastalarda da başta idrar kültürleri olmak üzere diğer kültürler alındı. Hastalarımızın nötropenik ateş başındaki CRP ve PCT değerleri kaydedildi. Farklı eşik değerlerine göre gruplandı. Farklı nötropeni düzeylerinde CRP (<3 mg/L, 3-10 mg/L, >10 mg/L) ve PCT (<0,5 ng/mL, 0,5-2 ng/mL, 2-5 ng/mL, 5-10 ng/mL, >10 ng/mL) düzeylerinde fark olup olmadığı karşılaştırıldı. CRP ve PCT'in farklı eşik değerlerinde, kültür üremeleri ve intravenöz antibiyotik süreleri ve kullanılan antibiyotik sayısı arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

## **C. Laboratuvar analiz metotları**

Çalışmamızda kültür için alınan kan ve idrar örneklerinin incelemeleri mikrobiyoloji laboratuvarında yapılmıştır. Alınan idrar örnekleri ve BOS örnekleri %5 koyun kanlı agarına, Mac Conkey agarına ekildi. BOS ek olarak Brain Heart İnfüzyon Broth'a ekildi. Kan kültüründe BACTEC sistemi kullanıldı. Serumda PCT düzeyi, Siemens Advia Centaur XP cihazı ile BRAHMS PCT immunassay yöntemi ile; CRP düzeyi, Siemens BN

ProSpec cihazında nefelometrik yöntemi ile çalışıldı. C-reaktif protein için 3 mg/dL'den düşük değerler, PCT için ise 0,5 ng/mL'nin altındaki değerler normal değerler olarak kabul edildi.

#### **D. İstatistiksel Analiz**

Verilerimizin istatistiksel analizinde Statistical Pack age for Social Sciences (SPSS) 17.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ile kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile verildi. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması Ki-Kare analizi ile nicel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Değişkenler arası ilişki Spearman Rho korelasyon analizi ile test edildi.  $p < 0,05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. CRP ve prokalsitonin eşik değerleri ile mutlak nötrofil sayısı, intravenöz antibiyotik süresi, kültür üremeleri Anova testi kullanılarak karşılaştırıldı.

## 4. BULGULAR

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji- Hematoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır. 31.08.2016 tarihinde araştıma kurulunca kabul edilen KA16/266 proje numaralı “Antikanser tedavinin infeksiyolu hastalarda CRP ve PCT değerleri üzerindeki etkileri ”çalışması için antikanser tedavi alan 63 hasta ve ateşle yatırılan altta kanser yada immun yetmezliği olmayan 116 hastaya ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Antikanser tedavi alan grupta hastaların tekrarlayan ataklarıyla birlikte toplamda 117 atak, diğer grupta ise yine 117 atak değerlendirmeye alındı.

### 4.1. Antikanser tedavi alan ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

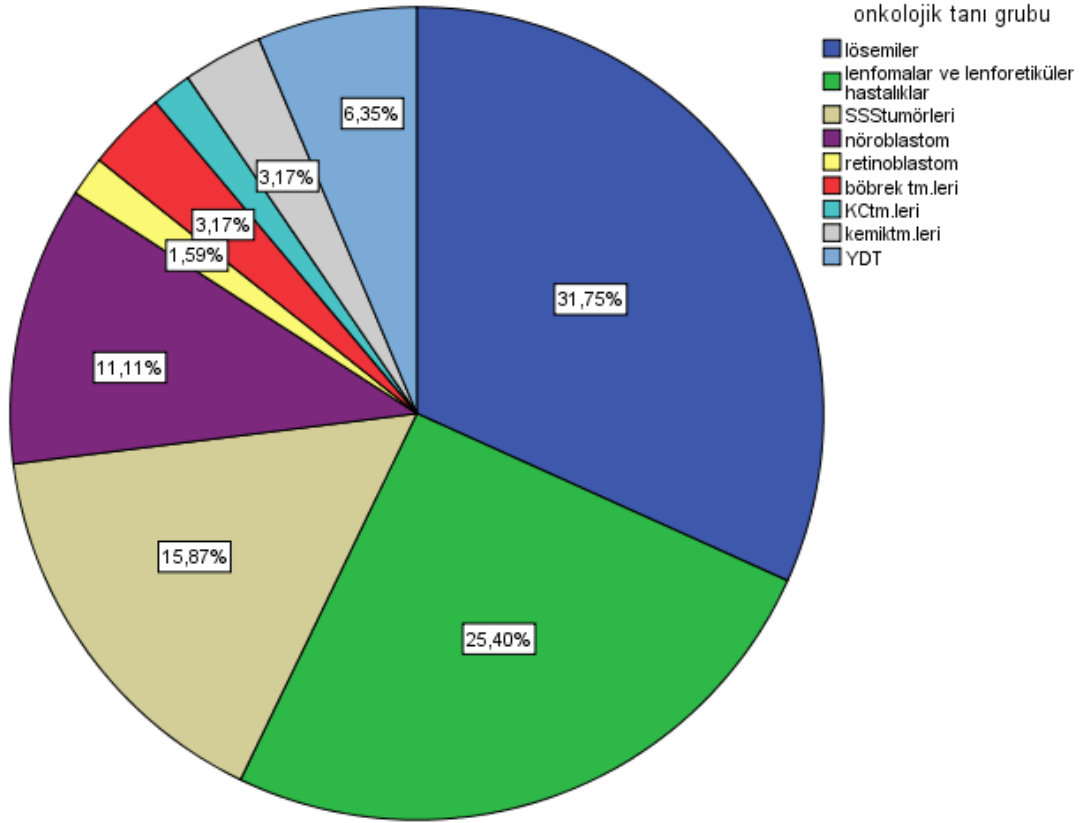
Çalışmaya dahil edilen 234 atakta 63 hasta antikanser tedavi alan grupta ve 116 hasta kontrol grubunda yer almaktaydı. Antikanser tedavi alan grupta hastaların 40'ı (%63,5) erkek, kontrol grubundaki hastaların 71'i (% 61,2) erkek idi ( $p=0,872$ ). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Her iki gruptaki hastaların demografik özellikleri

	Antikanser grubu	Kontrol grubu	Toplam	p
Cins (K/E) (%/%)	40/23( 63,5/36,5)	71/45 (61,2/38,8)	111/68 ( 62-38)	0,872
Yaş (ortanca )	7 (0,7-17)	2 (0,1-15)	2 (0,1-17)	0,00

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların ortanca yaşları 2 (0,1-17) yıl idi. Antikanser tedavi alan gruptaki çocukların ortanca yaşı 7 (0,7-17) yıl iken; kontrol grubundaki hastaların ortanca yaşı 2 (0,1-15) yıl idi. Gruplar yaş açısından değerlendirildiğinde, antikanser tedavi alan gruptaki çocukların yaşlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha büyük olduğu saptandı ( $p=0,00$ ).

Antikanser tedavi alan hastaların 36'sını (%57,1) lösemi ve lenfoma tanısı alan hastalar oluşturduken; 27'sini (%42,9) diğer maligniteler oluşturmaktaydı (Şekil 4.1). Çalışmaya dahil edilen antikanser tedavi alan gruptaki hastaların primer tanılarının dağılımı sayı ve yüzde olarak Tablo 4.2'de özetlendi.



Şekil 4.1: Antikanser tedavi grubu tanı dağılımı

Tablo 4.2. Antikanser tedavi alan gruptaki çocukların tanı dağılımı

Onkolojik tanı grubu	n	%
Lösemiler	20	31,7
Lenfomalar ve lenforetiküler hastalıklar	16	25,4
Santral sinir sistemi tümörleri	10	15,9
Nöroblastom	7	11,1
Yumuşak doku tümörü	4	6,3
Böbrek tümörleri	2	3,2
Kemik tümörleri	2	3,2
Retinoblastom	1	1,6
Karaciğer tümörleri	1	1,6
Toplam	63	100



#### 4.2. Antikanser grubunda görülen atakların özellikleri

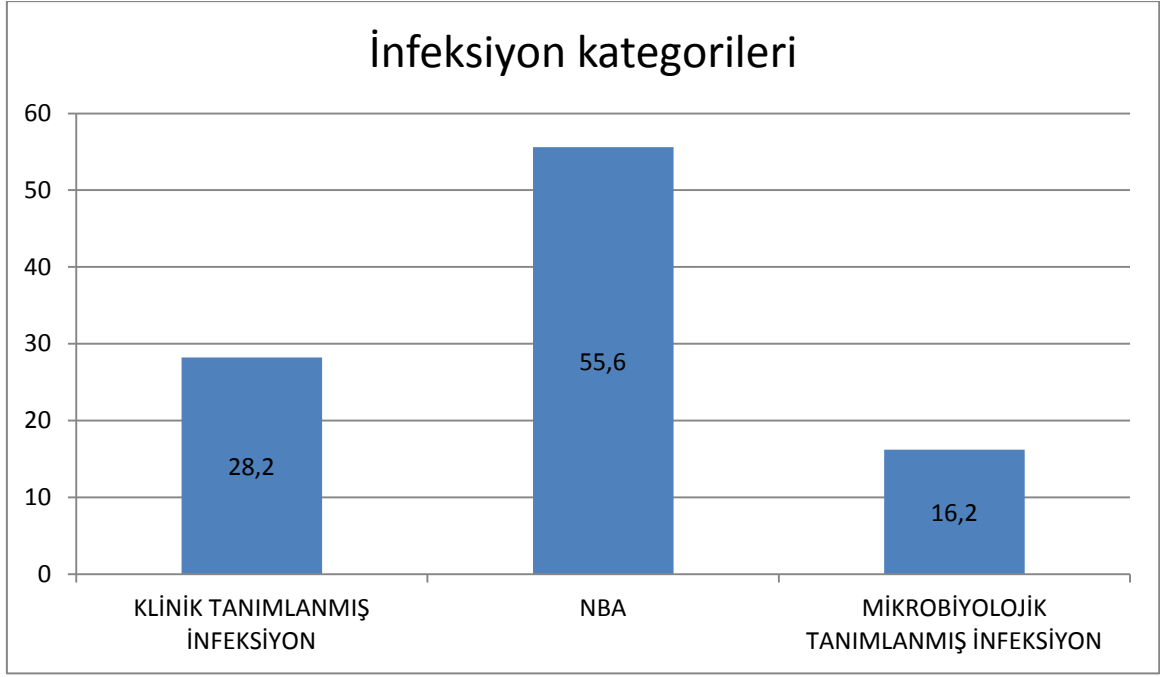
Antikanser tedavi almış gruptaki hastaların atak sırasında son bir ve üç ayda kemoterapi ve radyoterapi alma oranlarına bakıldı. Atakların ikisinde hastalar (%1,7) son bir ayda; 12'sinde (% 10,3) son üç ayda radyoterapi almış. Son bir ayda kemoterapi alan hasta oranı % 97,4 (114 atak); son üç ayda kemoterapi alan hasta oranı % 98,3 (115 atak) olarak saptandı.

Atakların 74'ü (%60,2) lösemi lenfoma grubunda, 43'ü (%36,8) solit tümör grubunda gözlenmiştir. Atakların 100'ünde (%85,5) hastaların MNS febril nötropeni kriterlerini karşılamakta idi (Tablo 4.3).

Antikanser tedavi alan hastalarımız infeksiyon kategorilerine göre üç gruba ayrıldı; klinik olarak tanımlanmış infeksiyon, NBA, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon. Hastalarımızın 65'inde (%55,6) ateş odağı klinik ve mikrobiyolojik olarak bulunamadı (Şekil 4.2).

**Tablo 4.3.** Antikanser tedavi grubunda gelişen ateş ataklarının özellikleri

		n	%
<b>Tanı grubu</b>	Lösemi-lenfoma	74	60,2
	Solit tümör	43	36,8
<b>Nötropeni durumu</b>	Nötropenik	100	85,5
	Non-nötropenik	17	14,5
<b>Tanıda MNS/mm<sup>3</sup></b>	≤100	41	35
	101-500	29	24,8
	501-1000	11	9,4
	1001-1500	3	2,6
	>1500	33	28,2
<b>İnfeksiyon kategorileri</b>	Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon	33	28,2
	NBA	65	55,6
	Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon	19	16,2
<b>Kateter varlığı</b>	Var	55	47
	Yok	62	53



**Şekil 4.2:** Antikanser tedavi grubu klinik infeksiyon sınıflaması

Antikanser tedavi alan hasta grubunda 39 hastada (% 33,3) fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre ateş odağı saptandı, en sık saptanan odaklar ASYE (11 atak, %9,4) ve GİS (10, %8,5) idi. 78 hastada ise (%66,7) herhangi bir ateş odağı bulunamadı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Ateş odağı dağılımı

Ateş odağı	n	%
Belirlenememiş	78	66,7
ASYE	11	9,4
Akut gastroenterit (AGE)	10	8,5
Üst solunum yolu infeksiyonu ( ÜSYE)	6	5,1
Mukozit	5	4,3
İdrar yolu infeksiyonu (İYE)	2	1,7
Deri infeksiyonu	1	0,9
ASYE, mukozit	1	0,9
Odontojenik infeksiyon	1	0,9
ÜSYE, AGE	1	0,9
Mukozit, deri infeksiyonu	1	0,9

Bu grupta atakların 59'unda hastalar profilaktik TMP-SMX kullanmakta idi. Altı atakta geçirilmiş ağır fungal infeksiyon nedeni ile vorikonazol tedavisine devam edilmekte idi (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Atak öncesinde kullanılan profilaktik antibiyotikler ve nedenleri

		n	%
<b>Atak öncesinde kullanılan antibiyotikler</b>	Almayanlar	43	37,1
	TMP-SMX	59	50,9
	Vorikonazol	6	5,2
	Nitrofurantoin	2	1,7
	Sefiksim	3	2,6
	Metronidazol+vorikonazol	2	1,7
	Asiklovir	1	0,9
<b>Önceden antibiyotik kullanım nedeni</b>	Geçirilmiş infeksiyon	11	15,1
	Proflaksi	62	84,9

Febril nötropeni grubundaki ataklarda laboratuvar değerleri, onkoloji tanı gruplarına göre karşılaştırıldı. Hemoglobin, BK, MNS, CRP ve PCT değerlerinin onkoloji tanı grubuna göre dağılımı istatistik olarak farklı bulunmadı (Tablo 4.6). Ancak onkoloji tanı grubu lösemi ve lenfoma grubunda olanların ortanca trombosit değerinin, solit tümör tanısı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0,036$ ) (Şekil 4.3)

**Tablo 4.6.** Onkoloji tanı grubuna göre laboratuvar parametrelerinin dağılımı

	Lösemi lenfoma (n=74)		Solit tümör (n=43)		p
	Ort. ±SD	Ortanca (Min-Maks)	Ort. ±SD	Ortanca (Min-Maks)	
Hb	9,8±2,0	9,6 (7,1-19,4)	9,4±1,5	9,2 (6,3-12,5)	0,156*
BK	3213,5135±4066,0	1390 (50-20120)	2600±3263,3	1100 (110-12940)	0,401
PLT	179095,95±1,9	148500 (1700- 1258000)	112790,7±1,0	68000 (13000-399000)	0,036*
MNS	1837,4±3787,4	285 (0-13714)	1353,0233±2298,9	264 (0-7596)	0,387
CRP	52,693±55,2	30,3 (3-268)	47,9464±51,5	24,2 (3-190)	0,651
PCT	2,1666±7,52	0,27 (0,05-46,3)	2,3484±11,3	0,23 (0,07-75)	0,917

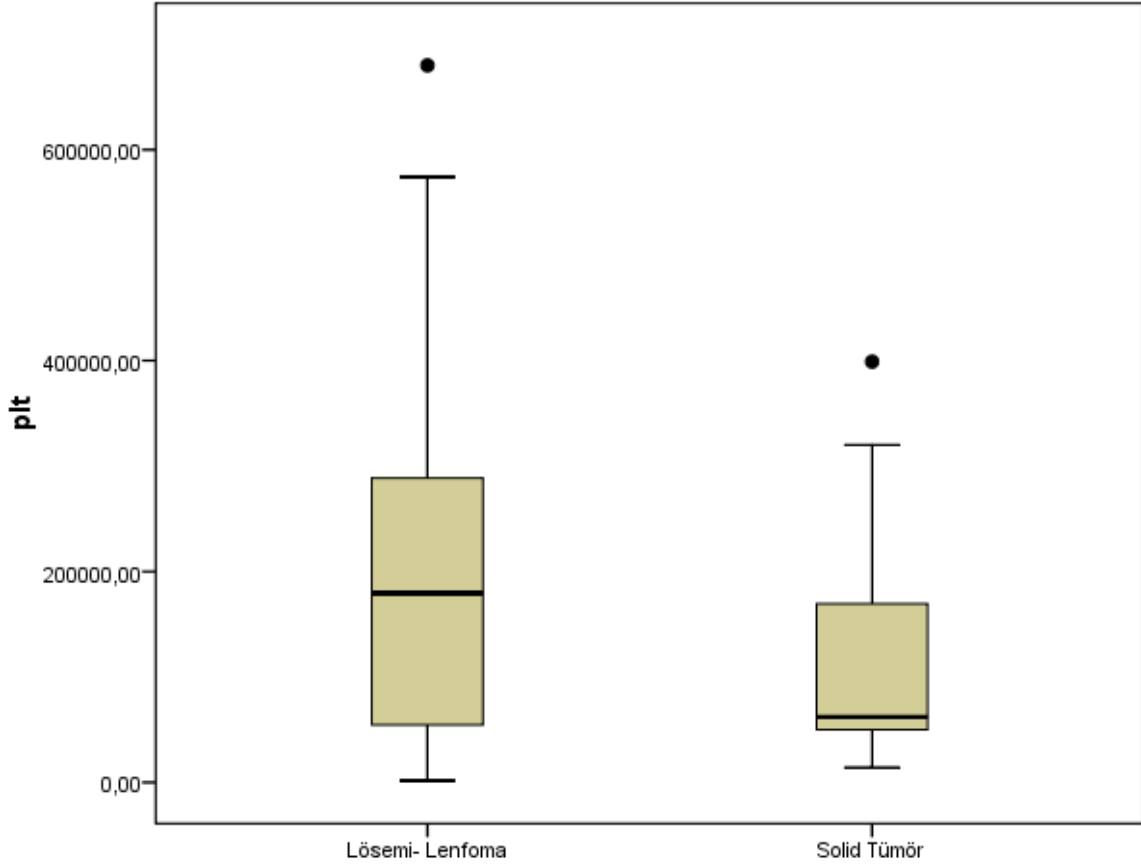
p: Mann Whitney U testi; p\*: Bağımsız grup t testi

