





Araştırma Makalesi | Research Article

LÖSEMİ DIŞI ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF FEBRILE NEUTROPENIA ATTACKS IN PATIENTS WITH NON-LEUKEMIA CHILDHOOD CANCER

 Kübra Uçak¹,  Mehmet Azizoglu²,  Uğur Demirsoy²,  Funda Çorapcıoğlu³

¹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye. ³Acıbadem Maslak Hastanesi, Çocuk Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye.



Öz

Amaç: Çocukluk çağı solid tümörlerinde febril nötropeni ataklarının klinik seyir ve özelliklerini değerlendirerek uygun bir takip ve tedavi yaklaşımı oluşturmaktır.

Yöntem: Çalışmamızda, Kasım 2019- Nisan 2020 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen lösemi dışı çocukluk çağı kanseri tanılı 18 yaş altı 30 hastanın 60 febril nötropeni atağı, tedavileri, tedavi yanıtları ve ailelerin sosyo-ekonomik düzeyleri incelendi.

Bulgular: En sık tanılar; nöroblastom (%31,7), Wilms tümörü (%16,7) ve non-Hodgkin lenfoma (%18,3) idi. Ataklar sırasında alınan kültürlerin 15'inde (%25) üreme saptandı. On atakta (%16,6) bakteriyemi mevcuttu. Febril atakların %76,7'sinin (46 atak) kemoterapi uygulamasından sonraki ilk 7 gün içinde meydana geldiği saptandı. En fazla atak görülen günler, kemoterapi uygulamasından sonraki 5. ve 6. (%33,4) günlerdi. Başvuru sırasında ateşi daha yüksek olan ve beyaz küre sayısı düşük hastaların ilerleyen süreçte tedavilerinde değişiklik yapılma ihtiyacının diğer hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı. Üç hasta (%5) atak sırasında kaybedildi. Aylık geliri 4000 TL üzerinde ve eğitim düzeyi daha düşük olan ailelerin, hastaneye ulaşma sürelerinin anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü.

Sonuç: Febril nötropeni atakları sırasında ailelerin sosyo-kültürel ve ekonomi düzeyleri, iyileşme sürecini doğrudan etkileyebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, ampirik tedavi, kemoterapi, çocuk onkoloji

ABSTRACT

Objective: To establish an appropriate follow-up and treatment approach by evaluating the clinical course and characteristics of febrile neutropenia attacks in childhood solid tumors.

Methods: In our study; 60 febrile neutropenia attacks, treatments they received, treatment responses and socio-economic levels of families under the age of eighteen years of 30 patients diagnosed with non-leukemia childhood cancer between November 2019 and April 2020 were examined.

Results: The most common diagnoses were neuroblastoma (31.7%), Wilms tumor (16.7%) and non-Hodgkin lymphoma (18.3%). Bacteremia was present in 10 attacks (16.6%). It was found that 76.7% (46 attacks) of febrile attacks occurred within the first 7 days after chemotherapy cure. Most attacks occurred on the 5th and 6th days (33.4%). It was found that patients with higher fever temperatures and low white blood cell counts during the hospital admission had a higher need to make changes in their treatment in the future. Three patients (5%) died during febrile neutropenia attacks. It was determined that the families who have monthly income over 4000 TL and lower education level have a significantly shorter reaching time to hospital than other families.

Conclusion: During episodes of febrile neutropenia, the socio-cultural and economic levels of families can directly affect the recovery process.

Keywords: Febrile neutropenia, empirical therapy, chemotherapy, pediatric oncology

*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Mehmet Azizoglu, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (530) 467 79 01 e-posta/e-mail: drazizoglu@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 09.02.2021

Kabul/Accepted: 29.04.2021

Online Yayın/Published Online: 30.06.2021



Giriş

Febril nötropeni özellikle kanser tedavisi alan, bağışıklığı baskılanmış hastalarda sık karşılaşılan, acil tanı ve tedavi gerektiren, erken önlemler alınmadığında ise ölümlerle sonuçlanabilen klinik bir tablodur.¹ Hematopoetik kök hücre nakli yapılmış ya da kanser tanısı konulup tedavi alan çocuklarda, neredeyse her 3 nötropenik dönemin 1'inde ateş görülmektedir.²

Hem hematoloji-onkoloji alanının hem de enfeksiyon hastalıklarının en ciddi acillerinden olan febril nötropeni oldukça yüksek mortaliteye sahiptir³. Hematolojik malignitelerde %11, solid tümörlerde %5'e kadar ulaşan mortalite oranları vardır⁴. Febril nötropeniye ait bir diğer önemli özellik ise, nötropenik hastalarda inflamatuvar yanıt elde edilememesinden dolayı ciddi enfeksiyonların hafif belirtilerle ortaya çıkabilmesidir. Bazı hastalarda enfeksiyonun tek bulgusu ateş olabilir. Nötropenik hastalarda enfeksiyon hızla ilerleyerek hipotansiyon ve hayatı tehdit eden diğer komplikasyonlara yol açabilir. Bu da febril nötropeniye erken müdahalenin mortaliteyi doğrudan etkilediğini göstermektedir.^{5,6}

Çalışmamızda Kasım 2019 – Nisan 2020 tarihleri arasında lösemi dışı çocukluk çağı kanseri tanısıyla takip edilmekte olan hastaların febril nötropeni ataklarını ileriye yönelik incelemeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışmamız süresince 18 yaş altı solid tümörü olan ve kliniğimizde yatarak tedavi alan çocuk hastaların Kasım 2019-Nisan 2020 tarihleri arasındaki toplam 60 febril nötropeni atağı ileriye yönelik incelenmiştir.

