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

ÇOCUK ONKOLOJİ HASTALARINDA FEBRİL NÖTROPENİ TEDAVİSİNDE GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖRÜN FARKLI DOZLARININ RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Zahide ORHAN OK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serhan KÜPELİ

ADANA-2019

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

ÇOCUK ONKOLOJİ HASTALARINDA FEBRİL NÖTROPENİ TEDAVİSİNDE GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖRÜN FARKLI DOZLARININ RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Zahide ORHAN OK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serhan KÜPELİ

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı sabırla yürüten, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, danıştığım tüm konularda her zaman yardımcı olan değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Serhan Küpeli'ye,

Tezimin tüm istatistiksel analizlerini özverili bir şekilde yapan Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Ertan Kara'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince, çok kıymetli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan başta Prof. Dr. Aysun Karabay Bayazıt olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma ve veri toplanmasında yardımları olan tüm Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı hemşire ve personellerine,

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatım boyunca sürekli yanımda olan, sevgi ve desteklerini her daim yakından hissettiğim sevgili annem Emine Orhan ve babam M. Hafit Orhan ve kız kardeşlerime,

Her zaman sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim Fesih Ok'a ve bu dönemde hayatımıza renk katan biricik oğlum Aras Emre Ok'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zahide Orhan OK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....I
İÇİNDEKİLER.....II
TABLOLAR LİSTESİ.....IV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....V
ÖZET.....VI
ABSTRACT.....VII
KISALTMALAR LİSTESİ.....VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....1
2. GENEL BİLGİLER.....3
2.1. Febril Nötropeni.....3
2.1.1. Nötropeni.....3
2.1.2. Ateş.....4
2.2. Hastaların Değerlendirilmesi ve Tanısal Yaklaşım.....4
2.2.1. Öykü ve Fizik Muayene.....4
2.2.2. Temel Laboratuvar Testleri.....5
2.2.3. Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler.....5
2.2.4. Radyolojik İncelemeler.....7
2.3. Febril Nötropeni Risk Faktörleri.....7
2.4. Febril Nötropeni ve Enfeksiyon.....9
2.5. Febril Nötropeni Tedavisi.....13
2.5.1. Düşük Riskli Febril Nötropenik Hastalarda Ampirik Antibiyoterapi.....14
2.5.2. Yüksek Riskli Febril Nötropenik Hastalarda Ampirik Antibiyoterapi.....15
2.5.2.1. Monoterapi.....15
2.5.2.2. İkili Kombinasyon Tedavisi.....15
2.5.2.3. Glikopeptidli Kombinasyonlar.....16
2.5.3 Ampirik Tedavide Modifikasyonlar.....16
2.5.4. Klinik Yanıt Durumunda Antibiyoterapi Süresi.....19
2.5.5. Ampirik Antifungal Tedavi ve Profilaksi.....19
2.6. Febril Nötropenide Destek Tedavisi.....20

2.6.1. Febril Nötropenide Donör Granülosit Transfüzyonu (DGT) 20
2.6.2. Febril Nötropenide Intravenöz Immunoglobulin (IVIG) kullanımı 21
2.7. Febril Nötropeni ve Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktörler.....22
2.7.1. Hematopoetik Büyüme Faktörleri 22
2.7.2. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktörler.....24
2.7.3. Filgrastim.....26
2.7.4. Lenograstim.....27
2.7.5. Pegfilgrastim.....27
2.7.6. Koloni Stimüle Edici Faktörün Febril Nötropenide Kullanımı 28
2.7.7. Koloni Stimüle Edici Faktörlerde Uygun Doz 30
3. GEREÇ ve YÖNTEM 32
4. BULGULAR.....36
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇLAR.....68
7. KAYNAKLAR 73
8. ÖZGEÇMİŞ 85
9. EKLER.....86
9.1. Ek 1. Etik Kurulu Raporu.....86

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 1. Absolü nötrofil sayısı sınıflaması ve enfeksiyon riski ..3
Tablo 2. Febril nötropenili hastalarda risk skorlaması (MASCC kriterleri) ..9
Tablo 3. Nötropenik hastalarda enfeksiyöz etkenler ..13
Tablo 4. Febril nötropeni epizodlarında tanı grupları ..37
Tablo 5. Febril nötropenili hastalarda klinik tanı..37
Tablo 6. Risk gruplarının karşılaştırılması ..39
Tablo 7. Farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması..40
Tablo 8. Solid tümörlü hastalarda farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması ..40
Tablo 9. Lösemili hastalarda farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması ..41
Tablo 10. Lenfomalı hastalarda farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması ..41
Tablo 11. Düşük riskli hastalarda farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması..42
Tablo 12. Yüksek riskli hastalarda farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması ..42
Tablo 13. Farklı G-CSF dozlarının destek tedavileri ile karşılaştırılması ..43
Tablo 14. Farklı G-CSF dozlarının enfeksiyon odağı, antibiyotik başlangıç şekli, antibiyotik modifikasyonu, kateter, port ile karşılaştırılması ..44
Tablo 15. Risk gruplarının enfeksiyon odağı, antibiyotik başlangıç tedavisi, antibiyotik modifikasyonu, kateter, port ile karşılaştırılması ..45
Tablo 16. Kültür sonuçlarının farklı G-CSF dozları ile karşılaştırılması..47
Tablo 17. FEN tanı anındaki tam kan sayımı sonuçları ile farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması..48
Tablo 18. FEN taburculuk zamanındaki tam kan sayımı sonuçları ile farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması ..48
Tablo 19. Absolü nötrofil sayısı (ANS) ve nötropeni süresine göre farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması..49
Tablo 20. Toplam maliyet, ilaç maliyeti, G-CSF maliyetinin farklı G-CSF dozları ile karşılaştırılması..49
Tablo 21. Solid tümörlü hastalarda toplam maliyet, ilaç maliyeti, G-CSF maliyetinin farklı G-CSF dozları ile karşılaştırılması..50
Tablo 22. Lösemili hastalarda toplam maliyet, ilaç maliyeti, G-CSF maliyetinin farklı G-CSF dozları ile karşılaştırılması..50
Tablo 23. Lenfomalı hastalarda toplam maliyet, ilaç maliyeti, G-CSF maliyetinin farklı G-CSF dozları ile karşılaştırılması ..51
Tablo 24. Multivaryans analiz testleri..52
Tablo 25. Farklı GCSF dozlarının bağımlı değişkenler arasındaki farklılıklarına ilişkin bulgular..52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 1. Hematopoetik büyüme faktörlerinin hematopoez üzerine etkisi 23
Şekil 2. Febril nötropenili hastaların cinsiyete göre dağılımı..... 36
Şekil 3. Yüksek riskli hastalarda FEN nedenleri 38
Şekil 4. Enfeksiyon odağı olanlarda enfeksiyon kaynağının nedenleri 44
Şekil 5. Antimikrobiyal tedavi ile farklı G-CSF dozlarının değerlendirilmesi..... 46