PLT: platelet

Min: minimum

Maks: maksimum

Ort: ortalama

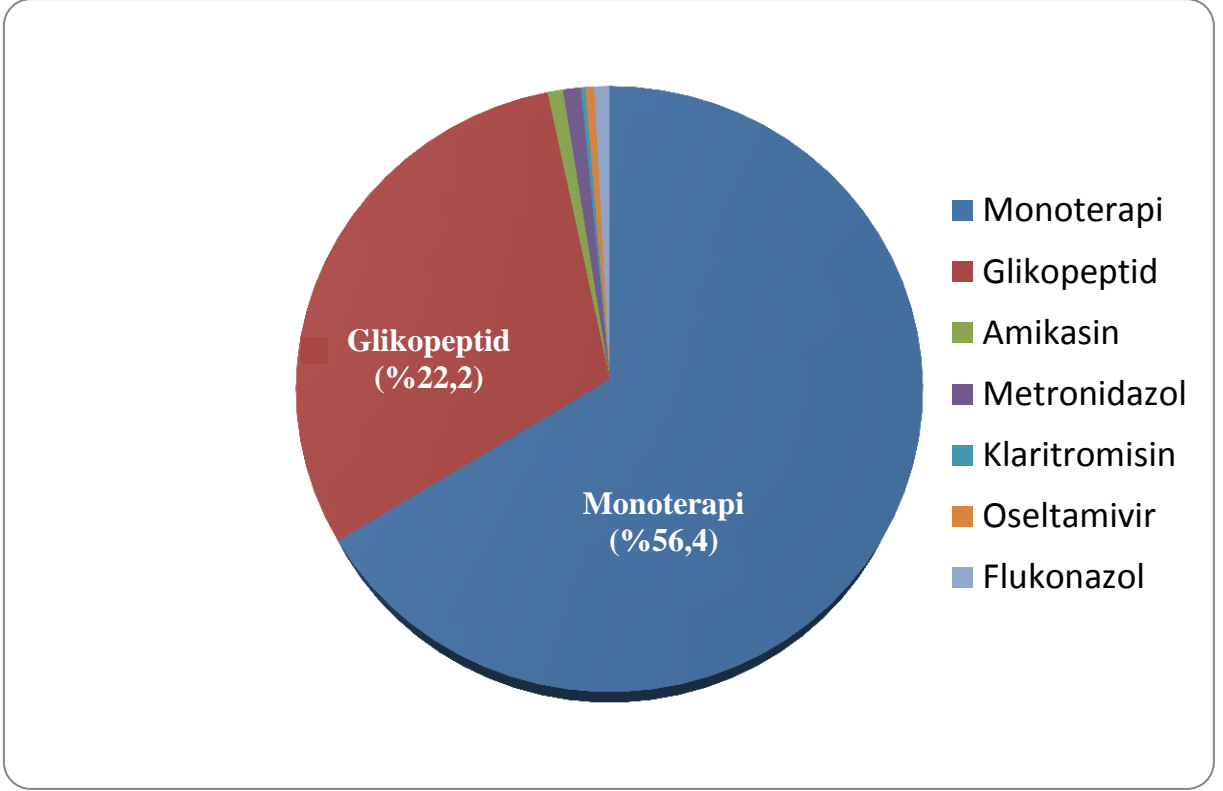


**Şekil 4.3:** Lösemi-lenfoma ve solit tümör grubu arasında trombosit değerlerinin karşılaştırılması

Antikanser tedavi alan hastalara başlanan ampirik antibiyotik tedavisi Tablo 4.7 ve 4.8’de verilmiştir. Atakların 66’sına (%56,4) monoterapi başlandı. 26 atakta (%22,2) glikopeptit, 9 atakta (%0,7) amikasin tedavisi ampirik tedavi olarak başlandı (Şekil 4.4). Gastrointestinal sistem bulguları olan hastaların (10 atak, %0,8) tedavisine metronidazol, solunum sistemi bulguları olan ataklarda ise (3 atak; %0,2) klaritromisin tedavisi ampirik tedaviye eklendi. İnfluenza sezonunda kinik olarak şüphe edilen hastalara (5 atak, % 0,4) oseltamivir, mukoziti olan hastalara (9 atak, %0,7) flukonazol tedavisi ampirik olarak başlandı.

**Tablo 4.7.** Ampirik antibiyotik oranları

<b>Ampirik Antibiyotik Oranları</b>	n	%
Meropenem	49	41,9
Meropenem, glikopeptid	18	15,4
Piperasilin-tazobaktam	14	12,0
Meropenem, metronidazol	8	6,8
Meropenem, flukonazol	6	5,1
Meropenem, amikasin	5	4,3
Meropenem, klaritromisin	2	1,7
Seftriakson	2	1,7
Glikopeptid, meropenem, flukonazol	2	1,7
Meropenem, glikopeptid, oseltamivir	1	0,9
Klaritromisin, flukonazol, glikopeptid, meropenem	1	0,9
Piperasilin- tazobaktam, oseltamivir	1	0,9
Meropenem, amikasin, metronidazol	1	0,9
Glikopeptid, amikasin, oseltamivir	1	0,9
Glikopeptid, amikasin, piperasilin-tazobaktam	1	0,9
Sefotaksim, metronidazol	1	0,9
Amoksisilin klavulonik asit	1	0,9
Meropenem, oseltamivir	1	0,9
Meropenem, glikopeptid, oseltamivir	1	0,9
Glikopeptid, meropenem, amikasin	1	0,9



**Şekil 4.4:** Ampirik başlanan antibiyotiklerin dağılımı

**Tablo 4.8.** Ampirik başlanan antibiyotikler

Ampirik başlanan antibiyotikler	n	%
Monoterapi	66	56,4
Glikopeptid	26	22,2
Amikasin	9	0,7
Metronidazol	10	0,8
Klaritromisin	3	0,2
Oseltamivir	5	0,4
Flukonazol	9	0,7

Atakların 81'inde (%69,2) üçüncü günde ateş kontrolü sağlanmıştı. 36 hastada ise üçüncü günde ateş hala devam ediyordu (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Üçüncü günde ateş varlığı

Üçüncü günde ateş varlığı	n	%
Yok	81	69,2
Var	36	30,8

Antikanser tedavi alan hastalarımızın ateşli ataklarının hepsinde kan kültürü alındı. Atakların 55'inde (%47) atak sırasında hastalarda port kateteri mevcuttu. Alınan kan kültürlerinde 35 (%29,9) üreme saptandı, bunlardan 17'si (14,5) kontaminasyon kabul edildi. Kan kültürü üremelerinin dokuzu kateter kültür üremesi idi. Kan kültürlerinde en sık izole edilen bakteri (17 kültürde ,%14,5 ) KNS. idi (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Kan kültürü üremeleri

	Üreyen mikro-organizmalar	n	%
<b>Kan kültürü üremesi</b>	Üreme yok	83	71
	Kontamine	17	14,5
	Üreme var	17	14,5
<b>Kateter kültürü üremesi</b>	Üreme yok	33	60
	Kontamine	13	23,6
	Üreme var	9	16,3
<b>Kan kültüründe izole edilen bakteriler</b>	Üreme Yok	83	71
	KNS	17	14,5
	E.coli	3	2,6
	Staf. aureus	2	1,7
	Klebsiella pnomnia	2	1,7
	KNS, S.pnomonia	2	1,7
	Acinetobacter lwoffii (A.lwoffii)	2	1,7
	Micrococcus	1	0,9
	E.coli, KNS	1	0,9
	Micrococcus, shewanella	1	0,9
	A.baumani, difteroid basil	1	0,9
	KNS, Kandida albicans	1	0,9
	Difteroid basil	1	0,9



Atakların 78'inde tedavi süresi; başlanan antibiyotik tedavisine herhangi bir antibiyotik eklenmeden tamamlamıştır. Takiplerinde ateşi devam eden, ek infeksiyon odağı çıkan, ateşi düşmeyen ya da kültürde üremesi olan 39 atakta (%33) üçüncü günde başlanan antibiyotikler Tablo 4.11'de verilmiştir. En sık eklenen antibiyotik grubu glikopeptidlerdir.

**Tablo 4.11.** Üçüncü günde eklenen antibiyotikler

<b>72. saatte eklenen antibiyotikler</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Başlanmayan	78	66,2
Teikoplanin	16	13,7
Flukonazol	4	3,4
Amikasin	4	3,4
Asiklovir	3	2,6
Amikasin, teikoplanin	2	1,7
Amikasin, teikoplanin, meropenem	1	0,9
Amikasin, oseltamivir	1	0,9
Amikasin, TMP-SMX, klaritromisin, oseltamivir	1	0,9
Meropenem, teikoplanin	1	0,9
Klaritromisin, TMP-SMX	1	0,9
Teikoplanin, gansiklovir	1	0,9
Amikasin, teikoplanin, flukonazol	1	0,9
Teikoplanin, oseltamivir	1	0,9
Teikoplanin, flukonazol	1	0,9
Vankomisin	1	0,9

Beşinci günden sonra ateşi devam eden 16 hastada klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre ek antibiyotik tedavisi başlanmıştır (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** 5-7. günde eklenen antibiyotikler

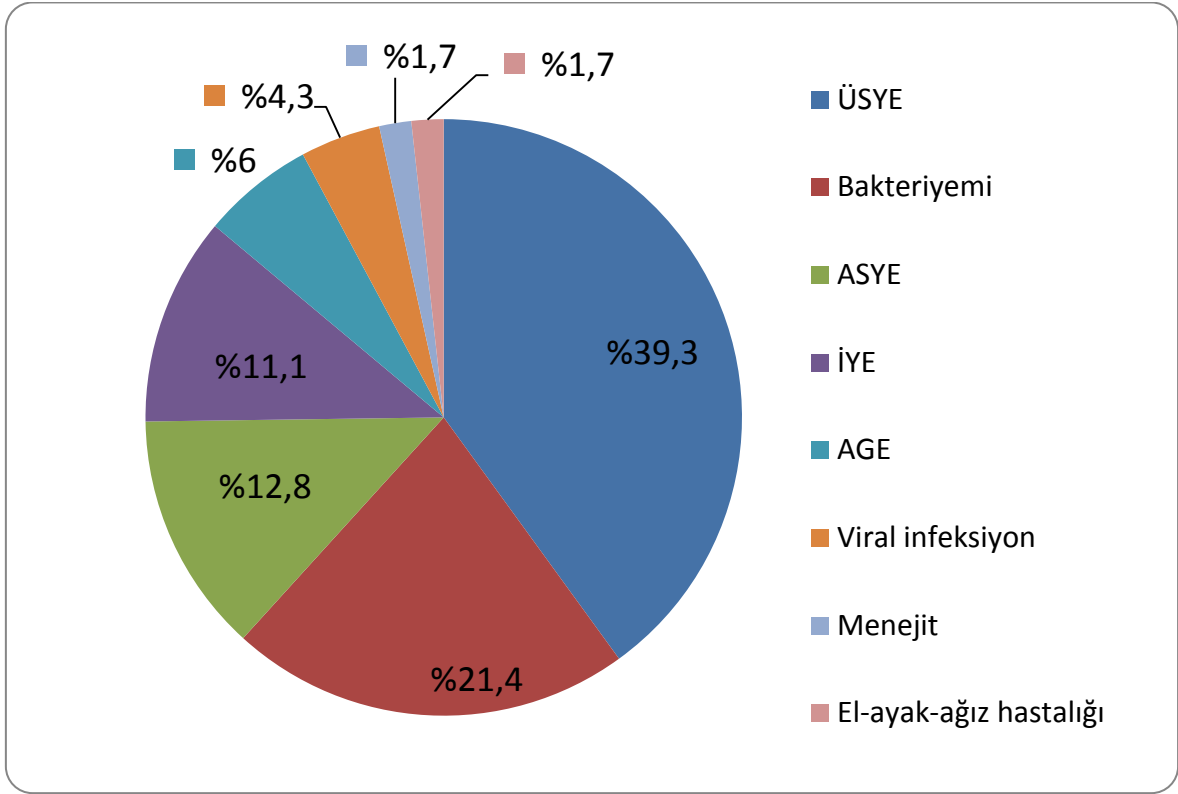
<b>5-7. günde eklenen antibiyotikler</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Asiklovir	3	18
Amikasin	2	12
Piperasilin-tazobaktam, gentamisin, siprofloksasin	1	6
Metronidazol	1	6
Flukonazol	1	6
Glikopeptid	1	6
Amikasin, TMP-SMX, oseltamivir	1	6
Gansiklovir	1	6
Oseltamivir	1	6
Asiklovir, amikasin, kaspofungin	1	6
Piperasilin-tazobaktam, asiklovir	1	6
Linezolid, gansiklovir	1	6
TMP-SMX, klaritromisin, amikasin, vorikonazol	1	6

Hastaların IV antibiyotik süresi ortalama 9,1 (min:0, maks:28) gündür. Lösemi lenfoma grubunda IV antibiyotik süresi ortalama 9,7 (min:0, maks:25), solit tümör grubunda ise IV antibiyotik süresi ortalama 8,0 (min:3, maks:28) gündür.

Sonuçta; 117 atağın birisinde progresif metastatik beyin tümörü nedeni ile kemoterapi programında olan, nötropenik dönemde aspirasyon pnömonisi saptanan olgu progresif hastalık ve infeksiyon nedeniyle kaybedilmiş, diğer hastaların hepsi onkolojik tedaviye devam etmiştir. Çalışma sırasında mortalite %0,08 olarak saptanmıştır. Remisyonda hasta kaybı olmamıştır.

### 4.3. Kontrol grubunda görülen ateş ataklarının özellikleri

Kontrol grubuna alınan 116 hastada 117 ateşli atak kaydedilmiştir. Hastaların en sık başvuru şikayeti ateş (58 atak, %49,6), ikinci en sık şikayeti ise ateş ve kusma (16 atak, %13,7) idi ve atakların en sık nedeni (46 atak, %39,3) ÜSYE idi (Tablo 4.13) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Kontrol grubu tanı dağılımı

**Tablo 4.13.** Kontrol grubundaki çocukların tanı dağılımı

		n	%
<b>Kontrol grubu tanı dağılımı</b>	ÜSYE	46	39,3
	Bakteriyemi	25	21,4
	ASYE	15	12,8
	İYE	13	11,1
	AGE	7	6
	Viral enfeksiyon	5	4,3
	Menejit	2	1,7
	El-ayak-ağız hastalığı	2	1,7
<b>Kontrol grubu başvuru şikayetleri</b>	Ateş	58	49,6
	Ateş, kusma	16	13,7
	Ateş, nöbet	12	10,3
	Ateş, ishal	11	9,4
	Ateş, öksürük	5	4,3
	Ateş, döküntü	5	4,3
	Ateş, lenfadenopati	2	1,7
	Ateş, solunum sıkıntısı	2	1,7
	Ateş, kusma, baş ağrısı	2	1,7
	Ateş, karın ağrısı	1	0,9
	Ateş, kostovertebral açı hassasiyeti	1	0,9
	Ateş, kusma, kulak ağrısı	1	0,9
	Ateş, selülit	1	0,9

Kontrol grubunda atakların sadece 15'inde (%12,8) önceden antibiyotik kullanımı mevcuttu, en sık kullanılan antibiyotik seftriakson (%40) idi ve en sık neden ise geçirilmiş infeksiyonlardı ( %53,3) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Kontrol grubundaki hastaların önceden antibiyotik kullanımı

	n	%
<b>Önceden kullanılan antibiyotikler</b>		
Kullanmayan	102	87,2
Seftriakson	6	5,2
Seftriakson, klaritromisin	2	1,7
Ampisilin-sülbaktam	2	1,7
Nitrofurantoin	1	0,9
Sefiksim	1	0,9
Metroidazol	1	0,9
Sefotaksim	1	0,9
Amoksisilin klavulanikası	1	0,9
<b>Önceden antibiyotik kullanım nedeni</b>		
Geçirilmiş infeksiyon	8	53,3
Ateş	6	40,0
Rekürren İYE, mesane disfonksiyonu	1	6,7

Kontrol grubundaki hastaların ataklarında ortalama IV antibiyotik süresi 4,2 (min:0 maks:21) gündü.