Çalışma hastaları grubu, yaşları 0-18 yaş arasında olan, lösemi dışı çocukluk çağı kanser tanısı almış ve tedavilerini merkezimizde devam ettiren hastalar arasından seçilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilme ve edilmemeleri bazı kriterler ile belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri

Dahil edilme kriterleri:
1. Aksiller ölçümü tek ölçümde 38,2°C veya 1 saatlik tekrarlayan ölçümlerde 38°C ve üzerinde ateş bulgusunun olması.
2. Mutlak nötrofil sayısı başvuru anında <500/mm ³ olan ya da 48 saat içerisinde <500/mm ³ olması beklenen hastalar.
Dahil edilmeme kriterleri:
1. Ateşi > 38,2°C veya 1 saat içinde art arda ölçümlerde > 38°C olup başvuru anında veya 48 saat içinde MNS <500/mm ³ olma kriterini karşılamayanlar çalışma dışı bırakıldı.
2. Mutlak nötrofil sayısı <500 /mm ³ veya 48 saat içinde <500 /mm ³ olması beklenmekle beraber aksiller ateşi 38°C veya 1 saatlik tekrarlayan ölçümlerde 37,5°C ateş kriterini karşılamayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Hastaların değerlendirilmesi, takibi ve verilerinin toplanması

Çalışmaya dâhil edilen hastaların febril nötropeni atakları onkolojik acil olduğundan yürütücü doktor tarafından öyküsü alınıp, fizik muayenesi yapıp kan tetkikleri alındı. Kültür sonuçları ya da laboratuvar sonuçlarının tamamı beklenmeden hızlıca ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Ek bulgusu olmayan, yaşamsal parametreleri (kalp hızı, solunum hızı, bilinç durumu) stabil durumdaki hastalara ampirik monoterapi olarak sefepim (3x50 mg/kg/doz) başlandı. Genel durumu stabil olmayan hastalarda ampirik kombine antibiyotik tedavisi sefepim + flukonazol, sefepim + klaritromisin ya da glikopeptid antibiyotik tedavisi eklenmesi şeklinde modifiye edildi.

Hastaların öyküleri alındıktan sonra fizik muayenesi yapıldı. Gerekli tetkiklerin sonuçları alınıp ampirik tedavileri başlandıktan sonra çalışmaya dahil edilen hastaların bilgileri hasta ve yakınlarından alınarak yürütücü doktor tarafından oluşturulan veri toplama formuna kaydedildi. Veri toplama formuna, hastanın adı, soyadı, tanısı, atak tarihi, hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık evresi, hastalığın durumu (aktif, relaps ya da remisyon), kemik iliği tutulumunun olup olmadığı, radyoterapi alıp almadığı, hangi tip kemoterapi aldığı, kemoterapiyi hangi evrede iken aldığı, son kemoterapiden sonra geçen süre ve varsa kateterinin olup olmadığı işlendi.

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

Fizik inceleme bulguları başlığı altında ateş, nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, solunum sayıları işlendi. Enfeksiyon odakları, biyokimyasal parametreler, hemogram sonuçları ayrıntılı bir şekilde kayıt altına alındı. Kültürleri ve yapılmışsa görüntüleme sonuçları takip edilip veri toplama formuna işlendi.

Hastalar günlük ziyaretlerde yürütücü doktor tarafından ziyaret edildi. Hastaların öyküsü alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların vital bulgularındaki değişiklikler, biyokimyasal tetkik ve kültür sonuçları, varsa eritrosit ve trombosit süspansiyonu nakil ihtiyaçları ve antibiyotik değişiklikleri takip formuna düzenli olarak işlendi. Hastaların ateşinin yüksek olduğu günlerin sayısı, nötropeniden çıkış süreleri ve hastanede yatış süreleri kayıt altına alındı.