ÖZET

Çocuk Onkoloji Hastalarında Febril Nötropeni Tedavisinde Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktörün Farklı Dozlarının Retrospektif Olarak Karşılaştırılması

Amaç: Febril nötropeni (FEN) kemoterapi sonrası görülen önemli bir yan etki olup tedavide granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımının hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi, tedavi maliyeti ve antibiyotik kullanım sıklığı üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada 5 mcg/kg/g ile 10 mcg/kg/g'den verilen farklı G-CSF dozlarının tedavi başarısı üzerine etkisi değerlendirildi.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında Haziran 2017- Ekim 2018 tarihleri arasında FEN tanısıyla serviste takip edilen 76 hastaya ait toplam 140 FEN epizodu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar 5 ile 10 mcg/kg/g'den almış oldukları G-CSF tedavisine göre iki gruba ayrıldı. Hastaların klinik özellikleri, almış oldukları tedaviler [antimikrobiyal tedaviler, destek tedavileri (steroid, pentaglobulin, DGT, IVIG)], laboratuvar bulguları, mikrobiyolojik sonuçları ve maliyet analizleri (toplam maliyet, filgrastim maliyeti, ilaç maliyeti) kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda hastalara 65 epizodda (% 46,4) 5 mcg/kg/g'den, 75 epizodda (% 53,6) 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi verilmiştir. Ortalama nötropeniden çıkış süresi (p=0,685), ateşli kalınan süre (p=0,710), toplam hastanede yatış süresi (0,238), FEN epizodu dönemindeki yatış süresi (0,561), G-CSF kullanım süresi (0,531), toplam maliyet (p=0,598), ilaç maliyeti (p=0,598), filgrastim maliyeti (p=0,860), bakteriyemi sıklığı (p=0,602), antimikrobiyal tedavi ve destek tedavileri [DGT (p= 0,60), pentaglobulin (p=0,32), steroid (p=0,57)] ile farklı dozlarda G-CSF kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda febril nötropenili hastalarda 5 ile 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavilerinin maliyet, hematolojik iyileşme, bakteriyemi sıklığı ve tedavi başarısı üzerine farklı etkileri görülmemiştir. G-CSF tedavisinde doza bağlı yan etki görülme sıklığı göz önüne alındığında pediatrik hastalara FEN tedavisinde 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi verilmesinin daha uygun olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, Nötropeni, Granülosit koloni stimüle edici faktör, Doz

ABSTRACT

Retrospective Comparison of Different Doses of Granulocyte Colony Stimulating Factor in the Treatment of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients

Introduction: Febrile neutropenia (FEN) is an important side effect after chemotherapy and it is known that the use of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) has positive effects on the hospitalization time, duration of neutropenia, cost of treatment and frequency of antibiotic use. In this study, the effect of different doses of G-CSF, 5 mcg/kg/g and 10 mcg/kg/g, on the success of the treatment was evaluated.

Material and Method: In our study, 140 FEN episodes of 76 patients who were followed up with the diagnosis of FEN between June 2017- October 2018 in Cukurova University Faculty of Medicine Department of Pediatric Oncology were evaluated retrospectively. Patients were divided into two groups according to the G-CSF treatment they received from 5 and 10 mcg/kg/g dose. Clinical characteristics, treatments (antimicrobial treatments, supportive treatments (steroid, pentaglobulin, DGT, IVIG)), laboratory results, microbiological results and cost analyzes (total cost, filgrastim cost, drug cost) of patients were recorded.

Results: In our study, patients received G-CSF treatment at 5 mcg/kg/g in 65 episodes (46.4%) and 10 mcg/kg/g in 75 episodes (53.6%). There were no statistically significant difference between the patients using different doses of G-CSF in terms of mean duration of neutropenia ($p = 0.685$), duration of fever ($p = 0.710$), total hospitalization time (0.238), hospital stay during FEN episode period (0.561), duration of G-CSF use (0.531), total cost ($p = 0.598$), drug cost ($p = 0.598$), filgrastim cost ($p = 0.860$), frequency of bacteremia ($p = 0.602$), antimicrobial treatment and supportive treatments [DGT ($p = 0.60$), pentaglobulin ($p = 0.32$), steroid ($p = 0.57$)].

Conclusion: As a result, in our study, different doses of G-CSF treatments at 5 and 10 mcg/ kg/g in febrile neutropenia patients did not show different effects on cost, hematologic recovery, bacteremia frequency and treatment success. Considering the incidence of dose-related side effects in G-CSF treatment, it was considered appropriate to give 5 mcg/kg/g G-CSF for the treatment of FEN in pediatric patients.

Keywords: Chemotherapy, Neutropenia, Granulocyte colony stimulating factor, Dose

KISALTMALAR LİSTESİ

ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi
AML : Akut Myeloid Lösemi
ANS : Absolü Nötrofil Sayısı
BAL : Bronkoalveolar Lavaj
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CD34+ : Periferik Kan Progenitör Hücre
CSF : Koloni Stimüle Edici Faktör
DGT : Donör Granülosit Transfüzyonu
EBV : Epstein Barr Virüsü
Epo : Eritropoetin
FEN : Febril Nötropeni
FLT-3 ligand : Fms ile İlişkili Tirozin Kinaz 3 Ligand
G-CSF : Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
GM-CSF : Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
HL : Hodgkin Lenfoma
HRCT : Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
HSV : Herpes Simpleks Virüsü
ICE : Ifosfamide, Karboplatin, Etoposide
IDSA : Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IL : Interlökin
IV : Intravenöz
IVIG : İntravenöz İmmünoglobülin
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LP : Lomber Ponksiyon
MASCC : The Multinational Association for Supportive Care in Cancer
M-CSF : Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRSA : Metisiline Dirençli Staphylococcus Aureus