Kontrol grubundaki hastalara en sık başlanan antibiyotik seftriakson (39 atak, % 33,3), ikinci sıklıkta ise ampisilin sülbaktam idi (34 atak, %29,1). Atakların 11'inde ise viral infeksiyon düşünüldüğü için hastaya herhangi bir IV antibiyotik başlanmadı (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Kontrol grubuna başlanan antibiyotikler

<b>Kontrol grubuna başlanan antibiyotikler</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Antibiyotik başlanmayan	11	9,4
Seftriakson	39	33,3
Ampisilin-sülbaktam	34	29,1
Sefotaksim	6	5,1
Seftriakson, klaritromisin	6	5,1
Vankomisin, seftriakson	3	2,6
Sefotaksim, klaritromisin	2	1,7
Ampisilin-sülbaktam, klindamisin	2	1,7
Klaritromisin	2	1,7
Seftriakson, amikasin	2	1,7
Metronidazol	2	1,7
Sefotaksim, amikasin	2	1,7
Seftriakson, klaritromisin, oseltamivir	1	0,9
Ampisilin-sülbaktam, metronidazol	1	0,9
Seftriakson, gentamisin	1	0,9
Piperasilin-tazobaktam	1	0,9
Klindamisin	1	0,9
Seftriakson, klindamisin	1	0,9
Toplam	117	100

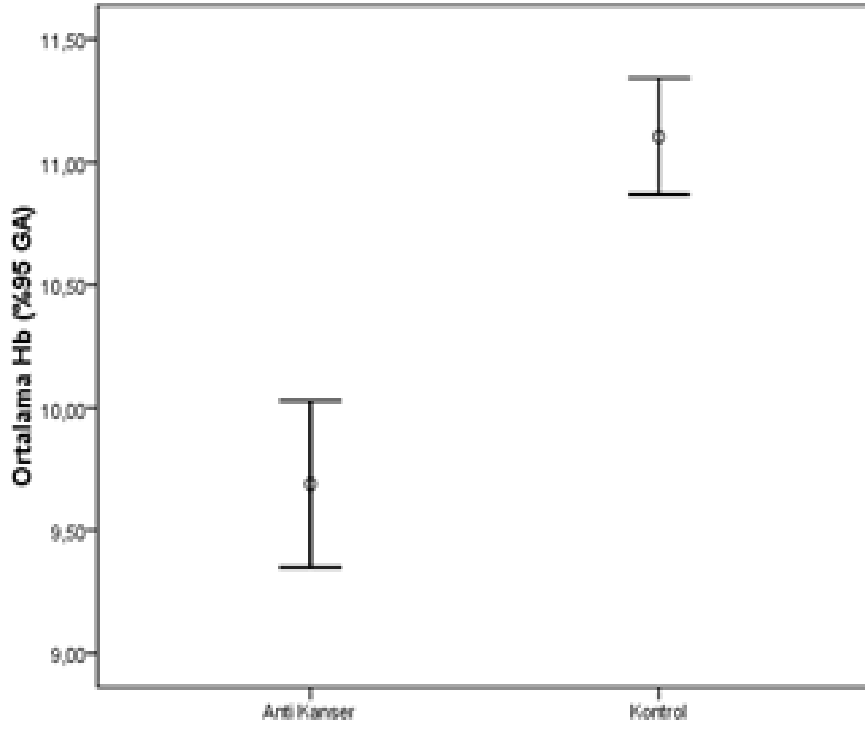
Kontrol grubundaki hastaların kan kültürlerinin 14'ünde üreme saptanmış olup bunların 13'ü kontaminasyondur, bir hastada kan kültürü pozitif kabul edildi (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16.** Kontrol grubunda kan kültürlerinde üreyen mikro-organizmalar

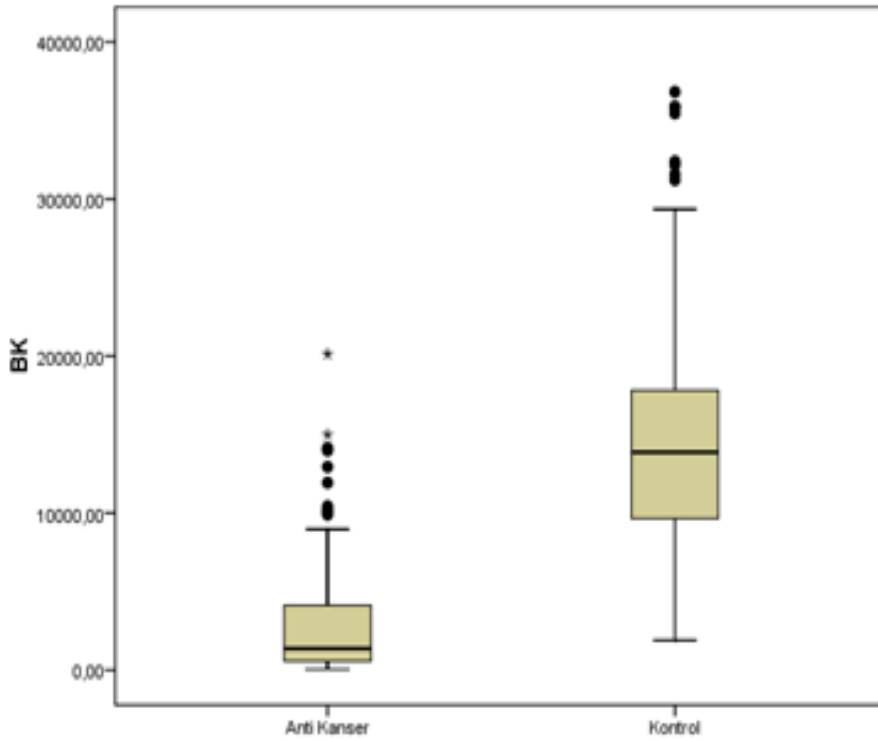
<b>Kontrol grubunda kan kültürlerinde üreyen mikro-organizmalar</b>	n	%
Üreme olmayan	103	87,8
KNS	7	6,0
Streptococcus türleri	3	2,6
Micrococcus	1	0,9
KNS, S.pnomonia	1	0,9
Basillus türleri	1	0,9
Difteroid basil	1	0,9

#### **4.4. Antikanser tedavi ile kontrol grubunda gelişen atakların karşılaştırılması**

Atak esnasında ölçülen Hb, BK, PLT, MNS değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı (Şekil 4.6, 4.7, 4.8, 4.9). Antikanser tedavi alan gruptaki hastaların Hb, BK ve PLT sayıları kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Atak esnasında antikanser tedavi alan gruptaki çocukların ortalama Hb değeri  $9,7\pm 1,9$  iken; kontrol grubundaki çocukların ortalama Hb değeri  $11,1\pm 1,3$  olarak ölçüldü. ( $p=0,0001$ ). Atak esnasında antikanser tedavi alan gruptaki çocukların ortanca BK değeri 1370 iken; kontrol grubundaki çocukların ortanca BK değeri 13835 olarak bulundu ( $p=0,0001$ ). Atak esnasında antikanser tedavi alan gruptaki çocukların ortanca PLT değeri 97000 iken; kontrol grubundaki çocukların ortanca PLT değeri 310 000 olarak bulundu ( $p=0,0001$ ). Atak esnasında antikanser tedavi alan gruptaki çocukların ortanca MNS değeri 280 iken; kontrol grubundaki çocukların ortanca MNS değeri 7860 olarak bulundu ( $p=0,0001$ ) (Tablo 4.17).

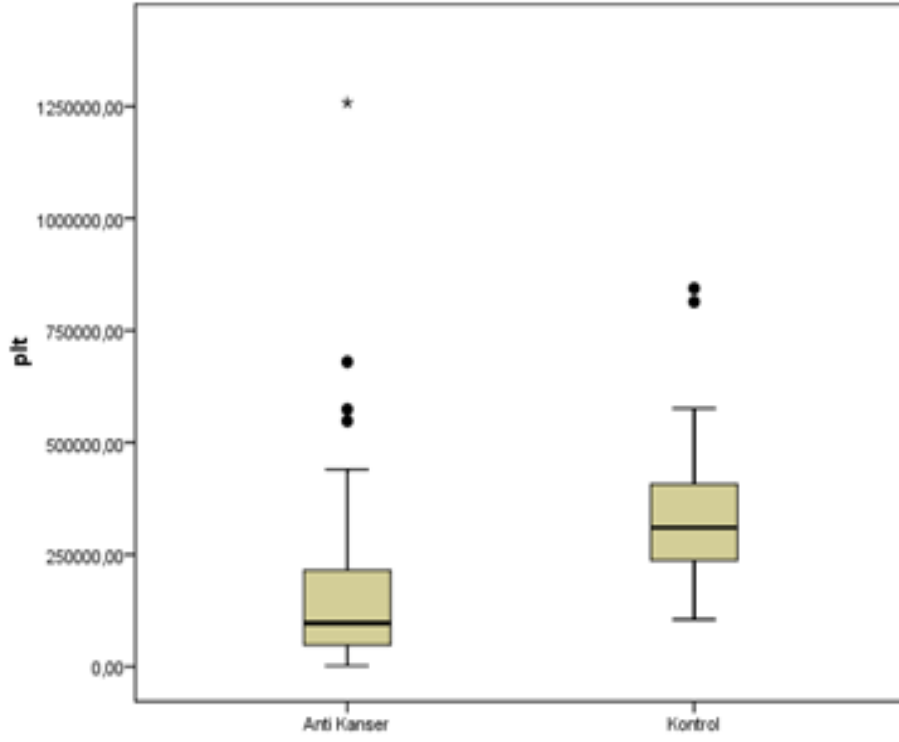


Şekil 4.6: İki grup arasındaki Hb değerlerinin karşılaştırılması

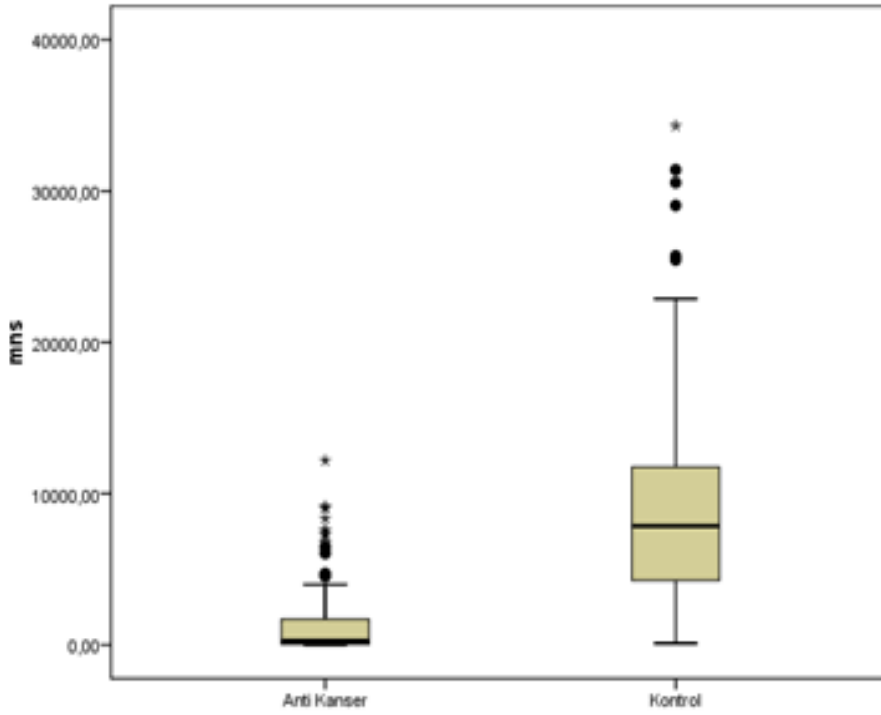


Şekil 4.7: İki grup arasındaki BK değerlerinin karşılaştırılması



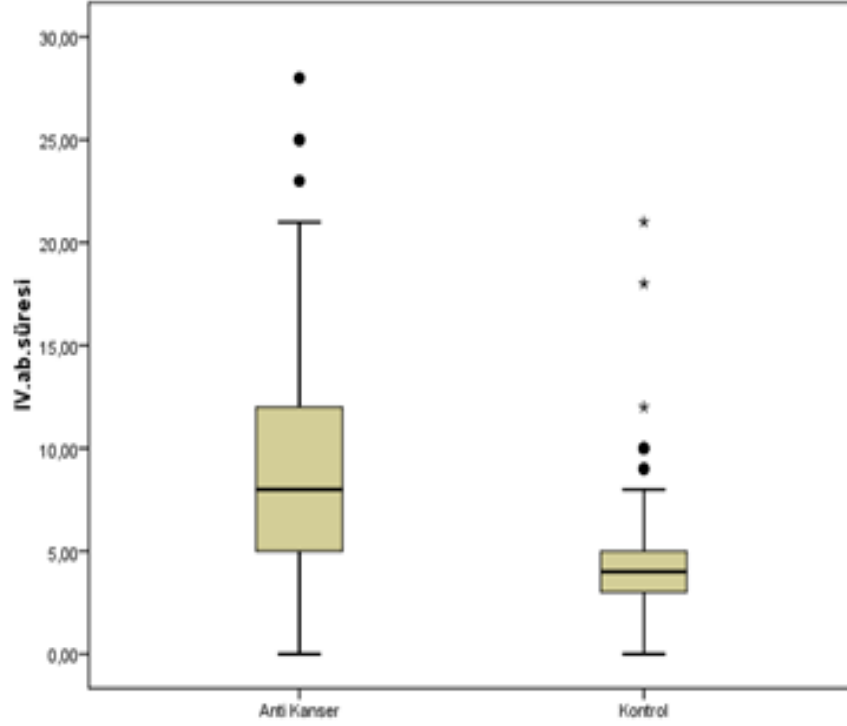


Şekil 4.8: İki grup arasındaki PLT değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.9: İki grup arasındaki MNS değerlerinin karşılaştırılması

Antikanser tedavi grubundaki çocukların IV antibiyotik kullanım süresi ortalama  $9,1 \pm 5,2$  gün iken; kontrol grubundaki çocukların IV antibiyotik kullanım süresi ortalama  $4,3 \pm 2,8$  gündü ( $p=0,0001$ ). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Şekil 4.10).



**Şekil 4.10:** İki grup arasındaki IV antibiyotik sürelerinin karşılaştırılması

Atak esnasında ölçülen CRP ve PCT düzeyleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,691$ ,  $p=0,312$ ). Hastaların ateşlerinin düştüğü süre, atak esnasındaki ALT ve AST değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,176$ ,  $p=0,124$ ,  $p=0,290$ ).

**Tablo 4.17.** Antikanser tedavi grubu ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Antikanser tedavi grubu		Kontrol grubu		P
	Ort. ± SD	Ortanca (Min-Maks)	Ort. ±SD	Ortanca (Min-Maks)	
Hb	9,7 ±1,9	9,6 (6,3-19,4)	11,1 ±1,3	11,1 (7,2-14,5)	0,0001*
BK	2988,0 ±3787,9	1370 (50-20120)	14774,6 ±8092,2	13870 (1900-36820)	0,0001
PLT	154727,4 ±165832,4	97000 (17000-1258000)	331820,5 ±133352,9	310000 (105000-844000)	0,0001
MNS	1659,4 ±3327,3	280 (0-13714)	9335,2 ±6867,5	7860 (100-34311)	0,0001
CRP	51,0 ±53,7	25,5 (3-268)	54,0 ±62,4	22,9 (3,0-210)	0,691
PCT	2,2 ±9,08	0,3 (0,1-75,0)	3,6 ±11,6	0,4 (0,0-75)	0,312
Ateşin düştüğü gün	2,5 ±2,4	2 (1-14)	2,1 ±1,8	2 (1-15)	0,176
IV antibiyotik süresi	9,1 ±5,2	8 (0-28)	4,3 ±2,8	4 (0-21)	0,0001
ALT	59,3 ±76,7	35 (7-646)	40,1 ±101,6	26 (10-1031)	0,124
AST	44,6 ±54,8	31 (8-511)	62,0 ±160,8	37 (14-1604)	0,290

p: Mann Whitney U testi; p\*: Bağımsız grup t testi

Çalışmaya alınan çocuklardan 34'ünde kan kültüründe üreme saptandı. Ancak kültür üreme sonuçları deri florası etkenlerinden ise iki farklı kan kültüründe üreme varsa anlamlı kabul edildi yoksa kontaminasyon olarak değerlendirildi. Antikanser tedavi alan grupta 17 kan kültürü kontaminasyon olarak değerlendirildiği için üreme olarak kabul edilmedi. Kontrol grubunda ise 13 kan kültürü kontaminasyon olarak değerlendirildi sadece bir kan kültürü üreme olarak kabul edildi. Gruplara göre kan kültüründe üreme oranları incelendiğinde; antikanser grubunun % 14,5'inde, kontrol grubunun ise % 0,9'unda kan kültüründe üreme saptandı (p=0,001) (Tablo 4.18).