Tetkiklerin alınması ve işlenmesi

Febril nötropeni tanısı konulan hastaların tam kan sayımı, biyokimya ve tam idrar analizleri otomatize sistemler ile işlenip sonuçlandırıldı. Kültür örneklerinde, yaşı küçük ya da genel durumu düşkün hastalardan alınan örnekler pediatrik kan kültür şişeleriyle, genel durumu iyi ve vücut ağırlığı uygun hastalarımızdan alınan örnekler ise yetişkin otomatize kan kültür şişeleriyle alındı. Örnek alınmadan önce hastaların cildi antiseptik solüsyonlarla silindi. Önce %10'luk polivinilprolidon-iyot kompleksi ile silinip ardından alkollü durulama yapıldıktan sonra steril bir şekilde örnekler alındı. Kateteri olan hastalardan ise

kateterden ve eş zamanlı olarak periferik venden kan kültürü alındı. Aerob ve anaerob kan kültürü için 3-5 cc kan alınarak Bactec kan kültür şişelerine ekim yapıldı. Kateterin çıkarılması gerektiği durumlarda ise perifer damardan eş zamanlı kan örneği alındı, ayrıca kateter ucu da kültür ekimi için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Mikrobiyoloji çalışmalarında kan kültürü için laboratuvara gönderilen örnekler 5-7 gün otomatize kan kültürü sisteminde inkübe edildi. Pozitif sinyal veren şişelerden alınan örnekler için gram boyama raporuna göre gram pozitif kok, gram pozitif basil, gram negatif kok, gram negatif basil ayrımı yapıldı. Kültür için koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve eozin metilen blue (EMB) agara ekim yapıldı, 15 ve üstü sayıdaki koloniler anlamlı olarak kabul edildi. Otomatize sistemlerle identifikasyon ve antibiyogram yapıldı.

Çocuk hastalarımızda orta akım idrar örneği verebilenlerde perine bölgesi temizlendikten sonra steril idrar kabına tam idrar tahlili ve idrar kültürü alındı. Örnek veremeyen küçük çocuklarda ya da 1 yaş altı çocuklarda kateter ile steril bir şekilde idrar örneği alındı. İdrar örnekleri önce tam idrar tahlili şeklinde otomatize sistemlerle analiz edildi. Mikrobiyolojik inceleme için gram boyama ve kültür yapıldı.

Hastalardan gerekli durumlarda mikrobiyolojik inceleme için Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve diğer vücut sıvısı (plevral sıvı, periton sıvısı gibi) örnekleri steril bir şekilde alınıp laboratuvara gönderildi. Örneklerin hücre sayımı ve gram boyama için mikroskopik incelemesi yapıldı. Örnekler kan kültürüne benzer şekilde otomatize kan kültürü şişelerine ekim yapıldı. Ayrıca üçlü katı besiyerine ve gerekli olduğu durumlarda anaerobik kültüre de ekim yapıldı. Gerekli durumlarda BOS viral paneli istendi. Yarası olan hastalardan yine uygun koşullarda yara örneği alınıp gram boyama ve kültür için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Gram boyama yapılarak sonuçlar, lökosit ve bakteri varlığı açısından değerlendirildi. Ekimleri yapıldı ve otomatize sistemlerle değerlendirildi.

Araştırma verilerinin düzenlenmesi ve istatistiksel analiz

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

Bulgular

Febril nötropeni atağı incelenen toplam hasta sayısı 30 (16 (%53,3) kız, 14 (%46,7) erkek) idi. Hastaların yaşları en küçüğü 16 ay, en büyüğü 208 ay iken, ortalama yaş 69 ay ($\pm 55,57$) medyan yaş 45 aydı. Febril nötropeni ataklarındaki en sık onkolojik tanılar; nöroblastom (%31,7), non-Hodgkin lenfoma (%21,7), Wilms tümörü (%16,7) ve osteosarkom (%6,7) idi (Tablo 2).

Tablo 2. Ataklarda saptanan tanıların sayısı ve yüzde dağılımı

	Atak Sayısı (n)	Yüzde (%)
Nöroblastom	19	31,7
Non-Hodgkin lenfoma	13	21,7
Wilms tümörü	10	16,7
Osteosarkom	4	6,7
Santral sinir sistemi tümörleri	3	5
Ewing sarkom	3	5
Rabdomyosarkom	3	5
Germ hücreli tümör	3	5
Adrenokortikal tümör	2	3,3
Toplam	60	100,0

Ataklar sırasında kanser hastalığının durumuna baktığımızda; 44 hastanın (%73,3) hastalığın aktif döneminde olduğu, 12'sinin remisyona girdiği ve hala kemoterapi aldığı (%20) ve 4'ünün (%6,7) de nüks döneminde olduğu saptandı. Hastaların 18'inde (%30) kansere bağlı kemik iliği tutulumu vardı.

Hastaların atak başlangıcında ölçülen ateşleri en düşük 38 °C en yüksek 39,1 °C idi. Ortanca ateş değeri 38,2 °C idi. Atak geçiren hastaların hastanede yatış süreleri en az 2, en çok 22 gün ve ortalama 6 gün olarak saptandı.

Beyaz küre sayıları en düşük 0/mm³, en yüksek 5300/mm³ ortalama 500/mm³, ortanca 841/mm³ idi. Nötrofil sayıları da en düşük 0/mm³, en yüksek 1500/mm³, ortalama 97/mm³, ortanca değeri 97/mm³ idi. Trombosit sayıları en düşük 4000/mm³, en yüksek 439000/mm³, ortalama 64500/mm³, ortanca değeri 64500/mm³ idi.