NHL **:** Non Hodgkin Lenfoma

PAAG **:** Posterior Anterior Akciğer Grafisi

PEG **:** Polietilen Glikol

RSV **:** Respiratuar Sinsityal Virüs

SC **:** Subkutan

SCF **:** Kök Hücre Faktörü

SDF-1 **:** Stromal Hücre Kaynaklı Faktör-1

SPSS **:** Statistical Package for Social Sciences

SSS **:** Santral Sinir Sistemi

TGF-ß1 **:** Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta

TİT **:** Tam İdrar Tahlili

TNF-α **:** Tümör Nekroz Faktör-alfa

TPO **:** Trombopoetin

USG **:** Ultrasonografi

VRE **:** Vankomisine Dirençli Enterokok

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Türkiye'de çocukluk çağı ölümlerinde enfeksiyonlar, kalp ölümleri ve kazalardan sonra kanserler dördüncü sırada yer almaktadır. Son yıllarda tanı, tedavi ve destekleyici bakımdaki gelişmeler sonucunda kanserli çocukların sağkalımı önemli ölçüde artmıştır ve Türkiye'de kanserli çocuklarda sağkalım oranı % 65,8'lerde seyretmektedir.[1] Ancak verilen tedavilerin yan etkileri hala önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır. Febril nötropeni (FEN) çocuklara verilen yoğun tedaviler sonucu görülen akut önemli bir yan etkidir. FEN acil tedavi gerektiren ve tedavideki gecikmenin morbidite ve mortalite ile sonuçlandığı onkolojik bir acildir.[2,3]

Çocukluk çağı kanserlerinin heterojen ve kemoterapi rejimlerinin yoğun olması nedeni ile nötropeni sık görülmekte ve hayatı tehdit eden enfeksiyonların gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Nötropeni kemoterapi rejimlerinde ya doz kısıtlanmasına yada kemoterapinin ertelenmesine neden olmaktadır.[4] Nötropenik bir hastada ateş (bir kez oral yoldan ≥38.3ºC veya bir saatten uzun süren ≥38ºC ateş) saptanması durumunda hasta FEN kabul edilerek hızlıca dikkatli muayene edilip, tetkikleri planlanıp, risk sınıflaması yapılarak acil ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tedavide antipsödomonal etkinliği olan geniş spektrumlu, bakterisidal ve toksisitesi düşük olan antibiyotikler kullanılmalıdır. Hastalar düşük ve yüksek riskli olarak iki gruba ayrılmakta ve tedavileri ona göre düzenlenmektedir. Yapılan çalışmalarda nötropeni süresi (>10 gün), nötropeni derinliği (<100 mm^3), kanserin tipi, hastalığın remisyonda olmaması, alınan kemoterapi rejimi, organ disfonksiyonu, şok, hipotansiyon, solunum sıkıntısı, bilinç değişikliği, pnömoni gibi ek komorbiditesi olan hastalar yüksek riskli hastalar olarak değerlendirilmektedir.[2,3,6,7] Ampirik tedavi kültür sonucuna ve hastanın klinik durumuna göre modifiye edilmektedir.

Nötropeni bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskini artırmaktadır. Ciddi nötropenisi olan hastalar 1980'li yıllarda tedavi seçenekleri yeterli olmadığı için tekrarlayan yatışlarla ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlarla karşılaşmakta idi. FEN'de antibiyotik tedavisinin yanısıra son yıllarda destek tedavisinde de ilerlemeler olmasıyla tedavi başarısı daha çok artmıştır. Transfüzyon, intravenöz immünoglobulin tedavisi, ağrı

yönetimi, beslenme desteği, donör granülosit transfüzyonu, hematopoetik büyüme faktörü kullanımı FEN'li hastalarda verilen destek tedavilerinden bazılarıdır.

Koloni stimüle edici faktörler (CSF) hematopoetik büyüme faktörü olup ilk defa 1960'lı yıllarda çalışmalar başlamış ve 1980'li yıllarda klinikte kullanılmaya başlanmıştır.[7] Granülosit koloni stimüle edici faktörler (G-CSF) nötrofilik granülositlerin fonksiyonunu ve üretimini düzenleyen önemli bir sitokindir ve çeşitli hastalıklarda nötrofil iyileşmesinde kullanılmaktadır.[8] G-CSF'ler klinikte kullanılmaya başlandıktan sonra yapılan çalışmalarda hastanede yatış süresi, antibiyotik kullanımı, nötropeni süresi, tedavi maliyeti ve FEN ataklarının süresinin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca G-CSF primer ve sekonder profilakside kullanılmaktadır. Primer profilakside kemoterapi sonrası myelosupresyonu düzeltmekte, sekonder profilakside ise sonraki kemoterapi rejimlerinin ertelenmesini ve febril nötropeninin tekrarını önlemektedir. Erişkin hastalarda G-CSF' in dozu, zamanlaması, uygulanmasıyla ilgili kaynaklar yeterlidir ve erişkin hastalarda önerilen büyüme faktörü dozu 5 µg/kg/g G-CSF'tir.[9] Çocuklarda ise G-CSF için uygun verilme dozu ile ilgili çalışmalar yeterli olmayıp daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bölümünde 2017-2018 yıllarında FEN tanısı serviste takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 5 mcg/kg/gün ile 10 mcg/kg/gün' den almış oldukları G-CSF dozlarının tedavi başarısı üzerine etkisi karşılaştırılmış ve FEN yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi, hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Kanserli çocuklarda en sık mortalite ve morbidite nedeni enfeksiyonlardır. Nötropeninin süresi ve mutlak nötrofil sayısı enfeksiyon riskini etkileyen en önemli faktörlerdir. Febril nötropeni (FEN), bağışıklığı baskılanmış hastalarda sık görülen onkolojik bir acildir. Son yıllarda hızlı hospitalizasyon, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, uygun destek tedavileri FEN'e bağlı mortaliteyi belirgin azaltmış olup hastalığın prognozunu olumlu etkilemiştir.[10]

2.1. Febril Nötropeni

2.1.1. Nötropeni

Nötropeni, periferik kandaki nötrofillerin sayısının azalması olarak tanımlanır. Total lökosit sayısı ve absolü nötrofil sayısının (ANS) normal değerleri yaşa göre değişiklik gösterir. Bir yaş üstü çocuklarda ANS < 1500/mm^3 ise nötropenik kabul edilir.

Kanserli çocuklarda absolü nötrofil sayısı 500/mm^3'ün altında olan veya absolü nötrofil sayısı 500-1000/mm^3 arasında olup, 24-48 saat içinde 500/mm^3'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak tanımlanır.[5,11]

Nötropeninin şiddet ve süresi enfeksiyon riskini belirgin olarak etkilemektedir. ANS'nın 100/mm^3'ün altında olması, nötrofil sayısının hızlı düşmesi, nötropeni süresinin 7 günden uzun sürmesi enfeksiyon gelişme riskini artırmaktadır.[12]

Klinik olarak nötropeninin şiddeti hafif, orta ve ağır olarak değerlendirilmektedir ve ANS azaldıkça enfeksiyon riski artmaktadır (Tablo 1).[13]

Tablo 1. Absolü nötrofil sayısı sınıflaması ve enfeksiyon riski[13]

Derece	Absolü nötrofil sayısı (ANS)	Enfeksiyon riski
1	1500≤ ANS <2000 /mm^3	Enfeksiyon riski yok
2	1000≤ ANS <1500 /mm^3	Hafif artmış risk
3	500≤ ANS <1000 /mm^3	Orta risk
4	<500 /mm^3	Yüksek risk