Antikanser tedavi alan hastaların idrar kültürlerinin ikisinde (30 atakta bakılmış), kontrol grubunda bakılan idrar kültürlerinin ise altısında (27 atakta bakılmış) üreme saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı ( $p=0,355$ ).

**Tablo 4.18.**Antikanser tedavi grubu ve kontrol grubundaki hastaların klinik durumlarına göre dağılımı

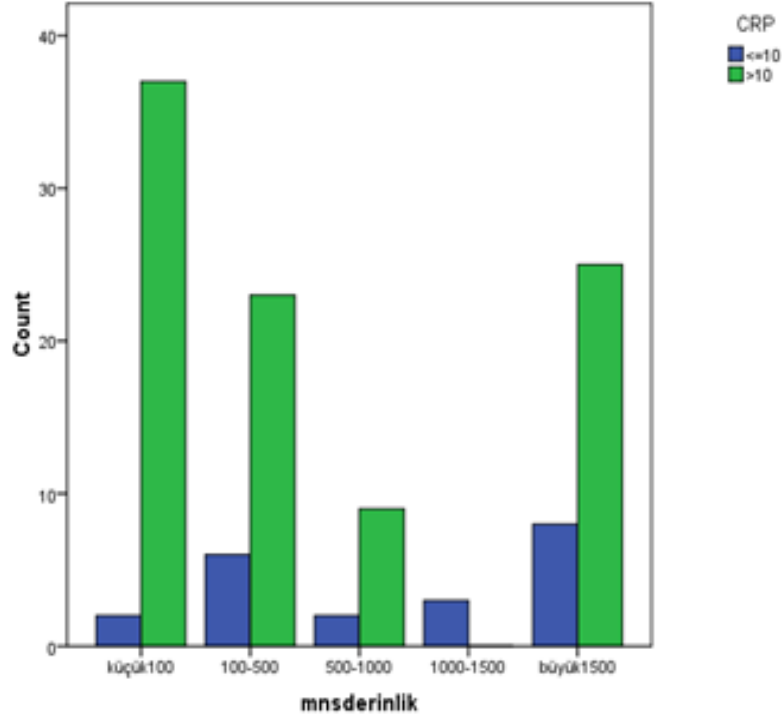
		Antikanser tedavi grubu		Kontrol grubu		p
		n	%	n	%	
<b>Ateş odağı varlığı</b>	Var	39	33,3	95	81,2	0,0001
	Yok	78	66,7	22	18,8	
<b>Üçüncü günde ateş varlığı</b>	Yok	81	69,2	93	79,5	0,099
	Var	36	30,8	24	20,5	
<b>Kan kültüründe üreme</b>	Yok	83	71	103	88	0,0001
	Kontamine	17	14,5	13	11,1	
	Var	17	14,5	1	0,9	
<b>Sonuç</b>	Şifa	116	99,1	117	100,0	1,000
	Ex	1	0,9	0	0,0	

p: Ki-KareTesti

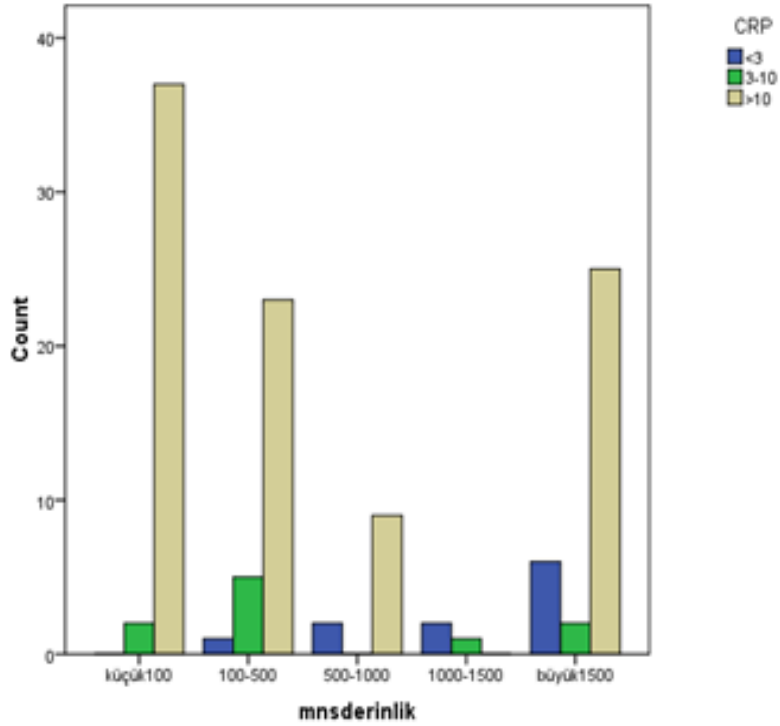
#### 4.5. C-reaktif protein sonuçlarının karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kontrol grubunda izlenen ataklarda CRP düzeyi ortalama  $50,9 \pm 53,7$ ; antikanser tedavi almış hastaların ataklarında CRP düzeyi ortalama  $53,6 \pm 62,3$  bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p:0,950$ ).

Antikanser grubunda izlenen atakların 11'inde CRP için altında 93'ünde ise onun üstünde saptandı. Hastaların BK sayıları ile CRP değerleri karşılaştırıldığında antikanser tedavi alan hasta grubunda BK sayısı ile CRP değerleri arasında ters yönde korelasyon saptandı. Bu hasta grubunda BK arttıkça CRP'nin düştüğü ( $r:-0,31$ ,  $p:0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak kontrol grubunda BK düzeyi attıkça CRP düzeyinin de arttığı saptandı. ( $r:0,245$ ,  $p:0,008$ ). Benzer şekilde antikanser tedavi alan hastalarda nötropeni derinleştikçe CRP değerinin daha yüksek olduğu saptandı ( $p: 0,000$ ) (Tablo 4.19) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11: Antikanser tedavi grubu CRP değerlerinin MNS derinliği arasındaki ilişki 1



Şekil 4.12: Antikanser tedavi grubu CRP değerlerinin MNS derinliği arasındaki ilişki 2

**Tablo 4.19.** Antikanser tedavi grubu CRP değerlerinin MNS derinliği arasındaki ilişki

		mg/L	MNS SAYISI(n/mm <sup>3</sup> )(%)					p
			<100	100-500	501-1000	1001-1500	>1500	
<b>Antikanser tedavi grubu</b>	CRP eşik değeri	<3	0(0,0)	1(3,4)	2(18,2)	2(66,7)	6(18,2)	0,000
		3-10	2(5,1)	5(17,2)	0(0,0)	1(33,3)	2(6,1)	
		>10	37(94,9)	23(79,3)	9(81,8)	0(0,0)	25(75,8)	
	CRP eşik değeri	<10	2(5,1)	6(20,7)	2(18,2)	3(100,0)	8(24,2)	0,001
		>10	37(94,9)	23(79,3)	9(81,8)	0(00,0)	25(75,8)	
<b>Lösemi-lenfoma</b>	CRP eşik değeri	<3	0(0,0)	0(0,0)	2(28,6)	1(100,0)	6(26,1)	0,002
		3-10	0(0,0)	3(18,8)	0(0,0)	0(0,0)	2(8,7)	
		>10	26(100,0)	13(81,3)	5(71,4)	0(0,0)	15(65,2)	
	CRP eşik değeri	<10	0(0,0)	3(18,8)	2(28,6)	1(100,0)	8(34,8)	0,006
		>10	26(100,0)	13(81,3)	5(71,4)	0(0,0)	15(65,2)	
<b>Solit tümör</b>	CRP eşik değeri	<3	0(0,0)	1(7,7)	0(0,0)	1(50,0)	0(0,0)	0,034
		3-10	2(15,4)	2(15,4)	0(0,0)	1(50,0)	0(0,0)	
		>10	11(84,6)	10(76,9)	4(100,0)	0(0,0)	10(100,0)	
	CRP eşik değeri	<10	2(15,4)	3(23,1)	0(0,0)	2(100,0)	0(0,0)	0,010
		>10	11(84,6)	10(76,9)	4(100,0)	0(0,0)	10(100,0)	

p: Ki-KareTesti

CRP üç farklı eşik değerinde, idrar ve kan kültür üreme oranları karşılaştırıldığında her iki hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.20).

**Tablo 4. 20.** Kültür üreme sonuçları

	mg/L	Kan kültürü üreme			p	Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyon		p
		Üreme yok	Kontamine	Üreme var		Üreme yok	Üreme var	
<b>Antikanser tedavi grubu</b>	CRP eşik değeri	n(%)	n(%)	n(%)	0,950	n(%)	n(%)	0,761
		<3	8(9,6)	2(12,5)		1(6,3)	10(10,4)	
	3-10	7(8,4)	1(6,3)	2(12,5)		8(8,3)	2(10,5)	
	>10	68(81,9)	13(81,3)	14(81,7)		78(81,3)	19(100,0)	
<b>Kontrol grubu</b>	<3	12(11,7)	2(15,4)	0(0,0)	0,862	13(11,9)	1(12,5)	0,973
	3-10	15(14,6)	3(23,1)	0(0,0)		17(15,6)	1(12,5)	
	>10	76(73,8)	8(61,5)	1(100,0)		79(72,5)	6(75,0)	

p: Ki-KareTesti

Hem antikanser tedavi alan grupta hem de kontrol grubuna alınan hastalarda serum CRP seviyeleri ile IV antibiyotik süreleri kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı (Tablo 4.21).

Antikanser tedavi alan hastalar lösemi-lenfoma tanılı hastalar ve solit tümörler olarak tekrar değerlendirilmiş olup ile IV antibiyotik süreleri ile CRP değerleri arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamadı (Tablo 4.22).

Hastalara başlanan antibiyotik sayısı ile CRP değerleri kıyaslandığında hem antikanser tedavi almış olan hastalarda (r:0,014, p: 0,879) hem de kontrol grubunda (r:0,114, p: 0,246) anlamlı bir istatistiksel fark bulunamadı.

**Tablo 4.21.** C-reaktif protein ile IV antibiyotik süreleri arasındaki ilişki 1

	mg/L	Antikanser grubu IV antibiyotik süresi (gün) Ortanca (min-maks)	p	Kontrol grubu IV antibiyotik süresi (gün) Ortanca (min-maks)	p
CRP eşik değeri	<3	8,6(4-15)	0,972	4,8(2-12)	0,759
	3-10	9,0(2-25)		4,0(1-10)	
	>10	9,0(0-28)		4,2(0-21)	
CRP eşik değeri	<10	8,8(2-25)	0,860	4,3(1-12)	0,847
	>10	9,0(0-28)		4,2(0-21)	

p: Mann Whitney U testi

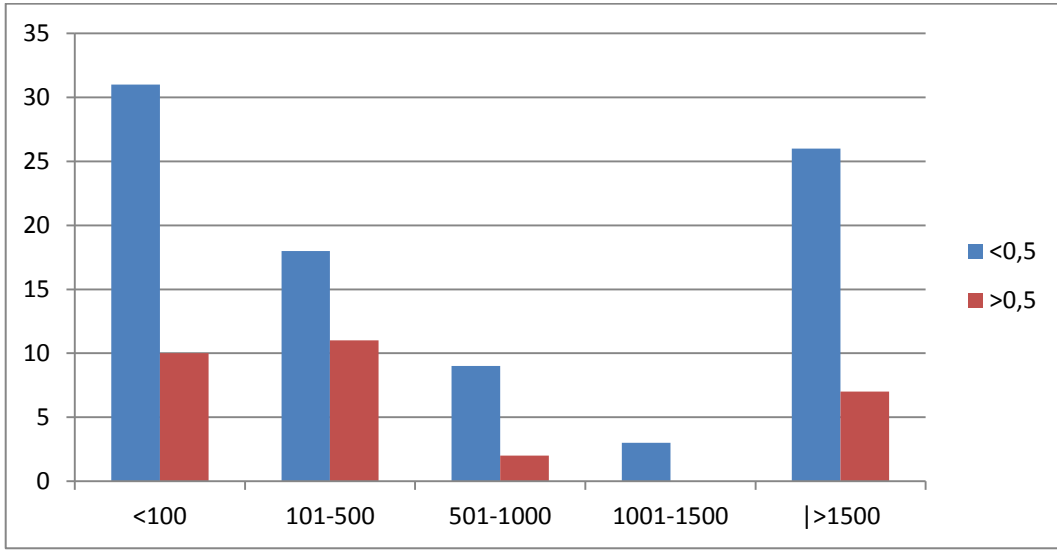
**Tablo 4.22.** C-reaktif protein ile IV antibiyotik süreleri arasındaki ilişki 2

	mg/L	Lösemi lenfoma grubu IV antibiyotik süresi (gün) Ortanca (min-maks)	p	Solit tümör grubu IV antibiyotik süresi (gün) Ortanca (min-maks)	p
CRP eşik değeri	<3	9,5(4-15)	0,410*	4,5(4-5)	0,329*
	3-10	12,6(2-25)		5,4(5-6)	
	>10	9,4(0-23)		8,4(3-28)	
CRP eşik değeri	<10	10,6(2-25)	0,421	5,1(4-6)	0,137
	>10	9,4(0-23)		8,4(3-28)	

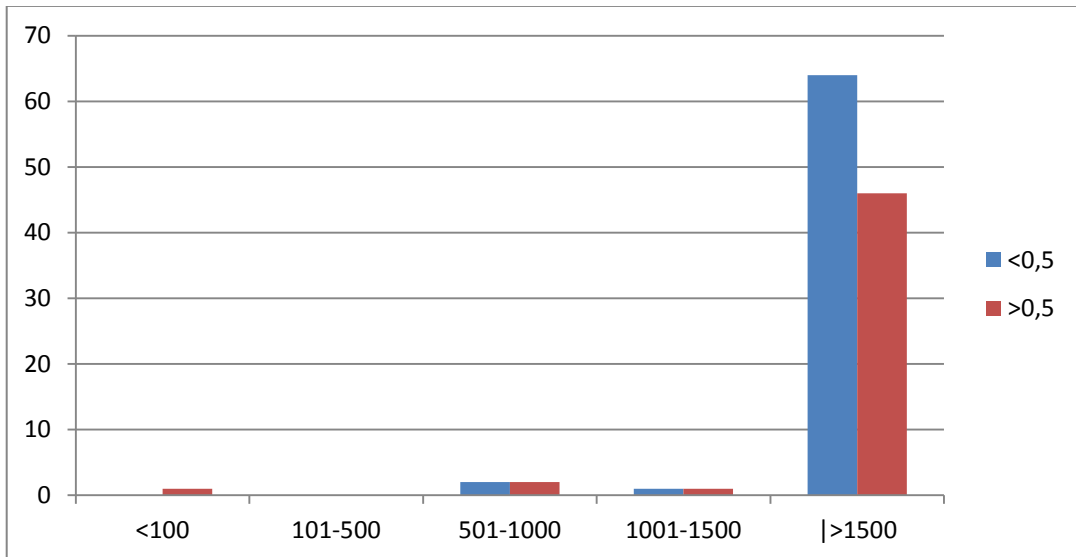
p: Mann Whitney U testi; p\*: Kruskal Wallis testi

#### 4.6. Prokalsitonin sonuçlarının karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastalarda antikanser tedavi almış olanların 78' inde PCT 0,5 mg/dL'nin altında 39'unda ise 0,5mg/dL'nin üstünde saptandı. Çeşitli eşik değerlerine göre hem antikanser tedavi grubunda hem de kontrol grubunda PCT değeri ile MNS derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Şekil 4.13, 4.14) (Tablo 4.23).



Şekil 4.13: Antikanser tedavi grubu PCT ile MNS arasındaki ilişki



Şekil 4.14: Kontrol grubu PCT ile MNS arasındaki ilişki



**Tablo 4.23.** Prokalsitonin değerlerinin MNS derinliği arasındaki ilişki

		mg/dL	MNS SAYISI (n/mm <sup>3</sup> ) (%)					p	
			<100	101-500	501-1000	1001-1500	>1500		
<b>Antikanser tedavi grubu</b>	PCT eşik değeri	<0,5	31(75,6)	18(62,1)	9(81,8)	3(100,0)	27(81,8)	0,623	
		0,5-1,9	5(12,2)	6(20,7)	1(9,1)	0(0,0)	3(9,1)		
		2-4,9	2(4,9)	2(6,9)	1(9,1)	0(0,0)	1(3,0)		
		5-10	0(0,0)	3(10,3)	0(0,0)	0(0,0)	1(3,0)		
		>10	3(7,3)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(3,0)		
	PCT eşik değeri	<0,5	31(75,6)	18(62,1)	9(81,8)	3(100,0)	26(78,8)	0,402	
		>0,5	10(24,4)	11(37,9)	2(18,2)	0(0,0)	7(21,2)		
	<b>Kontrol grubu</b>	PCT eşik değeri	<0,5	0(0,0)		2(50,0)	1(50,0)	64(58,2)	0,288
			0,5-1,9	0(0,0)		1(25,0)	1(50,0)	26(23,6)	
			2-4,9	1(100,0)		0(0,0)	0(0,0)	9(8,2)	
5-10			0(0,0)		0(0,0)	0(0,0)	4(3,6)		
>10			0(0,0)		1(25,0)	0(0,0)	7(6,4)		
PCT eşik değeri		<0,5	0(0,0)		2(50,0)	1(50,0)	64(58,2)	0,681	
		>0,5	1(100,0)		2(50,0)	1(50,0)	46(41,8)		

p: Ki-Kare testi

Lösemi ve lenfoma grubu ile solit tümörlerin serum PCT değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da MNS derinliği ile serum PCT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.24).