Altmış febril atağın 15'inde (%25) alınan kültür örneklerinde üreme saptandı (Tablo 3 ve 4). Bu atakların 5'inde (%8,3) birden fazla üreme tespit edildi, 10'unda (%16,6) ise bakteriyemi saptandı. Yedi atakta sadece idrar kültüründe üreme saptanırken, 5 atakta sadece kan kültüründe üreme, 3 atakta hem idrar hem de kan kültüründe, bir atakta da kan ve kateter kültüründe üreme saptandı. Kan kültürü üremelerinde gram pozitif bakteri üremesi %80 oranında tespit edilirken, %20 oranında gram negatif üreme saptandı. İdrar kültürlerinde ise %80 oranında gram negatif, %10 oranında gram pozitif %10 oranında da maya üremesi tespit edildi. Kateter kültüründe sadece 1 üreme (eş zamanlı perifer kan kültüründe de üreyen gram pozitif staph haemolyticus) tespit edildi.

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

Ailelerin aylık gelirleri incelendiğinde 2000-4000 TL (Türk Lirası) arasında 22 hasta (%36,7), 4000-6000 TL arasında 21 hasta (%35), 6000 TL ve üstü 10 (%30) hasta bulunduğu saptandı. Yedisinin (%11,7) aylık geliri aileler tarafından bilinmeyen ya da belirsiz olarak raporlandı. Anne eğitim düzeyleri incelendiğinde 23'ünün (%38,3) ilkokul, 26'sının (%43,3) lise, 11'inin (%18,3) üniversite mezunu olduğunu saptadık. Babaların ise 23'ünün (%38,3) ilkokul, 34'ünün (%56,7) lise, 3'ünün (%5) üniversite mezunu olduğunu saptadık.

Hastaların 46'sının (%76,7) febril nötropeni atağı ev ortamında meydana gelmişti. On dört (%23,3) atak ise hastane ortamında tespit edilip çalışmaya dâhil edildi. Febril atakların %76,7'sinin (46 atak) kemoterapi uygulamasından sonraki ilk 7 gün içinde meydana geldiği saptandı. En fazla atak görülen günler, kemoterapi uygulamasından sonraki 5. (%16,7), 6. (%16,7), 3. (%11,7) ve 7. (%10,0) günlerdi.

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

Başvuru sırasında ateşi daha yüksek olan ve beyaz küre sayısı düşük hastaların ilerleyen süreçte tedavilerinde değişiklik yapma ihtiyacının diğer hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla; p=0,01 ve p=0,001) (Tablo 6). Başvuru sırasındaki hemoglobin değeri, nötrofil sayısı ve trombosit sayısı ile tedavi modifikasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla; p=0,136, p=0,148 ve p=0,358).

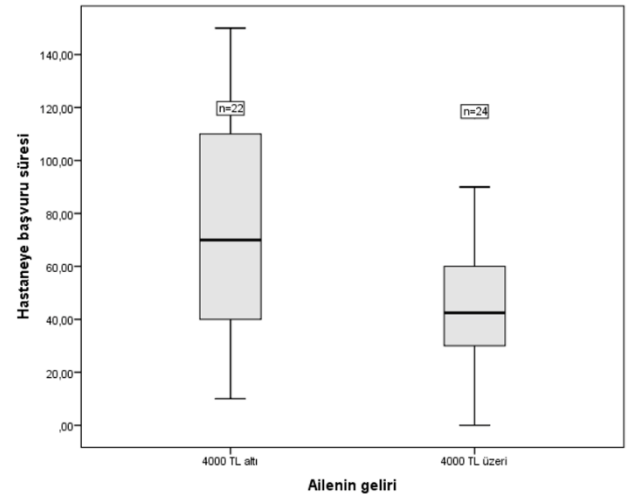
Hastaların başvuru sırasındaki hemoglobin değerleri çocukluk yaş gruplarına göre hafif, orta, ağır anemi değerlerine göre gruplandırıldı. Anemi sınıfına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre karşılaştırıldı (Tablo 7). İstatistik analizde, hemoglobin düzeyi normal veya hafif anemisi bulunan olan hastalarda hastanede yatış süresinin diğer hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p<0,05). Bunun yanında, anemi durumu ile nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla; p=0,407 ve p=0,153).

Çalışma grubundan elde edilen nötrofil ve trombosit değerleri çeyrekliklere (quartile) göre ayrılıp, 1. çeyreklikte yer alan değerler düşük, çeyrekler açıklığında (Inter quartile range- IQR) yer alan değerler orta, 4. çeyreklikte yer alan değerler yüksek olarak belirtildi. Hastaların başvuru sırasındaki trombosit sayısına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde, gruba ait ölçümlerin 75 persentil

değeri olan 135.000/mm³ değerine göre karşılaştırıldığında, trombosit sayısı yüksek hastaların ateşinin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p<0,05). Bunun yanında, trombosit sayısı ile hastanede yatış süresi ve nötropeniden çıkış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla; p=0,357 ve p=0,890).