2.1.2. Ateş

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'ne (IDSA) göre FEN, nötropeni eşliğinde, bir kez oral yoldan ≥38.3ºC veya bir saatten uzun süren ≥38ºC ateş saptanması olarak tanımlamıştır.[5]

Ateş tanımında ölçüm teknikleri farklılık gösterebilmektedir. Çocuklarda aksiller ateşin ölçüldüğü bazı çalışmalarda bulunan sıcaklığa 1ºC eklenmesinin oral yoldan ölçülen ateşe eşdeğer olduğu belirtilmiştir.[5] Bu nedenle aksiller ölçüm yapılan hastalarda ateş; ateşin aksiller yoldan bir kez >38ºC veya en az bir saat süreyle >37,5ºC olması olarak tanımlanmıştır.[12]

Nötropenik hastalarda gizli enfeksiyonun tek bulgusu sıklıkla ateş olabilmektedir.[5] Buna rağmen bazı hastalarda ateş olmadığı halde, fokal veya sistemik enfeksiyon bulgu ve belirtilerinin olduğu (şiddetli karın ağrısı, ciddi mukozit, rektal apse, klinik sepsis, şok) durumlarda nötropenik hasta, febril nötropeni olarak değerlendirilir.[12] Nötropenik bir hastanın ateş olmadan da enfekte olabileceği ya da subfebril ateşinin olabileceği unutulmamalıdır.

2.2. Hastaların Değerlendirilmesi ve Tanısal Yaklaşım

Enfeksiyon kanserli hastalarda mortalite ve morbititenin en önemli nedenidir. Ateş ve nötropeni ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadır. Febril nötropeni onkolojik bir acildir. Enfeksiyonun kesin etiyolojisi belirlenerek, en kısa sürede tedavinin başlatılması hasta için hayat kurtarıcı olmaktadır ve mortaliteyi belirgin şekilde azaltmaktadır. Bu nedenle zaman kaybetmeden ayrıntılı anamnez alınmalı, fizik muayene ve enfeksiyon odak taramaları yapılmalıdır. Febril nötropenik hastada klinik olarak tipik enfeksiyon bulguları her zaman gözlenmeyebilir.

2.2.1. Öykü ve Fizik Muayene

Nötropenik ateşli hasta ile karşılaşıldığında öncelikle ateş dışında başka bir yakınması olup olmadığı sorgulanmalıdır. Örneğin; odinofaji, perineal ağrı gibi lokalize ağrılar, deri döküntüsü, ishal, öksürük, ilaç allerjisi sorgulanması gereken semptom ve yakınmalardır. Ayrıca hastaların almış oldukları antimikrobiyal profilaksi, daha önceden kesinleşmiş enfeksiyon ve kolonizasyon öyküsü, alltta yatan ek hastalıkları,

önceki aldığı kemoterapi, kullanılan kemoterapötik ajanlar, kemoterapinin hangi fazında olduğu, kateter veya port varlığı gibi durumlar ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Nötropenik hastanın inflamatuar cevabı bozulduğu için enfeksiyon bulgularının gizli olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle ilk değerlendirme çok dikkatli yapılmalıdır. Sellülitte belirgin kızarıklık ve şişlik olmaması, posterior anterior akciğer grafisinde (PAAG) belirgin infiltrasyon göstermeyen veya balgamda lökosit olmayan pnömoni, beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositoz olmayan menenjit, piyüri olmadan idrar yolu enfeksiyonu gibi tablolar meydana gelebilmektedir.[5]

Fizik muayene dikkatli bir şekilde ve günlük olarak yapılmalıdır. Muayenede sık olarak enfekte olan periodonteum, farenks, oral mukoza, akciğer, anüs dahil olmak üzere perineum, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, vasküler kateter giriş yerleri ve tırnak etrafındaki dokulara dikkat edilmelidir.[5] Cilt lezyonları sistemik bir enfeksiyonun belirtisi olabileceği için deri ve müköz membran muayenesinde; eritem, döküntü, selülit, ülser, fronkül, herpetik döküntüler, paronişi, mukozit, dental veya peritonsiller abse veya pilonidal hastalık olup olmadığı kontrol edilmelidir. Tüm kalıcı ve geçici kateter bölgeleri, damar yolları enfeksiyonun hafif belirtileri açısından dikkatlice kontrol edilmelidir.[14]

2.2.2. Temel Laboratuvar Testleri

FEN'li hastalarda laboratuvar değerlendirmesinde başlangıç tanı testleri olarak tam kan sayımı, periferik yayma, böbrek fonksiyon testleri, transaminazlar, elektrolitler ve total bilirubine bakılmalıdır. Kan kültürleri tedavi başlamadan önce mutlaka alınmalıdır. Hastaların kliniğine göre enfeksiyon odağı olabilecek ilgili bölgelerden örnekler (gaita kültürü, kateter kültürü, boğaz kültürü vb.) alınmalıdır.[5] BUN, kreatinin, elektrolitler tedavi süresince özelliklede nefrotoksik ajanlar kullanılıyorsa üç günde bir tekrarlanmalıdır.

C-reaktif protein, prokalsitonin, interlökin 6, interlökin 8 gibi serum inflamasyon belirteçleri tedaviyi belirlemede rutin kullanım için önerilmemektedir.[15]

2.2.3. Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler

Febril nötropenik hastalarda klinik semptom ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir. Bu hastalarda mikrobiyolojik tanı için örnek alınması, diğer hastalardan farklı

olarak güçtür. Ayrıca bu hastaların çoğunda trombositopeni olması nedeniyle bazı örneklerin alınması veya basit işlemlerin yapılmasında zorluklar olabilmektedir. Bu nedenle mikrobiyoloji laboratuvarıyla klinik diyalog halinde olunmalıdır.[16]

Febril nötropenik hastalarda en önemli ve en sık saptanan enfeksiyon bakteriyemi olduğundan, kan kültürü enfeksiyon tanısı için çok önemlidir. Alınacak örneklerin steril kaplar içinde, yeterli miktarda ve deri antisepsisine dikkat edilerek alınması enfeksiyon etkenin saptanması açısından çok önemlidir. Hastalardan en az 2 set kan kültürü şişesine örnek alınmalıdır. Her bir set bir aerop, bir anaerop şişe içermektedir.[17,18] Kontaminasyonun önlenmesi için bir set bir koldan, bir set diğer koldan alınmalıdır. Etken izole edilemediğinde 48-72 saat sonra kan kültürünün tekrarlaması gerekmektedir. Hastalarda kateter mevcut ise her lümeninden eş zamanlı bir set kültür alınmalı; ayrıca periferik venden de bir set kültür alınmalıdır. Eğer hastaların kateter yerinde kızarıklık, akıntı varsa mutlaka yara sürüntü kültürü alınmalıdır.[18]