Hastaların BK sayıları ile PCT değerleri karşılaştırıldığında hem antikanser grubunda (r:-0,099, p:0,288) hem de kontrol grubunda (r:0,220, p:0,017) istatistiksel bir anlam bulunmadı.

**Tablo 4.24.** Lösemi-lenfoma grubu ve solit tümör grubunda PCT değerlerinin MNS derinliği arasındaki ilişki

		mg/dL	MNS SAYISI (n/mm <sup>3</sup> ) (%)					p
			<100	100-500	501-1000	1001-1500	>1500	
<b>Lösemi</b> - <b>lenfoma</b>	PCT eşik değeri	<0,5	19(70,4)	11(68,8)	6(85,7)	1(100,0)	20(87,0)	0,477
		0,5-1,9	4(14,8)	2(12,5)	1(14,3)	0(0,0)	1(4,3)	
		2-4,9	1(3,7)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(4,3)	
		5-10	0(0,0)	3(18,8)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
		>10	3(11,1)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
	PCT eşik değeri	<0,5	19(70,4)	11(68,8)	6(85,7)	1(100,0)	20(87,0)	0,529
		>0,5	8(29,6)	5(31,3)	1(14,3)	0(0,0)	3(13,0)	
	PCT eşik değeri	<10	24(88,9)	16(100,0)	7(100,0)	1(100,0)	26(100,0)	0,245
		>10	3(11,1)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
	<b>Solit tümör</b>	PCT eşik değeri	<0,5	12(85,7)	7(53,8)	3(75,0)	2(100,0)	7(70,0)
0,5-1,9			1(7,1)	4(30,8)	0(0,0)	0(0,0)	2(20,0)	
2-4,9			1(7,1)	2(15,4)	1(25,0)	0(0,0)	0(0,0)	
5-10			0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(10,0)	
PCT eşik değeri		<0,5	12(85,7)	7(53,8)	3(75,0)	2(100,0)	6(60,0)	0,328
		>0,5	2(14,3)	6(46,2)	1(25,0)	0(0,0)	4(40,0)	
PCT eşik değeri		<10	14(100,0)	13(100,0)	4(100,0)	2(100,0)	9(90,0)	0,497
		>10	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(10,0)	

p: Ki-Kare testi

Antikanser tedavi alan hastalar ile kontrol grubunda PCT eşik değerlerine göre kültür üremeleri karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel bir anlam bulunmadı (Tablo 4.25)

**Tablo 4.25.** Kültür üreme sonuçları ile PCT değerlerinin karşılaştırması

	mg/dL	Kan kültürü üreme			p	Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyon		p
		Üreme yok	kontamine	Üreme var		Üreme yok	Üreme var	
	PCT eşik değeri	n(%)	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
<b>Antikanser tedavi grubu</b>	<0,5	65(78,3)	13(76,5)	10(58,8)	0,238	75(77,3)	13(65,0)	0,217
	0,5-1,9	10(12,0)	1(5,9)	4(23,5)		11(11,3)	4(20,0)	
	2-4,9	4(4,8)	2(11,8)	0(0,0)		6(6,2)	0(0,0)	
	5-10	2(2,4)	1(5,9)	1(5,9)		3(3,1)	1(5,0)	
	>10	2(2,4)	0(0,0)	2(11,8)		2(2,1)	2(10,0)	
<b>Kontrol grubu</b>	<0,5	60(58,3)	7(53,8)	0(0,0)	0,283	64(58,7)	3(37,5)	0,348
	0,5-1,9	25(24,3)	2(15,4)	1(100,0)		24(22,0)	4(50,0)	
	2-4,9	9(8,7)	1(7,7)	0(0,0)		10(9,2)	0(0,0)	
	5-10	4(3,9)	0(0,0)	0(0,0)		4(3,7)	0(0,0)	
	>10	5(4,9)	3(23,1)	0(0,0)		7(6,4)	1(12,5)	

p: Ki-Kare testi

Antikanser tedavi alan hastalarımızın ateş ataklarının 55'inde kateterleri mevcuttu. Kateter kültürlerinden 22'sinde üreme saptandı ancak, deri florası mikro-organizmaları iki farklı kültürde üreme varsa anlamlı kabul edildi, tek bir üreme kontaminasyon (n:13) olarak kabul edildi. Kontaminasyonlar ekarte edildiğinde 9 kateter kültüründe üreme saptandı. Kateter kültüründe üreyen mikro-organizmalar Tablo 4.26'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.26.** Kateter kültüründe üreyen mikro-organizmalar

<b>Kateter kültüründe üreyen mikro-organizmalar</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
KNS	11	50
E. coli	4	18,2
Klebsiella pneumoniae	2	9,1
Streptococcus türleri	2	9,1
Difteroid	1	4,5
A.lwoffii	1	4,5
Staf. aureus	1	4,5

Çalışma grubumuza dahil edilen antikanser tedavi alan hastalarımızın ateşli ataklarında hastanede yatarak IV antibiyoterapi alma süreleri değerlendirildiğinde en uzun IV antibiyotik süresinin 28 gün olduğu; bir hastanın ise oral antibiyoterapi ile izlendiği saptandı. IV antibiyotik alma süresi ile serum PCT değerleri karşılaştırıldığında lösemi-lenfoma tanısıyla izlenen hastaların serum PCT değeri 0,5 mg/dL'nin üstünde olanların ortalama IV antibiyotik sürelerinin 12 gün olduğu; serum PCT seviyesi arttıkça lösemi lenfoma tanılı hastaların IV antibiyotik sürelerinin uzadığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,034). Kontrol grubuna alınan hastalarda ise serum PCT değeri 10 mg/dL'nin üstünde olan hastalarda ortalama IV antibiyotik sürelerinin 6,3 gün olduğu; PCT değeri arttıkça IV antibiyotik sürelerinin uzadığı (p: 0,032) ancak antikanser tedavi alan grupta IV antibiyotik süresi ile serum PCT değeri arasında böyle bir ilişkinin olmadığı (p: 0,356) saptandı (Tablo 4.27- 4.28).

Hastalara başlanan antibiyotik sayısı ile CRP değerleri kıyaslandığında hem antikanser tedavi almış olan hastalarda ( r:0,126, p: 0,176) hem de kontrol grubunda (r:0,164, p: 0,093) anlamlı bir istatistiksel fark bulunmadı.

**Tablo 4.27.** IV antibiyotik süresi ile PCT değerlerinin karşılaştırılması 1

	mg/dL	Antikanser grubu IV antibiyotik süresi (gün) Ortanca (min-maks)	p	Kontrol grubu IV antibiyotik süresi (gün) Ortanca (min-maks)	p
PCT eşik değeri	<0,5	8,6(0-28)	0,505*	4,0(0-18)	0,058*
	0,5-1,9	10,4(4-21)		3,7(2-9)	
	2-4,9	9,6(5-19)		4,2(2-7)	
	5-10	11,5(4-19)		7,0(4-10)	
	>10	11,5(9-15)		6,3(2-21)	
PCT eşik değeri	<0,5	8,5(0-28)	0,053	4,0(0-18)	0,417
	>0,5	10,7(4-21)		4,5(2-21)	
	<10	9,0(0-28)	0,356	4,1(0-18)	0,032
	>10	11,5(9-15)		6,3(2-21)	

p: Mann Whitney U testi; p\*: Kruskal Wallis testi

**Tablo 4.28.** IV antibiyotik süresi ile PCT değerlerinin karşılaştırılması 2

	mg/dL	Lösemi lenfoma grubu IV antibiyotik süresi (gün) Ortanca (min-maks)	p	Solit tümör grubu IV antibiyotik süresi (gün) Ortanca (min-maks)	p
PCT eşik değeri	<0,5	9,0(0-25)	0,336*	7,9(3-28)	0,906 *
	0,5-1,9	12,5(6-21)		8,0(4-12)	
	2-4,9	12,0(5-19)		8,5(6-12)	
	5-10	11,5(4-19)			
	>10	11,3(9-15)		12,0(12-12)	
PCT eşik değeri	<0,5	9,0(0-25)	0,034	7,6(3-28)	0,463
	>0,5	12,0(4-21)		9,0(4-15)	
PCT eşik değeri	<10	9,6(0-25)	0,580	7,9(3-28)	0,467
	>10	11,3(9-15)		12,0(12-12)	

p: Mann Whitney U testi; p\*: Kruskal Wallis testi

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde antikanser tedavi almakta iken ateş atağı ile izlenen çocuklarda, antikanser tedavinin CRP ve PCT yanıtını etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Bu çalışma malignitesi olan antikanser tedavi almakta olan hastalar ile sağlıklı çocukların infeksiyonları sırasında CRP ve PCT yanıtının karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmada, iki yıl boyunca hastanemiz Onkoloji-Hematoloji Servisi'nde yatırılarak takip edilen 63 hastadaki 117 ateş atağı ve malignitesi olmayan, infeksiyona bağlı ateş ile yatırılarak takip edilen 116 hasta (117 atak) kontrol grubuna dahil edildi.

Çalışmamıza alınan hastalarda gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0,747$ ). Ancak antikanser tedavi grubundaki hastaların ortanca yaşı 7 (0,7-17) yıl iken; kontrol grubundaki hastaların ortanca yaşı 2 (0.1-15) yıl idi ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunda çalışmamıza dahil edilen hastalarımızın yaş ortalaması antikanser tedavi alan hasta grubundan daha küçük çıkmıştır. Çünkü sağlıklı çocuklarda ateş nedeniyle hastanede izlem genellikle yaş grubu küçük olan çocuklarda gerekmektedir; malignite nedeniyle tedavi görmekte olan hastalar için ise böyle bir durum söz konusu değildir. Hangi yaş grubunda olursa olsun antikanser tedavi almakta olan çocuklarda ateş, febril nötropeni ve olası nötropeni nedeniyle çoğunlukla hastanede yatarak tedaviyi gerektirmektedir (23,33). Daha önce yapılan çalışmalarda CRP değerinin çocuklar ve genç yetişkinlerde standart bir değerin altında olduğu ve ancak subklinik patolojilere bağlı olarak ileri yaşlarda standart değerde biraz yükselme olabileceği belirtilmiştir (171,174). Yine prokalsitonin değeri için belirtilen değerlerin yaş ile değişmediği ancak yenidoğan döneminde birinci gün PCT'de biraz yükselme saptanabileceği ve beşinci güne doğru normal yetişkin değerler seviyesine düştüğü belirtilmiştir (175). Bu nedenle çalışmamıza yenidoğanlar dahil edilmemiştir. Çalışmamızdaki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkının olmasının CRP ve prokalsitonin düzeylerinin değerlendirilmesi bakımından çalışmanın sonuçlarına etkisi olmayacağı düşünülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen maligniteli hastalarda en sık primer tanıların başında lösemiler (20 olgu) ve hemen arkasından lenfomalar ve lenforetiküler hastalıklar (16 olgu) gelmekteydi. Hastanemizde 2007-2014 yılları arasında başvuru yapmış olan çocukluk çağı kanser hastalarında en sık görülen tümör %21,8 sıklıkla lenfomalar; ikinci en sık görülen tümör

%20,9 sıklıkta MSS tümörleri, üçüncü en sık görülen tümör ise %10,9 sıklıkta sempatik sistem tümörleriydi (176). Ülkemizde Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun 2002-2008 verilerine göre çocukluk çağı kanserlerinin %25,2'si lösemi, %21,1'i lenfoma ve %12,3'ü MSS tümörüdür (175).

Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda febril nötropenili hastaların en sık primer tanıları Çelebi ve arkadaşları (177); Sarı ve arkadaşları (171); Saçar ve arkadaşları (172); Yılmaz ve arkadaşları (173) tarafından da lösemiler (AML ve ALL) olarak bildirilmiştir. Hastanemizde ağırlıklı olarak lenfoma ve solit tümör tanılı hastalar izlenmekle birlikte son iki yılda lösemi tanısı ile izlenen hasta sayısı giderek artmıştır. Lösemi tanısıyla izlenen hasta sayımızın az olmasına rağmen çalışmamızdaki febril nötropeni ataklarının %20'sinin onkolojik tanısı lösemi olarak saptanmıştır. Antikanser tedavi alan hasta grubunda febril nötropeni ataklarının sık saptanmasının başlıca sebebi myelositer serinin baskılaması ve fagositik aktivite başta olmak üzere immün sistemin mikro-organizma saldırılarına karşı ciddi oranda savunmasız kalması sayılabilir. Ayrıca bu olgularda yaygın şekilde kullanılan doksorubisin, ifosfamid, siklofosfamid, etoposid ve sitarabin gibi kemoterapötikler ve steroid kullanımı bu hasta grubunu infeksiyonlara daha yatkın hale getirmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen antikanser tedavi grubundaki hastaların %1,7'si son bir ayda % 10,3'ü son üç ayda radyoterapi almıştır. Son bir ayda kemoterapi alan hasta oranı % 97,4; son üç ayda kemoterapi alan hasta oranı % 98,3 olarak saptanmıştır. Sitotoksik kemoterapiye ve radyoterapiye bağlı olarak hematopoetik sistemin baskılanması nötropeni başta olmak üzere anemi ve trombositopeniye yol açmaktadır. Febril nötropenili hastalarda anemi ve trombositopeni kötü prognoz ile ilişkili olarak bildirilmektedir (178). Anemi gelişmesinin önlenmesi veya düzeltilmesi malignitesi olan hastalarda önemli bir tedavi hedefi olarak değerlendirilmiştir (179). Yapılan birçok çalışmada ve IDSA'nın 2002 klavuzunda febril nötropenik hastalarda kemik iliği süpresyonu ve trombositopeni yüksek risk faktörleri arasında değerlendirilmiştir (24). Trombositopeninin değerlendirildiği bazı çalışmalarda, tombsit sayısının  $\leq 50.000$  olması komplikasyon gelişimi açısından mutlak risk faktörleri arasında değerlendirilmiştir. (180, 181). Trombositopeni; kanama komplikasyonlarında artış ve kemik iliği depresyonun derecesi ile ilişkili görülmüştür. Çalışmamızda, beklendiği gibi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antikanser tedavi alan hastalarda anemi ve trombositopeninin daha fazla olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ).

Pediyatrik hemotolojide n6tropeni en 6nemli problemlerden biridir ve hekimlerin tanu ve tedavi y6netiminde hala zorlanduıkları kritik konuların başında gelir (1). Bodey ve arkadaşları (12) ilk kez 1966 yılında d6rt yıllık zaman diliminde 54 hastada, kemoterap6tiklerin kanserli olgulardaki l6kopeni ve l6kopeniye sekonder infeksiyon ilişkisine değinmişler, l6kopeni s6resi uzadıķça infeksiyon gelişme ihtimalinin arttığını g6stermişlerdir. Sonraki yıllarda antimikrobial tedavideki gelişmelerle ve yeni tedavi stratejilerine y6nelimle birlikte n6tropeniye yaklaşımda da ciddi değişiklikler olmuştur (1,7). Tanu ve tedavideki gelişmelere rağmen klinik olarak n6tropeni insidansında azalma olmamıştır ve tedavi protokollerinin neden olduğu imm6ns6presyon hastaları, normal 6ocuklara g6re ağır infeksiyonlara daha yatkın hale getirmiştir. Bu yıllardan itibaren de febril n6tropeni insidansı, hemato-onkolojik hastaların imm6n6kompromize olarak uzun s6re yaşayabilmeleri, kemoterapi uygulanan hasta sayısının, kemoterapi yoğunluğunun ve organ nakillerinin artması, bazı toplumlarda AIDS'in daha sık g6r6lmeye başlaması nedeniyle giderek artmıştır (4). N6tropeni gerek hayatı tehdit edici mikro-organizmalarla infeksiyona eğilim yaratarak, gerekse kemoterap6tik ila6 dozlarının azaltılması veya tedavinin geciktirilmesiyle tedavi başarısını d6ř6rerek olumsuz sonu6lara yol a6maktadır. Konağın imm6nolojik bozukluğunun olması, deri ve mukozal bariyerlerin bozulması da infeksiyonun gelişimi ve yayılımını etkilemektedir. T6m bu sayılan risk fakt6rleri i6erisinde n6tropenik hastalarda infeksiyon gelişimi i6in en 6nemli risk fakt6rleri n6tropenin derinliği ve s6resi olarak g6r6lmektedir. Mutlak n6trofil sayısı  $<100/\text{mm}^3$ 'de ise risk en y6ksek seviyededir ve n6tropenin derinliği arttıķça morbidite ve mortalite de artmaktadır (55). Daha uzun s6re n6tropenik kalan hastalarda infeksiyon ataklarının sıklığı artmakta ve bu atakların daha ağır seyrettiği g6zlenmektedir. Yedi g6nden kısa s6ren n6tropenilerde bakteriyel infeksiyonlar 6n planda iken n6tropeni s6resi uzadıķça fungal infeksiyonların ortaya 6ıktığı g6r6lmektedir (34,55). Bizim 6alışmamızda n6tropenin derinliği arttıķça CRP'nin daha y6ksek olduğu g6r6lm6ř, PCT ile b6yle bir ilişki g6sterilememiştir.