Hastaların başvuru sırasındaki nötrofil sayısına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre karşılaştırılıp ve nötrofil sayısı ile hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla; p=0,962, p=0,367 ve p=0,768).

Evde febril nötropeni atağı geçiren hastalar göz önünde bulundurulduğunda; geliri 4000 TL altında olan ailelerin ortalama hastaneye başvuru süresi 71,77±42,58 dakika, geliri 4000 TL ve üzerinde olan ailelerin ortalama hastaneye başvuru süresi ise 44,58±23,68 dakika olduğu saptandı. İstatistiksel analizde, gelir 4000 TL altında olan ailelerin hastaneye başvuru sürelerinin diğer ailelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p<0,05) (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların aile gelirlerine göre hastaneye başvurma sürelerinin karşılaştırılması (n=46, Student t testi, p=0,01)

Evde febril atak geçiren hastalar göz önünde bulundurulduğunda; lise ve üzeri eğitim almış olan annelerin hastaneye ulaşma sürelerinin, eğitim düzeyleri daha düşük olan annelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p<0,01). Febril nötropeni atağı evde başlayan hastaların evde ateşi tespit edilip hastaneye başvuruya kadar geçen sürenin ortalaması 58,89 (±35,30) dakika, ortanca değeri 60 dakika olarak saptandı. Hastaneye varış süresi ile hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi, ateşin kontrol edilmesine kadar geçen süre arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla; p=0,772, p=0,155, p=0,650) (Tablo 8).

Tablo 3. Ataklarda kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar sayı ve oranları

Kan kültüründe üreyenler	Kan kültürleri içindeki oranları	Kateter kültüründe de üreyen	Üreme sayısı (n=10)
Staf. hominis	%20	-	2
Staf. aureus	%10	-	1
Staf. epidermidis	%10	-	1
Staf. capitis	%20	-	2
Staf. haemolyticus	%10	Staf. haemolyticus	1
Strep. mitis	%10	-	1
Acinetobacter b.	%10	-	1
Pantoea	%10	-	1

Tablo 4. FN ataklarında idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar sayı ve oranları

İdrar kültürü	İdrar kültürleri içindeki oranları	Tüm üremeler içindeki oran	Üreme sayısı (n=10)
E. coli	%40	%19	4
K. pneumonia	%20	%9,6	2
P. auriginosa	%20	%9,6	2
E. faecium	%10	%4,8	1
Candida galabrata	%10	%4,8	1

Tablo 5. Hastaların başvurudaki ateş düzeylerine göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması

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

*Mann-Whitney U testi

Tablo 6. Hastaların başvuru sırasındaki klinik ve laboratuvar bulgularının tedavi modifikasyonu yapılması durumuna göre karşılaştırılması

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

*Mann-Whitney U testi

Tablo 7. Hastaların başvurudaki anemi durumlarına göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması

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

*Mann-Whitney U testi

Tablo 8. Hastaneye başvuru süresine göre hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrol edilmesine kadar geçen sürenin karşılaştırılması

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

*Mann-Whitney U testi

Tartışma

Hematolojik veya solid malignitesi bulunan çocuklar, hastalığın kendisinden ve uygulanan yoğun kemoterapiden kaynaklanan bozulmuş bağışıklık sistemi nedeniyle virüs, bakteri ve mantar enfeksiyonlarına maruz kalmaktadır. Ateş ve nötropeni ile başvuran kanser hastalarında enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Ayrıca kanser için kemoterapi alan çocukların yaklaşık yarısında en az bir febril nötropeni atağı geliştiği belirtilmektedir.⁷ Febril nötropeni saptanan hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin ilk 1-2 saat içinde başlanmasının mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmaların büyük kısmında; febril nötropeni atağı evde başlayan hastaların hastaneye başvuru sürelerinin nadiren değerlendirildiği saptanmıştır.⁸

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

Nöroblastom, Ewing sarkomu, wilms tümörü, osteosarkom ve malign beyin tümörleri gibi solid tümörler için uygulanan yoğun tedavi rejimleri, artmış febril nötropeni riski ile ilişkili durumlar olarak gösterilmektedir.⁹ Çalışmamıza alınan hastalarda en sık rastlanan malignitelerin sırasıyla; nöroblastom (%31,7), non-Hodgkin lenfoma (%21,7) ve osteosarkom (%6,7) olduğu görülmüştür.

Son çalışmalar febril nötropenisi bulunan bakteriyemik çocuklardaki mikroorganizma spektrumunun gram negatiften gram pozitive doğru değiştiğini göstermektedir. Gram pozitif bakteriyemi açısından risk faktörlerini inceleyen çalışmalarda, yüksek doz kemoterapi nedenli gelişen mukozit, uzun süreli kataterler ve antibiyotik profilaksisi en önemli nedenler olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca febril nötropeni bulunan hastalarda gram negatif bakteri enfeksiyonlarının daha kötü tedavi sonuçları ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.¹⁰⁻¹² Bizim çalışmamızda da kan kültüründe saptanan etkenler büyük oranda (%80) gram pozitif bakterilerdi.