İdrar kültürünün üriner sistem enfeksiyonunun belirti ve bulguları mevcut olduğunda, üriner kateter varlığında ve idrar analizindeki bulguların anormal olması durumunda yapılması gereklidir. Bununla birlikte nötropenik hastalarda tarama amaçlı idrar kültürleri de önerilmektedir.[5]

Lomber ponksiyon (LP) rutinde gerekli değildir, ancak hastalarda mental durum değişiklikleri, meningeal irritasyon bulguları varsa, trombositopeniye dikkat edilerek LP uygulanmalıdır.[5]

Serumda galaktomannan ve beta-(1-3)-D glukan testleri invaziv mantar enfeksiyonu için tanıda yardımcı tetkik olarak kullanılmaktadır. Aspergillus antigeni olan galaktomannanın serumda titre artışının saptanması tanıyı desteklemektedir.[5]

Karın ağrısı ve ishali olan hastalarda dışkının direkt mikroskobik incelenmesi, Clostrdium difficile toksinin araştırılması, dışkı kültürü (salmonella, shigella), virüsler ve protozoalar açısından mikrobiyolojik incelemelerin yapılması uygun olur.[19]

Solunum yolu örnekleri özellikle balgam örnekleri değerlendirileceğinde ağız florasındaki mikroorganizmalara bulaş olasılığı etken tanısını güçleştirdiği için en az iki ya da üç örnek alınmalıdır. Ancak mikroskopide polimorf nukleuslu lökositlerin bulunamayacağının bilinmesi önemlidir.

Plevral efüzyon varlığında plevra sıvısı mutlaka incelenmelidir.

Cilt ve yumuşak doku lezyonlarının aspirasyon ve biyopsi ile mikrobiyolojik boyanma, kültür, histoloji ve sitoloji gönderilebilir.[20]

2.2.4. Radyolojik İncelemeler

Nötropenik hastalarda pnömoni kliniği silik ve atipik olabilir. Çoğu zaman çekilen akciğer grafisi normal saptanır. Hastalarda solunumsal semptom ve bulgular olduğunda, hipoksemi geliştiğinde mutlaka PAAG çekilmelidir. Ayrıca akciğer grafisinin normal olduğu durumlarda pnömoninin erken tanısında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin (HRCT) değerli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[21]

Hastalarda olabilecek enfeksiyonun lokalizasyonunu saptamak için semptom, bulgu ve laboratuar tetkiklerine göre tercih edilecek olan akciğer grafileri, sinüs grafileri, göğüs, batın, pelvis ve beyin tomografileri, abdominal ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme teknikleri kullanılabilir.[19]

2.3. Febril Nötropeni Risk Faktörleri

Febril nötropeni, kanserli çocuklarda sık görülmekle birlikte özellikle kemoterapi sonrası sıklığı ve komplikasyon riski artmaktadır. Hasta gruplarının heterojen olması nedeniyle morbidite ve mortalite tüm hastalar için aynı risk derecesinde olmamaktadır. Tedavinin ayaktan ya da yatarak, tedavi şekli risk gruplarına göre değişebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde hasta düşük risk grubunda ise hasta oral antibiyotikle ayaktan izlenebilmektedir. Ancak hasta yüksek risk grubunda ise hastaneye yatırılarak geniş spektrumlu intravenöz (IV) antibiyotik ve ek diğer medikal destekler sağlanması gerekmektedir. Ayrıca kanserli çocuklar yetişkinlerden onkolojik tanıların çeşitliliği, uygulanan yoğun kemoterapi rejimleri, kemoterapiyle ilişkili nötropenin görülme sıklığı, immün sistemin maturasyonu açısından farklılık gösterirler. Risk gruplarının belirlenmesi hastalarda olabilecek kötü yan etkileri öngörmede önemlidir.

Risk gruplarını belirlemede hastanın yaşı, altta yatan malign hastalığın tipi, kemoterapi rejiminin türü, eşlik eden morbidite, nötropenin derinliği ve nötropeni süresinin uzunluğu, başvuru anındaki klinik bulgular önemli rol oynamaktadır.

Talcott ve arkadaşları tarafından erişkinlerde yapılan retrospektif bir çalışmada kanserli hastalarda febril nötropeni sırasında risk faktörlerini belirleyerek, ölüm oranı ve ciddi tıbbi komplikasyonlar değerlendirilmiştir. Yüksek riskli hastalar hastanede yatarak

tedavi alan, ateş ve nötropeniyle hastaneye başvuran, komorbiditileri bulunan ve kanseri kontrol altında olmayan hastalar olarak belirtilirken düşük riskli hastalar ise komorbiditesi ve progresif hastalığı olmayan, ayaktan tedavi edilen hastalar olarak belirtilmiştir. Sonuçta iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmış, komplikasyonların ciddiyeti yüksek riskli grupta % 34'lerde, düşük riskli grupta ise % 5'lerde seyretmiştir. Yüksek riskli grupta çoklu komplikasyonlar ve ölüm yaygın olmasına rağmen düşük riskli grupta febril nötropeni nedeniyle ölüm görülmemiştir.[22]

IDSA'nın 2010 yılında revize edilen son rehberine göre nötropenik hastada ateş saptandığında öncelikle risk sınıflamasının yapılması gerekmektedir. Risk sınıflaması tedavi şeklini belirlemede önemlidir. Çocuk yaş grubunda lösemi veya ileri evre Non-Hodgkin lenfoma (NHL) veye relaps lösemi/lenfoma tanısı ile takip edilen bir yaş altı, 10 günden uzun süren uzamış nötropenisi olan hastalar, ek hastalıkları bulunan, bulantı-kusma, karın ağrısı, dehidratasyon gibi bulguların varlığı, tedaviye uyum zorluğu ve hastaneye ulaşım zorluğu olan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Çocuklarda yukarıda sayılan klinik özelliklere sahip olmayan solid tümör ve erken evre NHL'li, nötropeni süresi 7 günden kısa olan, ek hastalıkları bulumayan hastalar düşük risk grubunda değerlendirilmiştir.[5,23]