6alışmamızda malignensisi olan hastalarda febril n6tropenik ataklardaki ortalama ateşli g6n s6resi 2,5 g6n, kontrol grubunda ise iki g6n olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlu bir fark bulunmamıştır. 6lkemizde hematolojik maligniteli hastalar 6zerinde yapılmış olan iki 6alışmada bu s6re 5,3 g6n ve  $11,0 \pm 7,3$  g6n olarak bulunmuştur (171,173). 6alışmamızda parenteral antibiyotik kullanım s6resi literat6rle benzer olarak ortalama dokuz g6n iken; kontrol grubundaki 6ocukların intraven6z antibiyotik kullanım



süresi ortalama dört (0-21) gün ( $p=0,0001$ ) olarak değerlendirildi. Çalışmamızda antikanser tedavi alan hasta grubunda 41 atakta (%35) MNS  $<100$  idi. Ortalama ateşli gün süresinin düşük saptanmış olması ampirik antibiyotik seçimine hasta bazında bireysel olarak karar vermemiz ve hastane infeksiyonu sıklığımızın düşük olmasına bağlanmıştır. Febril nötropeni grubundaki çocukların IV antibiyotik süresi kontrol grubundan daha uzun bulunmuş olup, CRP ve PCT'in farklı eşik değerlerinde hastaların aldığı intravenöz antibiyotik süresi her iki grupta değerlendirilmiştir. Sadece lösemi ve lenfoma grubunda PCT'nin 0,5 mg/dl'den yüksek olması uzun intravenöz antibiyotik kullanımı ile ilişkili bulunmuş, diğer hasta gruplarında ve farklı eşik değerlerinde bir fark saptanmamıştır. CRP'de tüm eşik değerlerinde gruplar arasında intravenöz antibiyotik süresi gruplar arasında farklı bulunmamıştır.

Yüksek riskli febril nötropenili hastalarda başlangıç tedavisinde antipseudomonal etkisi olan beta-laktam bir antibiyotiğin tek başına kullanımı yaygın bir tedavi yöntemidir, üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler, karbapenem, imipenem veya meropenem ve piperasilin-tazobaktam monoterapide kullanılacak antibiyotiklerdir. Bizim çalışmamızda da antikanser tedavi alan hastaların ateşli ataklarının 66'sına (%56,4) monoterapi başlandığı ve en sık başlanan antibiyotiğin meropenem (%49) olduğu görülmüştür.

Çalışmaya dahil olan hastaların ateşli ataklarında % 38,0'inde (89 atak) daha önceden antibiyotik kullanılmaktaydı. Gruplara göre önceden antibiyotik kullanımı kıyasladığımızda; antikanser tedavi alan hasta grubundaki çocukların ateşli ataklarında % 62,9'u, kontrol grubundaki çocukların da % 12,8'i daha önceden antibiyotik kullanılmaktaydı ( $p=0,0001$ ). P. carini pnomonisi profilaksisi için pediatrik lösemi hastalarına TMP-SMX tedavisi önerilmektedir. Klinimiğimizde takip edilen malignitesi olan hastalara rutin antibiyotik profilaksisi verilmemekle birlikte özellikle lösemi tanısıyla takipli olan hastalara, köyde yaşayan veya evinde evcil hayvan besleyenlere TPM-SMX profilaksisi verilmektedir. Antikanser tedavi alan hastaların ataklarının 59'unda hastalar profilaktik TMP-SMX kullanmakta idi. Sekiz atakta geçirilmiş ağır fungal infeksiyon nedeni ile vorikonazol tedavisine devam edilmekte idi.

Febril nötropenik ataklardaki infeksiyonlar mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonlar, klinik olarak tanımlanmış infeksiyonlar ve nedeni açıklanamayan ateş

şeklinde sınıflandırılmaktadır (23). Ülkemizde Kandemir ve arkadaşları (182) tarafından yapılan bir çalışmada atakların %28'inde mikrobiyolojik tanı, %41'inde klinik tanı konulurken %31'inde ateşin nedeni bulunamamıştır. Pehlivan ve arkadaşlarının (183) erişkinlerde yaptıkları çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %26, %39 ve %35 olarak saptanmıştır. Yakın zamanda Saçar ve arkadaşları (172) tarafından yapılan bir çalışmada mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonlar %35,6, klinik olarak tanımlanmış infeksiyonlar %28,9 ve nedeni açıklanamayan ateş %35,5 oranlarında gözlenmiştir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda da ülkemizdekine benzer sonuçlar bildirilmiştir. Kanafani ve arkadaşları (184) tarafından yapılan bir çalışmada infeksiyon oranları sırası ile %29,4, %46,9 ve %23,7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda gruplara göre klinik tanıya göre ateş odak varlığı dağılımı incelendiğinde; antikanser tedavi alan hasta grubunda bu oranın % 33,3; kontrol grubunda ise % 81,2 olduğu saptanmıştır (p=0,0001). Gruplara göre mikrobiyolojik kan kültüründe üreme oranları incelendiğinde; antikanser tedavi alan hasta grubunun % 14,5'inde, kontrol grubunun ise % 0,9'unda kan kültüründe üreme saptandı (p=0,001). Antikanser tedavi alan hastaların idrar kültürlerinin ikisinde, kontrol grubunda bakılan idrar kültürlerinin ise altısında üreme saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı (p:0,355). Çalışmamızda saptanan sonuçların febril nütropeniye daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Yine çalışmamızda kontrol grubuna göre antikanser tedavi alan hasta grubunda hastalarda ateş odağı daha düşük oranlarda saptandı. Bunun başlıca sebebi ise febril nütropenik hastalarımızda inflamatuvar yanıtın baskılanmış olmasıdır ve lokalize inflamatuvar yanıt alınmadığından daha az oranda ateş odağı saptanmıştır.

Febril nütropenili hastalarda ateş; en önemli semptom olmasının yanında tek başına infeksiyon bulgusu kabul edilebilir ve genellikle ilk semptomdur (24,34). Nütropenik hastada ateş infeksiyon dışı nedenlerle de olabilir. Kan ve kan ürünleri transfüzyonundan sonra transfüzyona bağlı ateş olabilir. Kemoterapötikler (özellikle ARA-C gibi pirojenik olanlar) ve diğer ilaçlar, doku nekrozları, emboliler, allerjik reaksiyonlar, tanı ve tedavi amaçlı girişimler de ateşe neden olabilir. Bu sebeple kanserli febril nütropeni olgularında biyobelirteçlerin kullanılarak infeksiyonun, özellikle infeksiyon odağının tahmin edilmesi oldukça fazla ilgi uyandırmaktadır. Bu çalışmanın da çıkış noktasını oluşturan bu durum, biyobelirteçlerin antikanser tedavi alan pediatrik hasta gruplarında, özellikle febril nütropeni olgularında, oldukça kullanışlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu güne dek birçok çalışmada, biyobelirteçler özellikle febril nütropeni olgularında infeksiyonun

ciddiyetini tahmin etmek için değerlendirilmiştir (185-187). Yapılan çalışmaların heterojenitesi, çalışmaların ve dolayısı ile çalışma sonuçlarının sınırlı oluşu, biyobelirteçlerin prediktif değerlerinin net olarak gösterilememesine neden olmaktadır (188).

Prokalsitonin, bakteriyel infeksiyonların noninfeksiyöz inflamasyondan ayrılması ve bakteriyel infeksiyonların şiddetinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (18). Prokalsitonin, bu özelliklerinden dolayı febril nötropenik hastalarda da uzun süredir kullanım yeri bulmuştur. Prokalsitonin normal de tiroidden salgılanırken infeksiyöz durumlarda birçok dokudan salgılanmaktadır, salgılandıkları yerlerden birisi de nötrofillerdir. Çalışmamızda febril nötropenik hastalar ile kontrol grubu arasında PCT yanıtları arasında istatistiksel bir fark saptanmamış olması, nötrofillereden salgılanan PCT'in göz ardı edilebileceğini düşündürmüştür. Prokalsitonin düzeyleri nötropenik hastalarda alta yatan primer hastalıktan ve nötropeninin derinliğinden etkilenmemektedir ve bu özellikler bu molekülü oldukça değerli kılmaktadır (161,162). Normal immüniteli hastalara benzer şekilde febril nötropenik hastalarda da serum PCT düzeyleri infeksiyonun şiddeti ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (163-166). Nötropenik hastalarda ciddi sepsis durumlarında PCT düzeyleri anlamlı bir şekilde yükselmekte ve tedaviye yanıtta paralel olarak PCT düzeyi hızlı bir şekilde düşmekte iken, tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ise PCT düzeyleri yüksek kalmaya devam etmektedir (179). Mersin Üniversitesi'nde yapılan bir tezde biyobelirteçler ile mortalite arasındaki ilişkiye bakılmış ve anjiopoetin-1 ile mortalite arasında prognozu öngörmede istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır (189). Biz çalışmamızda mortalite ile ilgili bir karşılaştırma yapamadık çünkü sadece bir hastamız tedavi süresinde gelişen febril nötropeni nedeniyle kaybedilmiştir. C-Reaktif protein karaciğerden sentezlenen, inflamasyon durumunda sentezi artan iyi bilinen bir akut faz reaktanıdır. İmmün yetmezlikli hastalarda serum CRP konsantrasyonlarının inflamasyonunun ciddiyetini gösterdiği düşünülmektedir. Lösemili hastalarda yapılan ilk çalışmalar nötropenide bile 100 mg/dL üzerindeki CRP seviyelerinin nonviral infeksiyöz komplikasyonların güçlü bir belirteci olduğunu göstermiştir (141,142). Nötropenik infeksiyonun ortaya çıkışından sonraki ilk 24 saat içinde CRP seviyelerinin hızla yükseldiğini gösterilmiştir. Febril nötropenide eşik CRP düzeyleri konusunda tam bir mutabakat oluşmamakla birlikte bir infeksiyonun etkenleri arasında bile farklı CRP düzeyleri saptanmıştır.

C-reaktif protein düzeyleri septik odağın ortadan kaldırılmasından, sistemik inflamasyonun gerilemesinden ve hastanın klinik olarak iyileşmeye başlamasından birkaç gün sonrasına kadar yüksek kalmaya devam etmektedir. C-reaktif proteinin aksine, serum PCT düzeyleri sadece ciddi ve yaşamı tehdit eden sistemik inflamatuvar durumlarda artar ve septik odağın ortadan kaldırılmasından hemen sonra CRP'den daha hızlı bir şekilde normale döner (174). Bell ve arkadaşları (186) ise yoğun bakım ünitesinde yatan 123 hastada yaptıkları çalışmada infeksiyonu olmayan hastalarla bakteriyemisi bulunan hastaları karşılaştırdıklarında hem PCT'in hem de CRP'nin infeksiyonu olmayan hastalara göre anlamlı olarak arttığını belirtmişlerdir. Hastanede yatan hastalarda bakteriyel infeksiyonun tanısında PCT ve CRP düzeylerinin karşılaştırıldığı 12 çalışmayı kapsayan metaanalizde, bakteriyel infeksiyonu diğer infeksiyon dışı sistemik inflamasyon nedenlerinden ayırt etmede PCT düzeylerinin CRP düzeylerinden daha yararlı olduğu bildirilmiştir (190). Febril nötropenide CRP ile PCT'in karşılaştırıldığı bir çalışmada serum PCT değerininin CRP'ye göre daha spesifik ve pozitif prediktif değerinin daha yüksek olduğu, bununla birlikte CRP'nin PCT'ye göre daha sensitif ve negatif prediktif değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (148).

Çalışmamızda antikanser tedavi altındayken ateşi çıkan hastalar ile nötropenisi olmayan febril atak nedeniyle hospitalize edilen hastalarda PCT ve CRP yanıtı araştırılmıştır. Hem febril nötropenisi olan hem de kontrol grubunda PCT ve CRP düzeyleri yüksek olarak saptanmış ancak gruplar arasında PCT ve CRP düzeyleri anlamlı farklılık gösterilememiştir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da çalışmamızda elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Peltola ve arkadaşları (191), bakteriyemi sırasında immün sistemi normal olan hastalar ile lösemili hastalarda CRP seviyelerindeki artışın benzer olduğu saptanmışlardır. Riikonen ve arkadaşları (192) tarafından febril nötropenik hastalarda yapılan bir çalışmada CRP'nin bakteriyel etyolojiden bağımsız olarak bakteriyemi ile birlikte yükseldiği saptanmıştır. Benzer şekilde von Lilienfeld-Toal ve arkadaşları (193) tarafından yapılan bir çalışmada da bakteriyemik ve bakteriyemik olmayan ataklar arasında CRP değerleri açısından fark olmadığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada PCT'in febril nötropenili hastalarda değerli belirteçler olduğu, bu belirteçlerin sistemik bakteriyel infeksiyonlu olguların çoğunda yükseldiği saptanmıştır. Ugarte ve arkadaşları (194) yaptıkları çalışmada infeksiyonu olanlarda PCT ve CRP değerlerinin olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiğini saptamışlardır. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar klinik ve bakteriyolojik bulguların infeksiyon tanısında

vazgeçilmez ilk basamak olması gerektiğini belirtmişler, ancak bu bulguların yetersiz olması durumunda CRP'nin en önemli belirteç olduğunu, PCT'in ise CRP'nin yüksek olduğu durumlarda doğrulama amaçlı kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Literatürde farklı sonuçlar içeren çok çeşitli çalışmalar olmakla birlikte Sakr ve arkadaşları (189) tarafından yayımlanan bir derlemede febril nötropenili hastalardaki PCT düzeyinin rolü belirlenmeye çalışılmıştır. Yazarlar, PCT'in sistemik infeksiyonun neden olduğu ateşi, infeksiyöz olmayan ateşten ayırt edebileceği sonucuna varmışlardır. Son olarak febril nötropenili hastanın sonucunu tahmin etmede PCT' in yol gösterici olabileceğini; ancak CRP'ye üstünlüğünün olmadığını saptamışlardır (10). Çalışmamızda da febril nötropenik hastalarda ve kontrol grubunda olup nötropenik olmayan ateşli hastalarda CRP ve PCT düzeylerinin infeksiyonu göstermede birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda her iki hasta grubunda kültürde üremeler değerlendirilmiş olup; antikanser tedavi almış olan hastalarda 17 kan kültürü (%14,5) kontrol grubunda ise bir (%0,9) kan kültüründe üreme saptanmıştır (p: 0,001). Prokalsitonin ve CRP'nin çeşitli eşik değerlerine göre kan ve tüm kültür üremeleri her iki grupta ayrı ayrı değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda sepsis ağırlığı ile PCT arasında ilişki bildirilmiştir. Mersin üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada febril nötropeni tansı almış çocuklarda PCT düzeyleri NBA grubunda klinik olarak kanıtlanmış infeksiyon grubuna göre düşük bulunmuş olup istatistiksel farklılık saptanmamış; ancak mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyon grubunda tüm gruplardan anlamlı olarak yüksek saptanmış (p<0,001) (189).

Çalışmamızda solit organ tümörü olan hastalar ile olmayan hastaların da karşılaştırılması yapılmıştır. Prokalsitonin ve CRP düzeylerinin tümör tipinden bağımsız olarak yükseldiği ve benzer şekilde gruplar arasında her iki belirteçin düzeylerinde farklılık olmadığını, PCT ve CRP'nin infeksiyonun güçlü belirteçleri olmak ile birlikte altta yatan tümör tipinden bağımsız olarak inflamatuvar cevap göstergeleri olduğunu düşündürmüştür.

Yoğun bakım ihtiyacı olan sadece bir hastamız vardı, klinik olarak çok ağır sepsis geçirmekte olan hastamız yoktu. Ayrıca hastanemizde kemik iliği nakli yapılamamaktadır. İndüksiyonda lösemiler ve KİT yapılan hastalar febril nötropeni için en yüksek riskli gruptur. Bu açıdan bakıldığında çalışmamıza alınan antikanser tedavi alan hastalarda

yüksek riskli hasta sayısı relatif olarak azdır. Kontrol grubuna alınan hastalarımız da benzer şekilde pediatri servisinde yatan hastalardan oluşmakta idi. Yoğun bakım hastaları dahil edilmediği için ağır sepsis tanılı hasta sayımızın sayısı azdı. Hastaların kontrol CRP ve PCT seviyeleri çoğu vakada bakılmadığı için tekrarlayan CRP ve PCT seviyeleri çalışmamızda değerlendirilememiştir. Ayrıca hastalarımıza objektif bir sepsis skorlaması yapılamadı. Tüm bunlar bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarıdır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji Servisi'nde antikanser tedavi alan 63 hasta ve herhangi bir immün yetmezliği yada kanser tansı olmayan Çocuk Hastalıkları Servisi'ne ateşle yatırılan 116 hastaya ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Antikanser tedavi alan grupta hastaların tekrarlayan ataklarıyla birlikte toplamda 117 atak, diğer grupta ise yine 117 atak değerlendirmeye alındı. Hastaların ateşli ataklarındaki demografik özellikleri, MNS, BK, HB, CRP, PCT değerleri, intravenöz antibiyotik süresi, kültür üremeleri, kullanılan antibiyotikler her iki grupta karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

2- Antikanser tedavi alan grupta hastaların 40'ı (%63,5) erkek, kontrol grubundaki hastaların 71'i (% 61,2 ) erkek idi ( $p=0,872$ ).