Castagnola ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %46 gram pozitif, %41 gram negatif bakteri izole etmişlerdir.² Paul ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, gram pozitif bakteriler %63, gram negatif bakteriler ise %31 oranında bulunmuştur.¹⁰ Baysallar ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme çalışmasında ise üremelerin %69'unda gram pozitif bakteriler, %31 inde gram negatifler saptanmıştır.¹² Bununla birlikte, gram negatif bakterilerin daha fazla saptandığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Lai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da febril nötropeni ataklarının %71 inde gram pozitif bakteriler, %29 unda gram negatif bakteriler saptanmıştır.¹³

Çalışmamızda, 60 febril atağın 15'inde (%25) üreme saptanmıştır. Bu atakların 5'inde (%8,3) birden fazla üreme tespit edilmiştir. Kültür numunelerinin 10 (%6,6) tanesi ise bakteriyemi olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda kan kültürlerinde %80 oranında gram pozitif, %20 oranında gram negatif bakteri üremesi mevcuttu. İdrar kültürlerinde ise; %80 oranında gram

negatif etkenler, %10 oranında gram pozitif etkenler, %10 oranında da maya üremesi tespit ettik.

Ampirik antibiyotik kullanımına ilişkin 2004 yılında yayımlanan Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda, başlangıçta tek ilaçla (monoterapi) ampirik antibiyotik uygulaması için tek başına seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem gibi antipsödomonal etkili bir beta-laktam veya sefaperazon - sulbactam veya piperasilin-tazobactam kullanılabilirliği belirtilmektedir.^{14,15}

Yapılan çalışmalarda, tekli antibiyotik tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Çalışmamızın yürütüldüğü sağlık kuruluşunda, başlangıç antibiyotik tedavisi için sefepim monoterapisi kullanılmaktadır. Sefepim başlanan hastalarda, tedavi başarısının diğer uygulamalar ile benzer olduğu, ayrıca kullanılan ek ilaçların maliyetinin, hastanede kalış süresi ve hastane başvurusu sayısının, hematopoetik growth faktör, kan ürünleri transfüzyonları ve nutrisyonel destek tedavileri gibi uygulamaların maliyetinin daha az olduğu gösterilmiştir. Kebudi ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları çalışmalarında; solid tümörlü çocuklardaki 63 febril nötropeni atağı incelenmiş, ampirik başlanan sefepim ile seftazidim monoterapilerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır.^{17,18} Başlangıç ampirik tedavide sefepim tedavi oranı %62,5 iken, başlangıç ampirik tedavi olarak seftazidim seçiminde tedavi başarı oranı %61,3 olarak bulunmuş (p>0,05). Aynı zamanda her iki grupta da ciddi bir yan etki tespit edilmemiştir. Solid tümörlü hastaların febril nötropeni ataklarında sefepimin seftazidim kadar etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

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

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

Kanser tedavisi sırasında gelişen febril nötropeni ataklarında antibiyotik tedavisine başlama süresi ile klinik verilerin ilişkisinin incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Rosa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, febril nötropeni başlangıcından 28 gün sonrasına kadar olan ölümler incelenmiş, antibiyotik başlanma süresi 31 ile 60 dakika arasında olan kişilerde antibiyotik başlanma zaman 30 dakikadan daha az olanlara oranla daha yüksek ölüm meydana geldiği saptanmıştır. Antibiyotik başlama zamanı 30 dakika altında olanların febril nötropeni başlangıcından 28 gün içindeki dönemde mortalite oranları %3 iken, antibiyotik başlangıç süresi 31 ile 60 dakika arasında olanlarda bu oran %18,1 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca elde edilen bir

diğer önemli veri de antibiyotik başlanma zamanında her 1 saatlik gecikmenin ölüm riskinde %18 artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Daniel ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada da benzer şekilde antibiyotik başlanmasındaki gecikme ile mortalite artışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Antibiyotik başlama süresi 0 ile 2 saat arasında olan grubun 30 gün içindeki ölüm oranlarının diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır.¹⁹

2019 yılında yayımlanan ve 13 gözlemsel çalışmanın incelendiği sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında, seçim yanlılığı ve karıştırıcı faktörlerin sonuçlar üzerinde güçlü etkilerinin bulunduğu ve elde edilen sonuçların tutarsız olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, antibiyotik başlanmasına kadar geçen sürenin uzamasının, ilerleyen süreçte artmış yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.²⁰