Daha önce yapılan diğer çalışmalarda ise nötropenin 7 günden uzun sürmesi, akut myeloid lösemi (AML), Burkitt lenfoma, akut lenfoblastik löseni (ALL) induksiyon fazında olanlar, progresif/relaps kemik iliği tutulumu olanlar, altta yatan ek hastalıkları bulunanlar (hipotansiyon, takipne, hipoksi, pnömoni, kusma, yeni başlayan karın ağrısı, selülit, anal abse, tünel enfeksiyonu gibi fokal enfeksiyonların varlığı, mukozit, oral alım bozukluğu, dehidratasyon, tiflit, kemik iliği transplant hastaları, karaciğer, kardiyak, renal fonksiyon bozukluğu olanlar, hastanede yatarak tedavi almayı gerektirecek diğer nedenler), FEN tanısı aldığında hastanede yatmakta olan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir.[11] Uzamış nötropeni süresi (>7-10 gün) ve nötropeninin derinliği (ANS<100 /mm^3 altında olması) enfeksiyon riskini artıran en önemli faktörlerdir ve bu hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir.[12]

FEN'li hastalarda enfeksiyon riskini belirlemek ve tedaviyi buna göre düzenlemek için risk gruplarını belirlemede kullanılan bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi on altı yaşından büyük hastalarda kullanılmakta olup semptomların yaygınlığı, hipotansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), dehidratasyon,

fungal enfeksiyonun varlığı, hasta yaşı, ateş başlangıcında hastane dışında olma, solid tümör tanısı gibi kriterlere dayanmaktadır (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer, MASCC kriterleri). Maksimum 26 üzerinden, skorun 21 ve üzeri olması, düşük riskli olarak kabul edilmektedir (Tablo 2).[24]

Tablo 2. Febril nötropenili hastalarda risk skorlaması (MASCC kriterleri)[24]

Özellik	Skor
Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı*	
➢ Asemptomatik	5
➢ Hafif semptom	5
➢ Orta derecede semptom	3
➢ Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
Hipotansiyon olmaması(sistolik kan basıncı < 90mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal infeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş <60**	2

* Sadece birini seçiniz
** 16 yaş ve altı için geçerli değildir.

2.4. Febril Nötropeni ve Enfeksiyon

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar immün sistemi baskıladığı için nötropeni ve enfeksiyon riski artmaktadır. Enfeksiyonun gelişmesini nötropeninin derecesi ve süresi çok etkilemektedir. Ateş nötropenik olgularda enfeksiyonun tek bulgusu olabilir. Nötropenik ateş nedenleri şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

i. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: Kan kültürü ve/veya diğer kültürlerde mikrobiyolojik olarak saptanmış enfeksiyon

ii. Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyon: Klinik olarak saptanmış ancak mikrobiyolojik etken saptanmış veya saptanmamış olabilir (örneğin pnömoni, selülit gibi).

iii. Nedeni bilinmeyen ateş: Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmıştır.[25]

Febril nötropenili hastalarda bakteriyemi en sık görülen enfeksiyondur. Bakteriyemi oranı % 20-46,5 olarak bildirilmektedir. Bakteriyemi dışında sırasıyla orofarenks % 25, alt solunum yolları % 25, deri-yumusak doku ve kateter % 15, gastrointestinal sistem % 15, perianal bölge % 10, üriner sistem % 5-10, burun-sinüs % 5 sıklıkla bildirilmiştir.[26] Enfeksiyon etkenleri yıllar içinde değişkenlik

göstermiştir.1970'li yıllarda Gram negatif mikroorganizmalar sık görülürken, 1990'lı yıllarda Gram pozitif mikroorganizmalarda artış gözlenmiştir.[27] Gram pozitif enfeksiyonların artış nedeni ise kalıcı IV kateterlerin artan kullanımı, başlangıçtaki ampirik tedavi rejimlerindeki antibiyotiklerin çoğunun gram-pozitiflere zayıf etki göstermesi, profilakside florokinolonların kullanımı ve ciddi oral mukozit ve diyareye yol açan kemoterapötik ajanların kullanımı sorumlu tutulmaktadır.[27] Günümüzde en sık karşılaşılan etkenler koagülaz negatif stafilokoklar, Escherichia coli ve Klebsiella pneumonia'dir. Tüm bu etkenlerin ortak özellikleri antibiyotiklerin çoğuna dirençli olmalarıdır.

Nötropeni ile ciddi enfeksiyon arasındaki ilişki daha önceden de bilinmesine rağmen ilk defa 1960'lı yıllarda Bodey ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu yıllarda antibiyotikler in vitro bakterilere karşı etkili ama nötropenik hastalarda etkili değildi ve bakteriyemiler % 90 mortalite ile seyretmekteydi. Yeni güçlü antibiyotiklere özellikle de Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa gibi etkenlere etkili antibiyotiklere ihtiyaç vardı. Periferik kanda ANS'nin 500/mm^3'ün altına inmesi enfeksiyon için önemli risk faktörüdür. ANS'nın 0-100/mm^3 olduğu durumlarda ise çoğunlukla bakteriyemi olmak üzere ciddi enfeksiyonlarla karşılaşılmaktadır.[28] Profilaktik antibiyotik kullanımı mortalite ve morbiditeyi azaltmakla birlikte aynı zamanda dirençli mikroorganizmaların da ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Anatomik bir bariyer olan gastrointestinal sistemin mukozasının kemoterapi nedeniyle bozulması, fırsatçı mikroorganizmaların enfeksiyonuna yol açar. Ayrıca gastrointestinal sistem gibi bakteri açısından zengin organların florasındaki bakterilerin diğer bölgelere invazyonunu kolaylaştırır. Bu hastalarda sık girişimlerle deri bütünlüğünün bozulması yine mikroorganizmalar için bir giriş yoludur.

Bakteriyel enfeksiyonlar endojen ve eksojen kaynaklı olabilir. Sıklıkla % 85 endojen ve % 50 nazokomiyal kaynaklıdır. Gram pozitif bakterilerden en sık izole edilenin, deri florasının önde gelen bakterileri olan koagülaz negatif stafilokoklar, özellikle Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis) olduğu bilinmektedir. 2015 yılında Kristjanson, kan kültürlerinde en sık izole edilen bakterileri koagülaz negatif stafilokok, Streptococcus viridans ve antibiyotik dirençli gram negatif bakteriler olarak rapor etmiştir. Gram pozitif bakteriler febril nötropenide sıklıkla enfeksiyonla ilişkili bulunmuş ve bu etkenler koagülaz negatif stafilokok, Staphylococcus aureus (metisilin

dirençli), enterokok (vankomisin dirençli), Streptococcus viridans, Streptococcus pneumonia (makrolid dirençli), grup A B-hemolitik streptokok (Streptococcus pyogenes) olarak belirtilmiştir.[29] Nötropenik sepsisli olgularda streptokoklar sıklıkla karşılaşılan etkenlerden biridir ancak uygun antibiyotik verildiği için kan kültüründe üretilememektedir.