3- Çalışmaya dahil olan hastaların ortanca yaşları 2 (0.1-17) yıl idi. Antikanser tedavi alan gruptaki çocukların ortanca yaşı 7 (0.7-17) yıl iken; kontrol grubundaki hastaların ortanca yaşı 2 (0.1-15) yıl idi. Gruplar yaş açısından değerlendirildiğinde, antikanser tedavi alan gruptaki çocukların yaşlarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha büyük olduğu saptamıştır. Sağlıklı çocuklarda ateş nedeniyle hastaneye yatışlar genellikle küçük yaşlarda olmaktadır. Ancak malignite nedeniyle antikanser tedavi alan hastalarda ateş nedeniyle hastaneye yatışlar için böyle bir yaş sınırı düşünülemez.

4- Antikanser tedavi alan hastaların 36'sını (%57,1) lösemi ve lenfoma tanısı alan hastalar oluştururken; 27'sini (%42,9) diğer maligniteler oluşturmaktaydı. Bu oran literatürdeki çocukluk çağı kanser hastalıkları sıklığıyla benzer saptandı.

5- Antikanser tedavi almış gruptaki hastaların atak sırasında son bir ve üç ayda kemoterapi ve radyoterapi alma oranlarına bakıldığında atakların ikisinde hastalar (%1,7) son bir ayda; 12'sinde ( % 10,3) son üç ayda radyoterapi almış. Son bir ayda kemoterapi alan hasta oranı % 97,4 (114); son 3 ayda kemoterapi alan hasta oranı % 98,3 (115) olarak saptandı.

6-Atakların 74'ü (%60,2) lösemi lenfoma grubunda, 43'ü (%36,8) solit tümör grubunda gözlemlendi. Ataklarda antikanser tedavi alan hastaların primer tanılarının sıklığı literatür ile benzer saptandı.

7- Antikanser tedavi grubundaki hastaların BK, Hb, PLT değerleri kontrol grubuna göre düşük saptandı.

8-Antikanser tedavi alan hastaların ateşli ataklarında BK sayısı düştükçe CRP değerinin arttığı, sağlıklı çocukların ateşli ataklarında ise BK sayısı ile doğru orantılı olarak CRP değerinin arttığı saptandı. Ancak PCT ile MNS değerleri arasında böyle bir ilişki saptanmadı.

9-Antikanser tedavi alan hastalarımız infeksiyon kategorilerine göre üç gruba ayrıldı; klinik olarak tanımlanmış infeksiyon, NBA, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon. Hastalarımızın 65'inde ( %55,6) ateş odağı klinik ve mikrobiyolojik olarak bulunamadı.

10- Antikanser tedavi alan hasta grubunda 39 hastada (% 33,3) ateş odağı saptandı, en sık saptanan odaklar ASYE (11 atak ,%9,4) ve GİS (10 ,%8,5)'di.

11- Antikanser tedavi alan hastalarımızın ateşli ataklarının hepsinde kan kültürü alındı. Atakların 55'inde (%47) atak sırasında hastalarda port kateteri mevcuttu. Alınan kan kültürlerinde 35 (%29,9) üreme saptandı, bunlardan 17'si (14,5) kontaminasyon kabul edildi. Kan kültüründe üreme sıklığı (%15,3), literatüre yakın değerlerdeydi. Üreyen mikro-organizmaların sıklığı literatürle benzerlik göstermekle birlikte, en sık izole edilen bakteri stafilokoklardı.

12-Antikanser tedavi alan hastaların ataklarının 59'unda hastalar profilaktik TMP-SMX kullanmakta idi. Sekiz atakta geçirilmiş ağır fungal infeksiyon nedeni ile vorikonazol tedavisine devam edilmekte idi.

13- Bizim çalışmamızda da antikanser tedavi alan hastaların ateşli ataklarının 66'sına (%56,4) monoterapi başlandığı saptandı. En sık başlanan antibiyotik meropenemdi (%49).



14- 26 atakta (%22,2) glikopeptit, 9 atakta (%0,7) amikasin tedavisi ampirik tedavi olarak başlandı. Gastro-intestinal sistem bulguları olan hastaların (10 atak, %0,8) tedavisine metronidazol, solunum sistemi bulguları olan ataklarda ise (3 atak; %0,2) klaritromisin tedavisi ampirik tedaviye eklendi. İnfluenza sezonunda klinik olarak şüphe edilen hastalara (5 atak, % 0,4) oseltamivir, mukoziti olan hastalara (9 atak, %0,7) flukonazol tedavisi ampirik olarak başlandı.

15-Antikanser tedavi alan hasta atakların 81'inde ( %69,2) üçüncü günde ateş kontrolü sağlanmıştı. 36 hastada ise üçüncü günde ateş hala devam ediyordu. Kontrol grubunda ise üçüncü günde ateş 93 atakta ( %79,5) düşmüştü.

16- Antikanser tedavi grubunda atakların 78'inde tedavi süresi; başlanan antibiyotik tedavisine herhangi bir antibiyotik eklenmeden tamamlamıştır. Takiplerinde ateşi devam eden, ek infeksiyon odağı çıkan ya da kültürde üremesi olup ateşi düşmeyen 39 atakta (%33) ilk 72 saat içinde en sık eklenen antibiyotik grubu glikopeptitlerdir. Beşinci günden sonra ateşi devam 16 hastada klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre ek antibiyotik tedavisi başlanmıştır, 5-7. günde en sık eklenen ilaç asiklovir olmuştur.

17- Antikanser tedavi alan hastaların ataklarında saptanan IV anibiyotik süresi ortalama 9,1 (min:0, maks:28) gündür. Lösemi lenfoma grubunda IV anibiyotik süresi ortalama 9,7 (min:0, maks:25), solit tümör grubunda ise IV anibiyotik süresi ortalama 8,0 (min:3, maks:28) gündür. Kontrol grubundaki hastaların ataklarında ortalama antibiyotik süresi 4,2 (min:0 maks:21) gündü. Antikanser tedavi alan hastalarımızın 100 atağında nötropeni mevcuttu. Febril nötropeni nedeniyle antikanser tedavi alan hasta grubunda sağlıklı çocuklara göre IV antibiyotik süresinin daha uzun saptanmış olması olağandır.

18- Kontrol grubuna alınan hastaların en sık başvuru şikayeti ateş (58, %49,6), ikinci en sık şikayeti ise ateş ve kusma ( 16, %13,7) idi ve atakların en sık nedeni ( 46, %39,3) ÜSYE idi.

19-Atak esnasında ölçülen CRP ve PCT düzeyleri ve ateşlerinin düştüğü süre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

20-Progresif metastatik beyin tümörü nedeni ile kemoterapi programında olan, nütropenik dönemde aspirasyon pnömonisi saptanan bir hastamız progresif hastalık ve infeksiyon nedeniyle kaybedilmiş, diğer hastaların hepsi onkoljik tedaviye devam etmiştir. Çalışma sırasında mortalite %0,08 olarak saptanmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004 Jan 15;100(2):228-37.
2. Sarılioğlu F. Kanserli hastalarda infeksiyon, antikanser kemoterapi (Tunçbilek E., Kınık E., Çevik N.) *Katkı Pediatri Dergisi* 1988;9 (1-2) s:103-136
3. Sung L, Johnston DL. Approach to febrile neutropenia in the general pediatric setting. *Pediatr Child Health*. 2007 Jan;12(1):19-21.
4. Akgün M. Febril Nötropeni (Nötropenik Ateş). *Türk Toraks Derneği Okulu, 10. Yıllık Kongre Kursları, Özet Kitabı, 2007*, p 431-437.
5. Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis*. 2007 Nov 22;7:137.
6. Erten N, Genc S, Besisik SK, Saka B, Karan MA, Tascioglu C. The Predictive and Diagnostic Values of Procalcitonin and C-Reactive Protein for Clinical Outcome in Febrile Neutropenic Patients. *J Chin Med Assoc*. 2004 May;67(5):217-21.
7. Özdemir H, Tacyıldız N. Çocukluk Çağında Febril Nötropeniye Yaklaşım. *Klinik Pediatri*, 2003;2(3):101-111.
8. F Yetkin, E Şenol, S Yalçın, R Haznedar. Febril Nötropenik Hastalarda Bakteriyel İnfeksiyonların Tanısal ve Prognostik Bir Göstergesi Olarak Prokalsitoninin Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2011; 24(1): 24-30.
9. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Parhofer KG, Nagel D, Walli AK, Seidel D. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *SHOCK*, Vol. 26, No. 1, pp. 10-12, 2006.

10. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection*. 2008 Oct;36(5):396-407.
11. Bodey GP. The changing face of febrile neutropenia from monotherapy to moulds to mucositis. Fever and neutropenia: the early years. *J Antimicrob Chemother*. 2009 May; 63 Suppl 1: i3-13
12. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966 Feb; 64(2):328-40.
13. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 1930 Sep 30;52(4):561-71.
14. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341:515-518.1993
15. Moya F, Nieto A, Candela JL Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 55:407-413
16. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:S57-61. Review.
17. Soycan LY. Nötropenik Çocuklarda İnfeksiyonların Önlenmesi. *Flora* 2004;9(2):73-105
18. Senol E. Kanser Hastalarında İnfeksiyon. *ANKEM Derg* 2010;24(2):102-106
19. Celkan T. Pediatrik Kanser Hastalarında Ateşli Nötropeni. *Klinik Gelişim*.20(2)2007.182-194.

20. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Jun; 90(3):190-9.
21. Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Maragoudakis P, Tzagaroulakis A, Ferekidis E. Biofilms in ear, nose, and throat infections: how important are they? *Laryngoscope*. 2007 Apr;117(4):668-73.
22. Hakim H, Allison KJ, Van De Velde LA, Li Y, Flynn PM, McCullers JA. Immunogenicity and safety of inactivated monovalent 2009 H1N1 influenza A vaccine in immunocompromised children and young adults. *Vaccine*. 2012 Jan 20;30(5):879-85.
23. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Flora* 2004;9(1):5-28
24. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):730-51.
25. Çelebi S. Çocuklarda Febril Nötropeni. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 29 (2) 35-41, 2003.
26. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016 Jul 14;20(1):200.
27. Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011 Nov;301(5):R1207-28.

28. Hamilton JL, John SP. Evaluation of fever in infants and young children. *Am Fam Physician*. 2013 Feb 15;87(4):254-60.
29. Green R practice. J, Jeena P, Kotze S, Lewis H, Webb D, Wells M;Management of acute fever in children: Guideline for community healthcare providers and pharmacists. *S Afr Med J*. 2013 Sep 3;103(12):948-54.
30. Murahovschi J. Fever in pediatric office *Pediatr (Rio J)*. 2003 May;79 Suppl 1:S55-64.
31. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:459-89.
32. Celkan T, Koç BŞ. Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Türk Pediatri Ars*. 2015 Sep 1;50(3):136-44.
33. Kebudi R, Devocioğlu Ö, Gürler N. *Pediatric Febrile Neutropenia Handbook: Definitions and Diagnostic Methods*. *Flora* 2004;9(2):73-105.
34. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93.
35. Cohen C, King A, Lin CP, Friedman GK, Monroe K, Kutny M. Protocol for Reducing Time to Antibiotics in Pediatric Patients Presenting to an Emergency Department With Fever and Neutropenia: Efficacy and Barriers. *Pediatr Emerg Care*. 2016 Nov;32(11):739-745.
36. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013 Dec;8(4):370-8.

37. Hızel K, Tunçcan ÖG. Akciğer Kanserinde Destek Tedavisi, Febril Nötropeni Bölümü. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Haziran 2016, e-ISBN: 978-605-66161-1-2.
38. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993 May 6;328(18):1323-32.
39. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. 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. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15;52(4):e56-93.
40. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother.* 1998 Jun;41 Suppl D:7-11.
41. Treccarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 2014 Apr;27(2):200-10.
42. Bodro M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Tubau F, Contra A, Boix L, Domingo-Domenech E, Calvo M, Carratalà J. Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2014 Mar;22(3):603-10.
43. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1999 Sep;29(3):515-21.
44. Licciardello M, Pegoraro A, Cesaro S. Prophylaxis and therapy of viral infections in pediatric patients treated for malignancy. *Pediatr Rep.* 2011 Feb 24;3(1):e5.

45. Ozdemir N, Celkan T, Midilli K, Aygün G, Sinekbasan S, Kılıç O, Apak H, Camcıoğlu Y, Yıldız I. Novel influenza A (H1N1) infection in a Pediatric Hematology Oncology Clinic during the 2009-2010 pandemic. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011 May;28(4):288-93.
46. Lindblom A, Bhadri V, Söderhall S, Ohrmalm L, Wong M, Norbeck O, Lindau C, Rotzen-Ostlund M, Allander T, Catchpole D, Dalla-Pozza L, Broliden K, Tolfvenstam T. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. *J Clin Virol*. 2010 Mar;47(3):234-7.
47. Bodey GP, Rolston KV. Management of fever in neutropenic patients. *J Infect Chemother*. 2001 Mar;7(1):1-9. Review.
48. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Emerg Med Clin North Am*. 2014 Aug;32(3):549-61.
49. Thursky KA, Worth LJ. Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved? *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Dec;28(6):505-13.
50. Haeusler GM, Sung L, Ammann RA, Phillips B. Management of fever and neutropenia in pediatric cancer patients: room for improvement? *Curr Opin Infect Dis*. 2015 Dec;28(6):532-8.
51. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993 May 6;328(18):1323-32.
52. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Jun; 90(3):190-9.
53. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2003 Dec 1;98(11).



54. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, Crawford J, Delgado DJ, Fridman M; OPSS Working Group; ANC Study Group. Risk of Febrile Neutropenia among Patients with Intermediate-grade non-Hodgkin's Lymphoma Receiving CHOP Chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2003 Dec;44(12):2069-76.
55. Bolaman Z. Febril Nötropeni. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi. 3-7 Kasım 2010, Belek, Antalya
56. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):3038-51.
57. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, Garzon R, Greene JN, Greer JP, Ito JI, Karp JE, Kaul DR, King E, Mackler E, Marr KA, Montoya JG, Morris-Engemann A, Pappas PG, Rolston K, Segal B, Seo SK, Swaminathan S, Naganuma M, Shead DA; National Comprehensive Cancer Network. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 Nov 1;10(11):1412-45.
58. Rolston KV. Challenges in the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria in Patients with Cancer and Neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S246-52.
59. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hakim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur A, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach WJ, Villarroel M, Zaoutis T, Sung L; International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4427-38.

60. Anak S.S, Akçay A. Pediyatrik Nötropenide Değerlendirme ve Yönetim. ANKEM Derg 2005;19(3):154-161.
61. Virizuela JA, Carratalà J, Aguado JM, Vicente D, Salavert M, Ruiz M, Ruiz, Marco F, Lizasoain M, Jiménez-Fonseca P, Gudiol C, Cassinello J, Carmona-Bayonas A, Aguilar M, Cruz JJ. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer. Clin Transl Oncol. 2016 Jun;18(6):557-70.
62. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the Management of Febrile Neutropenic Patients with Cancer in the 21st Century. Cancer. 2005 Mar 15;103(6):1103-13.
63. Maschmeyer G. Pneumonia in febrile neutropenic patients: radiologic diagnosis. Current Opinion in Oncology 2001, 13:229–235.
64. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, Heussel CP, Kiehl M, Lorenz J; Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients. Ann Hematol. 2003 Oct;82 Suppl 2:S118-26. Epub 2003 Sep 9.
65. Khayr W, Haddad RY, Noor SA. Infections in hematological malignancies. Dis Mon. 2012 Apr;58(4):239-49.
66. Bow EJ. Infection in neutropenic patients with cancer. Crit Care Clin. 2013 Jul;29(3):411-41.
67. Chesshyre E, Goff Z, Bowen A, Carapetis J. The prevention, diagnosis and management of central venous line infections in children. J Infect. 2015 Jun;71 Suppl 1:S59-75.
68. Van der Velden WJ, Herbers AH, Netea MG, Blijlevens NM. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. Br J Haematol. 2014 Nov;167(4):441-52.