Literatür taramasında, evden hastaneye varılmasına kadar geçen sürenin tedavi süreci ile ilişkisini inceleyen iki kohort çalışması saptanmıştır. Bu çalışmaların ilki 2008-2011 yılları arasında El Salvador'da yürütülmüş, hastaneye başvuru süresi ile sepsis ve enfeksiyona bağlı ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.²¹ Bunun yanında, hastane ortamında meydana gelen gecikmenin artmış sepsis riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İkinci çalışma 2013 yılında Hindistan'da yürütülmüş, çalışma sonucunda hastaneye başvuru süresi ile ölüm/taburcu olma arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.²² Çalışmamızda da hastaneye başvuru süresi, tedavi süreci ve tedavi sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Mevcut çalışmalarda evden hastaneye ulaşma sırasındaki gecikme ile tedavi sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmadığı görülmektedir. Ancak hastane ortamındaki gecikmenin tedavi sonucu ile ilişkili olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir.²³

Hastane başvuruları, sağlığın kültürel değeri, ebeveynlerin eğitim durumu, ekonomik durum, hastaneye uzaklık ve sağlık hizmeti sunumu gibi faktörler ile yakından ilişkilidir. Dolayısıyla, febril nötropeni hastalarının hastaneye başvurma sürelerinin de bu faktörlerden etkilenmesi beklenmektedir. Febril nötropeni hastaları ile yapılmış çalışmalarda, ebeveynlerin okuryazar olmaması, düşük gelir düzeyi ve hastaneye uzak bölgede yaşama gibi faktörlerin hastaneye başvurmadaki gecikme ile yakından ilişkili olduğu saptanmıştır.^{22,23} Ayrıca evde antipiretik kullanarak ateşi düşürmeye çalışma, durumun ağırlığını kavrayamama ve ebeveynlerin bu konuda bilinçsiz olması gibi durumlar da saptanmış diğer faktörlerdir. Yoğun kemoterapi fazında hastaneye başvuru süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, düşük gelirli ailelerin hastaneye başvuru sürelerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmış olup bu sonuç diğer çalışmalar ile uyumludur. Ancak çalışmamızın diğer bir bulgusu da eğitim düzeyi daha yüksek annelerin hastaneye daha geç başvurmalarıdır. Ailelerin ateşi evde düşürmeye çalışmaları bu durumun nedeni olabilir. Bu durum ailelerin kemoterapi sürecinde febril nötropeni konusunda yeterince bilgilendirilmemiş olabilecekleri düşündürmektedir.

Çalışmamızda, febril nötropeni atağı geçiren hastaların dörtte üçünden fazlasının kemoterapi sonrası ilk 7 günde başvurdukları saptanmıştır. Kemoterapiden sonra geçen ortalama sürenin 7,32 ($\pm 7,22$) gün, ortanca sürenin 5,5 (1-43) gün olduğu görülmüştür. Kemoterapiden sonra geçen sürenin 7 gün ve altında olmasının artmış bakteriyel sepsis riski ve uzamış hastanede yatış ile ilişkili olduğu belirtilmektedir⁷. Das ve arkadaşları kemoterapiden sonraki ilk 7 gün içinde gelişen febril nötropeni ataklarının ve üst solunum yolu dışındaki enfeksiyon odaklarının artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.²⁴ Ancak çalışmamızda kemoterapiden sonra geçen süre ile hastanede kalış süresi, nötropeniden çıkış süresi ve ateşin kontrolüne kadar geçen süre ile ilişki saptanmamıştır.

Müller ve arkadaşları, üst solunum yolu enfeksiyonu ve akut otitis medianın daha kısa hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.²⁵ Çalışmamızda, üst solunum yolu enfeksiyonu mevcut hastalarda hastanede yatış süresinin ortanca 7,0 (4-18) gün, diğer hastalarda ise 6,0 (0-22) gün olduğu görülmüş, her iki hasta grubu arasında hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Trombositopeni varlığının, kemik iliği baskılanması ve sepsiste artan tüketim için bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir. Farklı çalışmalarda, trombositopeni varlığının bakteri kültüründe üreme ile ilişkili olduğu saptanmıştır.²⁶ Badiei ve arkadaşları, trombosit sayısı $<20000/\text{mm}^3$ ile yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir.²⁷ Çalışmamızda, trombosit sayısı düşük/orta hastalarda ateşin kontrolüne kadar geçen ortalama süre 2 gün iken diğer hastalar için bu süre 1 gün olarak saptanmıştır. Trombosit düzeyi ile hastanede yatış süresi ve nötropeniden çıkış süresi arasında anlamlı ilişki gözlemlenmemiştir. Benzer ilişki nötrofil sayısı için de saptanmıştır.

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

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

Çalışmamız ile; kültürlerde üreme oranları, en son aldığı kemoterapi kürleri ile nötropenin ortaya çıkması arasında geçen süre, nötropenin düzelleme süresi, eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyaçları, hastanede yatış süreleri, morbidite ve mortaliteleri, ailelerin demografik özellikleri, hastaneye ulaşma süreleri, kullanılan ampirik antibiyotik protokollerinin etkinliğini inceleyerek bilgilerimizi güncellemeyi amaçladık.