Gram negatif mikroorganizmalar Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Acinetobacteri, Stenotrophomonas maltophilia ve Pseudomonas aeruginosa olarak rapor edilmiştir.[29] Gram negatif basillerde E.coli ilk sırayı alırken bunu Klebsiella spp. ve Pseudomonas aeruginosa takip etmektedir. Gram negatif mikroorganizmalara bağlı mortalite daha fazla görülmektedir. 2007 yılında Klastersky ve ark.' nın yapmış oldukları çalışmada gram pozitif bakteriler % 57 oranındayken, gram negatif bakteriler % 34 oranında saptanmıştır. Komplikasyon ve ölüm oranlarına baktığımızda gram poztif bakterilerde komplikasyon % 20, ölüm % 5, gram negatif bakterilerde ise komplikasyonun % 23, ölüm oranının % 18 olduğu bildirilmiştir.[30]

Günümüzde yaygın olarak kullanılan antimikrobiyallerin çoğuna karşı direnç gelişmektedir ve bu ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Zuckermann ve arkadaşları enfeksiyonla ilişkili bu dirençli mikroorganizmaları metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), viridans grubu streptokoklar, siprofloksasin dirençli Escherichia coli ve Pseudomonas aeruginosa olarak rapor etmiştir. Zuckermann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 43,5 bakteriler ve % 5,7-6,1 oranında mantarlar etken olarak gösterilmiştir. Çalışma iki aşamalı olup, 2001-2003 yılları arasında % 52,8 Gram pozitif ve % 47,2 oranında Gram negatif bakteri rapor edilmiş. İkinci aşamada ise 2004-2005 yılları arasında olup % 38,1 Gram pozitif ve % 61,9 Gram negatif bakteri rapor edilmiştir. Gram negatif bakterilerden en sık izole edilen Pseudomonas aeruginosa, gram pozitiflerden en sık izole edilen oxacillin dirençli stafilokok türleri olmuştur.[31] Febril nötropenide birçok mikroorganizma tanımlanmış olmasına rağmen halen enfeksiyon odakları belirsizliğini koruyor ve 2000'li yıllardan sonra gram negatif bakterilerin görülme sıklığında değişiklikler gözlemlenmektedir. Bunun sebebi bu ülkelerde kinolonlar gibi profilaktik antibiyotiklerin henüz rutin kullanıma girmemiş olması, santral venöz kateterlerin uzun süreli kullanılmaması, kılavuzlara dayanan üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımı sonucu genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz direnci gösteren bakterilerin ve çoklu

ilaç direnci olan acinetobakter türlerinin insidansındaki artışların olabileceği değerlendirilmiştir.[32] Sonuçların farklılığı her merkezin kendi mikroorganizma florasını ve hjyenik durumunu yakından izleyerek tedavi protokolü oluşturması gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Bazı FEN enfeksiyonları bakteri ile ilişkili değildir. Mikroorganizmaların türleri içerisinde mantarlar da mevcut olabilir. Mantarların tüm nötropenik hastaların % 20'sinden fazlası olduğu tahmin edilmektedir.[33] Candida, Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes türlerini içerir. Candida en sık rapor edilen invaziv mantar enfeksiyonudur. Candida insan florasında bulunan bir mikroorganizma olup, özellikle mukozalarda kolonize olabileceğinden daha kısa sürelerdeki nötropenilerde daha sık etken olarak karşımıza çıkar. İki hafta süren derin nötropenilerde ise Aspergillus, Zygomycetes, Fusarium gibi küf mantarı türlerinin insidansı artar.[5] Bunlar genellikle solunum yolu ile konakçıya girerler.

Nötropenik olgularda uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastanede yatış, uzamış nötropeni süresi, kortikosteroid kullanımı ve kateter fungal enfeksiyonların gelişmesinde risk faktörleridir.

Hakim ve arkadaşları çocuklarda yapılan FEN ile ilgili çalışmada etken olarak virüsleri izole etmiştir. Virüsler (Epstein Barr virüsü) EBV, (herpes simpleks virüsü) HSV, (respiratuar sinsityal virüs) RSV, Para influenza virüsü, İnfluenza, Rinovirüs, Adenovirüs ve Rotavirüsleri içermektedir. RSV sıklıkla nazofaringeal sürüntüden elde edilmektedir.[34]

Parazitler nadirdir ve son yıllarda mantar olarak tanımlanan Pneumocystis jiroveci, paraziter enfeksiyonlar içindeki en önemli mikroorganizmadır.[35]

Kanserli hastalarda anaerop bakterilerle bakteriyemi % 1'den daha az sıklıkta görülmektedir. Abdominal malignitesi olan hastalarda ise anaerop bakteriyemi görülme sıklığı % 3'e kadar çıkmaktadır. Oral mukozit, ağır nötropeni gibi predispozan faktörler eşlik etmektedir.[36] Gram negatif bakterilerle sık birliktelik gösteren (örneğin: tiflitis). polimikrobiyal bakteriyemi etkenidirler.[37]

Corynebacterium cinsi bakterilerde etken olarak izole edilebilen bakterilerdir. Antibiyotiklere çoklu direnç gösteren C. Jeikeium, özellikle kateter ve kateterle ilişkili enfeksiyonlardan izole edilmektedir. Kateterle ile ilişkili bakteriyemilerde daha sıklıkta koagülaz negatif stafilokoklar görülmektedir.[37,38]

Dış ortamda uzun süre canlılığını koruyabilen Enterokoklar hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. E. Faecalis ve E. Faecium klinik olarak önemli iki mikroorganizmadır. Enterokoklar birçok antibiyotiğe direnç geliştirmeleri ve bunu diğer bakterilere aktarabilmeleri nedeniyle son zamanlarda önemli bir problem haline gelmiştir. Uzun sürede hastanede yatış, önceki çoklu antibiyotik tedavisi, immünsupresyon, sık cerrahi operasyon geçirme vankomisin dirençli enterokok (VRE) kolonizasyonunu artırmaktadır.[39]

Tablo 3. Nötropenik hastalarda enfeksiyöz etkenler[5]

Kültürde yaygın mikroorganizmalar			
Gram pozitif mikroorganizmalar	**Gram negatif mikroorganizmalar**	**Mantarlar**	**Diğer bakteriler**
Koagülaz negatif stafilokok Staphylococcus aureus Enterococcus spp. Streptococcus viridans Streptococcus pneumonia Streptococcus pyogenes	Escherichia coli Klebsiella spp. Enterobacter spp Pseudomonas aeruginosa Citrobacter spp. Acinetobacter spp. Stenotrophomonas maltophila	Aspergillus spp. Candida spp.	Clostridium difficile Anaerobes Mycobacteria
Kültürde daha az yaygın mikroorganizmalar			
Gram pozitif bakteriler	**Gram negatif bakteriler**		
Basillus spp Listeria monocytogenes Stomatococcus spp Corynebacterium jeikeium	Proteus spp Serratia spp Haemophilus sp.	Neisseria meningitidis Legionella spp Moraxella spp	
Diğer mikroorganizmalar			
Mantarlar	**Virüsler**	**Diğerleri**	
Criptococcus spp Histoplazma capsulatum Mucorales Pneumocystis jiroveci Coccidioides spp	Herpes simplex virüs 1,2 Varicella zoster virüs Cytomegalovirüs Epstein- Barr virüs Human herpes virüs 6 Influenza virüs Parainfluenza virüs Respiratory syncytial virüs	Babesia spp Plasmodium spp Toxoplazma spp Strongyloides stercoralis Nocardia spp	