69. Kosmidis CI, Chandrasekar PH. Management of gram-positive bacterial infections in patients with cancer. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jan;53(1):8-18.
70. Öncü S. Nötropenik Enterokolit. *Klinik Dergisi* 2009; 22(3): 75-8.
71. Frank A. Sinicrope. Typhlitis. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition.
72. Saba R. Hematoloji/Onkoloji Hastalarında Yoğun Bakım Gerektiren Febril Nötropeni. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care Medicine*. 2010;8(1):41-47.
73. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin North Am*. 2014 Aug;32(3):549-61.
74. Mendes AV1, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 May;83(2 Suppl):S54-63.
75. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:414-22.
76. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Cordero E, Noguer M, Parody R, Pachón J, Cisneros JM. Empirical antifungal therapy in selected patients with persistent febrile neutropenia. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Jan;45(1):159-64.
77. Sinko J, Kullberg BJ, Edwards JE, Anaissie E. Summary and comments. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009) 63, Suppl. 1, i41–i43.
78. Maschmeyer G, Prevention of mould infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009) 63, Suppl. 1, i27–i30.

79. Rolston K. V. The Infectious Diseases Society of America 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Patients with Cancer and Neutropenia: Salient Features and Comments. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S44-8.
80. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, Lamy T, Ghandour C, Boasson M. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol*. 1991 Jul;2(7):485-7.
81. Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet*. 1992 May 2;339(8801):1092-6.
82. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med*. 1995 Mar;98(3):224-31.
83. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 15;42(4):533-40. Epub 2006 Jan 6.
84. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*. 1999 Jul 29;341(5):312-8.
85. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill V, Steinberg SM, Pizzo PA. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1999 Jul 29;341(5):305-11.
86. Vidal L, Ben dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No: CD003992.

87. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, Benjamin R, Rivera E, Lam T, Ho V, Valdres R, Lee EL, Badrina N, Fernandez S, DeJesus Y, Rolston K. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004 Sep;12(9):657-62.
88. Park JR, Coughlin J, Hawkins D, Friedman DL, Burns JL, Pendergrass T. Ciprofloxacin and Amoxicillin as Continuation Treatment of Febrile Neutropenia in Pediatric Cancer Patients. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Feb;40(2):93-8.
89. Chamilos G, Bamias A, Efstathiou E, Zorzou PM, Kastritis E, Kostis E, Papadimitriou C, Dimopoulos MA. Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin. *Cancer*. 2005 Jun 15;103(12):2629-35.
90. Manji A, Beyene J, Dupuis LL, Phillips R, Lehrnbecher T, Sung L. Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children-- a systematic review of prospective trials. *Support Care Cancer*. 2012 Jun;20(6):1135-45.
91. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S32-7.
92. Drgona L, Paul M, Bucaneve G, Calandra T. Francesco Menichetti e The need for aminoglycosides in combination with b-lactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. *EJC Supplements* 5(2007) 13–22.
93. Empirical use of anti-gram-positive antibiotics in febrile neutropenic cancer patients with acute leukaemia. Cometta A, Marchetti O, Calandra T. *EJC Supplements* 5(2007) 23-31.
94. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:414-22.

95. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No: CD005197.
96. Mebis J, Goossens H, Berneman ZN. Antibiotic Management of Febrile Neutropenia Current Developments and Future Directions. *J Chemother.* 2010 Feb;22(1):5-12.
97. Lee DG, Kim SH, Kim SY, Kim CJ, Park WB, Song YG, Choi JH. Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea. *Korean J Intern Med.* 2011 Jun;26(2):220-52.
98. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis.* 1998 Mar;26(3):576-83.
99. Özyılkan Ö, Yalçıntaş Ü, Başkan S. Imipenem-Cilastatin versus Sulbactam-Cefoperazone plus Amikacin in the Initial Treatment of Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Korean J Intern Med.* 1999 Jul; 14(2): 15–19.
100. Akova M, Akan H, Korten V, Biberoglu K, Hayran M, Unal S, Kars A, Kansu E. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents.* 1999 Sep;13(1):15-9.
101. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, Furno P, Russo D, D'Antonio D, Ricci P, Martino B, Mandelli F; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto (GIMEMA) Infection Program. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001 Oct 15;33(8):1295-301.

102. Tabak F. Febril Nötropenik Hastalarda Tedavi Yaklaşımları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hematolog Olmayanlar İçin Hematolojik Maligniteler. Sempozyum Dizisi No: 45. Kasım 2005 s.115-124.
103. Paul M1, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004 Mar 20;328(7441):668.
104. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No: CD003038.
105. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, Thomsen KM, Eckel-Passow JE, Vetter EA, Tleyjeh IM, Baddour LM. Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Apr;53(4):1386-94.
106. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2011, 24:545–553.
107. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, Lazarus HM, Reed MD, Sinclair JW, Haverstock DC, Kowalsky SF, Hurd DD, Cushing DA, Harman CP, Donowitz GR. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med*. 2002 Jul 16;137(2):77-87.
108. Vicente M, Al Nahedh M, Parsad S, Knoebel RW, Pisano J, Pettit NN. Impact of a clinical pathway on appropriate empiric vancomycin use in cancer patients with febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract*. 2016 Sep 8. pii: 1078155216668672.

109. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis.* 1999 Sep;29(3):503-7.
110. Libuit J, Whitman A, Wolfe R, Washington CS. Empiric vancomycin use in febrile neutropenic oncology patients. *Open Forum Infect Dis.* 2014 Apr 10;1(1):ofu006.
111. Lisboa LF, Miranda BG, Vieira MB, Dulley FL, Fonseca GG, Guimaraes T, Levin AS, Shikanai-Yasuda MA, Costa SF. Empiric use of linezolid in febrile hematology and hematopoietic stem cell transplantation patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* sp. *Int J Infect Dis.* 2015 Apr;33:171-6. doi: 10.1016/j.ijid.2015.02.001.
112. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumberg EA, Bompart F, Talbot GH. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Synercid Emergency-Use Study Group. *J Antimicrob Chemother.* 1999 Aug;44(2):251-61.
113. Bethea JA, Walko CM, Targos PA. Treatment of vancomycin-resistant enterococcus with quinupristin/dalfopristin and high-dose ampicillin. *Ann Pharmacother.* 2004 Jun;38(6):989-91.
114. Allington DR, Rivey MP. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review. *Clin Ther.* 2001 Jan;23(1):24-44.
115. Agrawal S, Hope W, Sinkó J, Kibbler C. Optimizing management of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jan;66 Suppl 1:i45-53.
116. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couillault G, Piard F, Vagner O, Guy H. Increasing Volume and Changing Characteristics of Invasive Pulmonary Aspergillosis on Sequential Thoracic Computed Tomography Scans in Patients With Neutropenia. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 1;19(1):253-9.



117. Camps IR. Risk factors for invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Nov;32 Suppl 2:S119-23.
118. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, Dhedin N, Isnard F, Ades L, Kuhnowski F, Foulet F, Kuentz M, Maison P, Bretagne S, Schwarzinger M. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 15;48(8):1042-51.
119. Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs*. 2009;69(3):361-92.
120. Tollemar J, Klingspor L, Ringden O. Liposomal amphotericin B (AmBisome) for fungal infections in immunocompromised adults and children. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 Suppl 2:68-79.
121. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, dePauw BE. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004 Sep 30;351(14):1391-402.
122. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, Schuster M, Reboli A, Wingard J, Arndt C, Reinhardt J, Hadley S, Finberg R, Laverdière M, Perfect J, Garber G, Fioritoni G, Anaissie E, Lee J; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):225-34.
123. Playford EG, Webster AC, Craig JC, Sorrell TC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No: CD004291.

124. Döring M, Eikemeier M, Cabanillas Stanchi KM, Hartmann U, Ebinger M, Schwarze CP, Schulz A, Handgretinger R, Müller I. Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Jun;34(6):1189-200.
125. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole, fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):348-59.
126. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frere P, Gachot B, Heinz WJ, Lass-Flörl C, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C; Third European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 Update. *Bone Marrow Transplant*. 2011 May;46(5):709-18.
127. Yoshida M, Ohno R. Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S65-7.
128. Avil B, Azik FM, Bozkaya I, Gokcebay DG, Tezer H, Tunc B, Uckan D. Prophylactic acyclovir and preemptive ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease in children after hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant*. 2014 Oct;12(5):462-8.
129. Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004 Oct;4(10):620-30.
130. Südhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Serum and plasma parameters in clinical evaluation of neutropenic fever. *Antibiot Chemother (1971)*. 2000;50:10-9.
131. Devrim İ, Seçmer G. Prokalsitoninin çocukluk döneminde kullanımı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37:217-222.

- 132.** Birnbaum RS, Mahoney WC, Burns DM, O'Neil JA, Miller RE, Roos BA. Identification of procalcitonin in a rat medullary thyroid carcinoma cell line. *J Biol Chem.* 1984 Mar 10;259(5):2870-4.
- 133.** Akar H, Köse M. Akciğer Kanserinde Destek Tedavisi, Enflamatuvar Biyobelirteçler Bölümü. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, Haziran 2016, e-ISBN: 978-605-66161-1-2.
- 134.** Cate CC, Pettengill OS, Sorenson GD. Biosynthesis of procalcitonin in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res.* 1986 Feb;46(2):812-8.
- 135.** Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003 Jun;111(12):1805-12.
- 136.** Lelubre C, Anselin S, Zouaoui Boudjeltia K, Biston P, Piagnerelli M. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients. *Biomed Res Int.* 2013;2013:124021.
- 137.** Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* 2011 Apr;27(2):241-51.
- 138.** Mackie PH, Crockson RA, Stuart J. C-reactive protein for rapid diagnosis of infection in leukaemia. *J Clin Pathol.* 1979 Dec;32(12):1253-6.
- 139.** Ablj H, Meinders A. C-reactive protein: history and revival. *Eur J Intern Med.* 2002 Oct;13(7):412.
- 140.** Rose PE, Johnsdon SA, Meakin M, Mackie PH, Stuart J. Serial study of C-reactive protein during infection in leukaemia. *J Clin Pathol.* 1981 Mar;34(3):263-6.
- 141.** Zouki C, Beauchamp M, Baron C, Filep JG. Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J Clin Invest.* 1997 Aug 1;100(3):522-9.

142. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med.* 1999 Nov-Dec;17(6):1019-25.
143. El-Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM, Shalaby LM, El-Mahallawy HA. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007 Mar;29(3):131-6.
144. Katz JA, Mustafa MM, Bash RO, Cash JV, Buchanan GR. Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 1992 Sep;11(9):708-12.
145. Santolaya ME, Cofre J, Beresi V. C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1994 Apr;18(4):589-95.
146. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1995 Jul;21(1):114-21.
147. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, Piersantelli MN, Manso E, Leoni P. Diagnostic value of C-reactive protein in discriminating fungal from nonfungal pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer.* 2006 Aug;14(8):874-7.
148. Erten N, Genc S, Besisik SK, Saka B, Karan MA, Tascioglu C. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. *J Chin Med Assoc.* 2004 May;67(5):217-21.
149. Ertuğrul Ö, Ertuğrul MB. Prokalsitonin ve İnfeksiyon. *Klimik Dergisi Deri* 18, Sayı:2 2005, s:59-62.
150. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-493.

- 151.** Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1512-25.
- 152.** Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Müller B. In Vitro and in Vivo Calcitonin I Gene Expression in Parenchymal Cells: A Novel Product of Human Adipose Tissue. *Endocrinology.* 2003 Dec;144(12):5578-84.
- 153.** Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections—hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005 Aug 6;135(31-32):451-60.
- 154.** Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):396-404.
- 155.** Rhee C. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis* (2017) 4 (1): ofw249.
- 156.** Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med.* 2004 Aug;32(8):1715-21.
- 157.** Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Aug;19(8):679-87; quiz 688.
- 158.** Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Mater Sociomed.* 2013 Dec;25(4):277-81.
- 159.** Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med* 2013;28:285-291.

160. Hausfater P. Biomarkers and infection in the emergency unit. *Medecine et maladies infectieuses* 44 (2014) 139–145.
161. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in pediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol.* 2000 Dec;111(4):1093-102.
162. Bernard L, Ferriere F, Casassus P, Malas F, Leveque S, Guillevin L, Lortholary O. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis.* 1998 Oct;27(4):914-5.
163. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med.* 2000 Mar;26 Suppl 2:S202-11.
164. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001 Jun 15;32(12):1718-25.
165. Al-Nawas B1, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection.* 1996 Nov-Dec;24(6):434-6.
166. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(2):185-9.
167. Nishikawa H, Shirano M, Kasamatsu Y, Morimura A, Iida K, Kishi T, Goto T, Okamoto S, Ehara E. Comparative usefulness of inflammatory markers to indicate bacterial infection-analyzed according to blood culture results and related clinical factors. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016 Jan;84(1):69-73.

- 168.** Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis E, J, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, Lubos D, Aoun M, Athanassiou K, Bouza E, Devigili E, Krcmery V, F, Menichetti F, Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study 10.1111/j.1469-0691.2004.00883
- 169.** Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis.* 2007 Nov 22;7:137.
- 170.** Yağlı N, Ok G, Tok D, Taneli F, Ulman C, Erbüyün K. Sepsis Tanısında Prokalsitonin Belirleyiciliği Yoğun Bakım Dergisi 2010;9(1):42-50
- 171.** Sarı R, Bayraktar M, Aydoğdu İ, Şavlı H, Sevinç A, Bayraktar N. Turgut Özal Tıp Merkezi Erişkin Hematoloji Kliniğindeki Febril Nötropenik Ataklarda Saptanan İnfeksiyonların Değerlendirilmesi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 7(1):2000. 30.
- 172.** Sacar S, Hacıoğlu SK, Keskin A, Turgut H. Evaluation of febrile neutropenic attacks in a tertiary care medical center in Turkey. *J Infect Developing Countries* 2008; 2(5): 359-363.
- 173.** Yılmaz S, Oren H, Demircioğlu F, Irken G. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with BFM protocols. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Apr-May;25(3):195-204.
- 174.** Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003 Jun;111(12):1805-12.
- 175.** Kutluk MT, Yeşilipek A. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008,( Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) and Turkish Pediatric Hematology Society(TPHD)). *Journal of clinical oncology.* 2013 ASCO Meeting abstracts vol 31, no:15,2013:10067,2013.

- 176.** Soysal D. Maliyn Tümör Tanısı Alan Hastaların Epidemiyolojik zelliklerinin ve Sağkalımlarının Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Bağkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Adana, 2016.
- 177.** Çelebi H, Turgut M, Yücel İ. Akut Lösemili Hastalarda Febril Ntropeni Ataklarının Klinik ve Mikrobiyolojik zellikleri. O.M.. Tıp Dergisi. 20(4): 167–171, 2003.
- 178.** Kurtin S. Myeloid toxicity of cancer treatment. J Adv Pract Oncol. 2012 Jul;3(4):209-24. Review.
- 179.** Genova C, Rijavec E, Grossi F. Hematopoietic growth factors in lung cancer. Curr Opin Oncol. 2016 Mar;28(2):135-44.
- 180.** Moon JM, Chun BJ. Predicting the complicated neutropenic fever in the emergency department. Emerg Med J. 2009 Nov;26(11):802-6.
- 181.** Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. Hematol Oncol. 2013 Dec;31(4):189-96.
- 182.** Kandemir , şahin E, Tiftk N, Kaya A. Febril Ntropenik Kanser Hastalarında Gözlenen İnfeksiyonlar ve Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. ANKEM Derg 2006;20(2):98-102.
- 183.** Pehlivan M, Demirkan F, zsan H, Uğur Y, ndar B. Sitotoksik Tedavi veya Kemik İliği Tutulumuna Bağlı Gelişen 148 Febril Ntropeni Epizodu. Klimik Dergisi. Deri 12, sayı:3, 1999, s:93-96.
- 184.** Kanafani ZA, Dakdouki GK, El-Chammas KI, Eid S, Araj GF, Kanj SS. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care center in Lebanon: a view of the past decade. Int J Infect Dis. 2007 Sep;11(5):450-3.



- 185.** Bozza FA, Bozza PT, Castro Faria Neto HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 100(Suppl. D): 217-221, 2005.
- 186.** K Bell, M Wattie, K Byth, R Silvestrini, P Clark, ER Stachowski, EM Benson Procalcitonin: A marker of bacteraemia in SIRS anaesthesia and intensive care volume 31 issue 6;2003
- 187.** Limper M, de Kruif MD, 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 Jun;60(6):409-16.
- 188.** Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. BMC Med. 2012 Jan 18;10:6.
- 189.** Mimaroglu E. Nötropenik Ateşli Çocuklarda Serum C-reaktif Protein, Prokalsitonin, Anjiopoetin-1, Anjiopoetin-2 ve Lipopolisakkarit Bağlayıcı Protein Düzeylerinin Tanısal ve Prognostik Önemi. Uzmanlık tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,2016
- 190.** Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. Infection. 2008 Oct;36(5):396-407
- 191.** Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. J Pediatr. 1988 Oct;113(4):641-6.
- 192.** Riikonen P, Saarinen UM, Teppo AM, Metsärinne K, Fyhrquist F, Jalanko H. Cytokine and acute-phase reactant levels in serum of children with cancer admitted for fever and neutropenia. J Infect Dis. 1992 Aug;166(2):432-6.

- 193.** Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Marklein G, Schroeder S, Stuber F. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Jul;23(7):539-44.
- 194.** Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.