Etik Standartlara Uygunluk

Çalışmamızla ilgili etik kurulu onayı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2019/315 onay numarası ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkısı

KU, UD, FÇ: Fikir; KU, UD, MA, FÇ: Tasarım; FÇ, MA: Denetleme; KU, UD: Literatür taraması; KU, UD Veri toplama; KU, MA, FÇ, UD: Yazım.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N ve ark. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu. *Flora*. 2004;9:73-105.
2. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1296-1304. doi:10.1086/522533
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93. doi:10.1093/cid/cir073
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730-751. doi:10.1086/339215
5. Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111-v118. doi:10.1093/annonc/mdw325
6. Kebudi R, Vural S, Anak S, (tüm katılan merkezler adına): Pediatrik hematoloji-onkoloji merkezlerinde febril nötropeni tanı ve tedavi uygulamaları, çalışmaları ve sonuçları raporu. İçinde: Kebudi R, Anak S, Vural S, ed. *Pediatrik hematoloji-onkoloji merkezlerinde febril nötropeni tanı ve tedavi uygulamaları, çalışmaları ve sonuçları kitabı*. İstanbul Üniversitesi, İstanbul; 2004:95-99.
7. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3415-3421. doi:10.1200/JCO.2001
8. Rosa RG, Goldani LZ. Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile neutropenia: *PLoS One*. 2014;9(10):e108969. doi:10.1371/journal.pone.0108969
9. Dayal R, Agarwal D. Fever in Children and Fever of Unknown Origin. *Indian J Pediatr*. 2016;83(1):38-43. doi:10.1007/s12098-015-1724-4
10. Paul M, Gafter -Givili A, Leibovici L, et al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *Isr Med Assoc J*. 2007;9(6):424-429.
11. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and

- metanalysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemoter.* 2006;57(2):176-189. doi:10.1093/jac/dki448
12. Baysallar M, Güçlü AÜ, Şenses Z, Kaplan K, Ataerğın S, Baştustaoğlu AC. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobial duyarlılık profili. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2007;49: 168-172.
 13. Lai Hp, Hsueh PR, Chen YC, et al. Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2003;36(3):197-202.
 14. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora Dergisi.* 2004;9(1):5-28.
 15. De Pauw BE, Donnelly JP. Infections in the immunocompromised host: General principles. In: Mandell GL, Dolin R, Bennett JE, ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5th Edition. New York: Churchill Livingstone; 2000:3079-3089.
 16. Chuang YY, Hung IJ, Yang CP, Jaing TH, Lin TY, Huang YC. Cefepime versus ceftazidime as empiric monotherapy for fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(3):203-209. doi:10.1097/00006454-200203000-00009
 17. Kebudi R, Görgün O, Ayan I, Gürler N, Akici F, Töreci K. Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors. *Med Pediatr Oncol.* 2001;36(4):434-441. doi:10.1002/mpo.1107
 18. Uygun V, Karasu GT, Ogunc D, Yesilipek A, Hazar V. Piperacillin/tazobactam versus cefepime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with neutropenia and fever: A randomized and open-label study. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(4):610-614. doi:10.1002/pbc.22100
 19. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):3799-3803. doi:10.1128/AAC.02561-14
 20. Daniels LM, Durani U, Barreto JN, et al. Impact of time to antibiotic on hospital stay, intensive care unit admission, and mortality in febrile neutropenia. *Supportive Care Cancer.* 2019;27(11):4171-4177. doi:10.1007/s00520-019-04701-8
 21. Gavidia R, Fuentes SL, Vasquez R, et al. Low socioeconomic status is associated with prolonged times to assessment and treatment, sepsis and infectious death in pediatric fever in El Salvador. *PLoS One.* 2012;7(8):e43639. doi:10.1371/journal.pone.0043639
 22. Oberoi S, Trehan A, Marwaha RK, Bansal D. Symptom to door interval in febrile neutropenia: perspective in India. *Support Care Cancer.* 2013;21(5):1321-1327. doi:10.1007/s00520-012-1668-4
 23. Koenig C, Schneider C, Morgan JE, Ammann RA, Sung L, Phillips B. Association of time to antibiotics and clinical outcomes in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer: a systematic review. *Supportive Care Cancer.* 2020;28(3):1369-1383. doi:10.1007/s00520-019-04961-4
 24. Das A, Trehan A, Bansal D. Risk Factors for Microbiologically-documented Infections, Mortality and Prolonged Hospital Stay in Children with Febrile Neutropenia. *Indian Pediatr.* 2018;55(10):859-864.
 25. Mueller EL, Walkovich KJ, Mody R, Gebremariam A, Davis MM. Hospital discharges for fever and neutropenia in pediatric cancer patients: United States, 2009. *BMCCancer.* 2015;15:388.
 26. Agyeman P, Aebi C, Hirt A et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:e114-e119. doi:10.1097/INF.0b013e318215a290
 27. Badieli Z, Khalesi M, Alami MH ve ark. Risk factors associated with lifethreatening infections in children with febrile neutropenia: A data mining approach. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(1):e9-e12. doi:10.1097/MPH.0b013e3181f6921a