2.5. Febril Nötropeni Tedavisi

FEN onkolojik bir acildir. FEN de tedavi adım adım olmalıdır. İlk ve en önemli adım uygun geniş spektrumlu amprik antibiyotik tedavisinin başlanmasıdır. FEN'li hastalarda tedavinin başlama zamanı çok önemlidir. Tedavideki gecikme hastanede yatış süresini, yoğun bakımda kalış süresini ve mortaliteyi artırmaktadır.[40] FEN'de tedavi ilk bir saat içinde başlanmalıdır. Erişkin hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada tedavideki her bir saatlik gecikmenin mortaliteyi % 18 artırdığı gösterilmiştir.[41]

Hastaların çoğunda FEN ile tanımlanamayan bir enfeksiyon odağı vardır. Hastaların % 60'ında bakteriyemi olsun veya olmasın febril ataklar enfeksiyonlar tarafından meydana gelmektedir. Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar vakaların sadece % 20-30'unda görülmektedir.[42] Standart tedavi, acilen hastaneye yatırılarak intravenöz yoldan ampirik, bakterisidal, geniş spektrumlu, toksisitesi düşük, antipseudomonal spektruma sahip antibiyotik tedavisine başlamaktır. Tedaviye başlarken her bir hastanın tedavisi bireyselleştirilmelidir. Hastaları risk gruplarına, bilinen ilaç allerjisi olup olmadığına, renal veya hepatik organ disfonksiyonu bulunup bulunmadığına, kullanılan kemoterapi rejimine (yüksek doz sitarabin alan hastalarda Streptococcus viridans enfeksiyonu görülme sıklığı artar), aldığı antimikrobiyal profilaksiye, daha önceden bilinen dirençli bakterilerle kolonize olup olmadığına göre tedavi düzenlenmelidir.[2,5,43]

2.5.1. Düşük Riskli Febril Nötropenik Hastalarda Ampirik Antibiyoterapi

FEN'li hastaların hastanede yatırılarak izlenmelerinin nedeni enfeksiyon ve kanama gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar ortaya çıktığında acil müdahale edebilmektir. Düşük riskli hastalar için başlangıç ampirik tedavisi hastane koşullarında oral veya intravenöz olarak başlanmalıdır. Hastaları ayaktan tedavi ile göndermeden önce, ampirik antibiyotiklerin tolere edilebildiğinden ve klinik olarak hastanın stabil olduğundan emin olmak için hastanede 4-24 saat boyunca gözlemlemek gereklidir. Ayrıca hastanın ayaktan tedavisinde ailenin hastaneye ulaşabilir veya hastayı ulaştırabilir olması da önemlidir.[5]

Oral ampirik tedavi için siprofloksasin ve amoksisilin/klavulonat kombinasyonu önerilmektedir. Yapılan çalışmalar, uygun seçilmiş oral antibiyotik tedavisinin parenteral tedavi kadar etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir. Yapılan randomize bir çalışmada çocuk ve erişkin hastaların dahil olduğu, 116 febril nötropenili hastaların hastanede yatırılarak uygulanan intravenöz seftazidim ile oral siprofloksasin ve amoksisilin/klavulonat kombinasyonu karşılaştırılmış ve modifikasyonsuz başarı yönünden eşdeğer etkinlik bildirmişlerdir.[44] Ancak ülkemiz koşullarında FEN'li pediatrik hastaların ayaktan tedavi seçeneği uygulanabilir görünmemektedir.

2.5.2. Yüksek Riskli Febril Nötropenik Hastalarda Ampirik Antibiyoterapi

Yüksek risk grubu olarak sınıflandırılan hastalar hastaneye yatırılmalı ve ampirik intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tedavinin antipseudomonal etkinliği olmalıdır. Tedavi monoterapi, ikili kombinasyon tedavisi, glikopeptidli kombinasyonlar olmak üzere üç şekilde verilebilir.

2.5.2.1. Monoterapi

Günümüzde yüksek riskli FEN'li hastaların tedavisinde tek başına antipseudomonal etkili bir beta-laktam antibiyotiğin kullanımı yaygın olarak uygulanmaktadır.[45] Monoterapi uygulanmasının daha düşük toksisite, daha az ilaç seviyesi ölçümü ve daha düşük maliyelitli olması gibi avantajları vardır. Monoterapi amacıyla kullanılan antibiyotikler; antipseudomanal etkili beta-laktamlar (seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem), beta-laktam/beta-laktamaz kombinasyonlarıdır (sefoperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam). Literatüre baktığımızda 2003'de yayınlanan bir meta-analizde kombine tedavi ve monoterapi uygulanan hastalar arasında fark bulunamamıştır.[46]

2.5.2.2. İkili Kombinasyon Tedavisi

İkili kombinasyon tedavisinin geniş spektrumlu, sinerjistik etkili ve bakterisidal etkiye sahip olup direnç gelişimini önlemesi gibi avantajları mevcuttur. Ayrıca bu durumda tedavinin başarısızlığı ortadan kalkmaktadır. Bunun yanında nefrotoksik, ototoksik gibi yan etkilerin artması, maliyetin yükselmesi gibi dezavantajlara sahiptir.[47]

Tedavide bir aminoglikozid antibiyotikle (amikasin, tobramisin, gentamisin, netilmisin) birlikte antipseudomonal penisilinlerden (piperasilin, karbenisilin, tikarsilin/klavulonat, mezlosilin) veya beta-laktam (seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem) antibiyotiklerden biri kullanılır. Tedavi şeçiminde uzamış nötropeni süresi (>10 gün) önemlidir. Bu tedavi şekli ile gram negatif bakterilere karşı direnç gelişme olasılığının düşük olduğu varsayılır. Ayrıca tedavide aminoglikozid kullanımı hastalarda ototoksik ve nefrotoksik yan etkilere neden olabileceğinden, hastalarda serum düzeyi yakın takip edilmelidir.[19,48]

2.5.2.3. Glikopeptidli Kombinasyonlar

Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar genellikle yavaş seyirli olup ölüm hızlı bir şekilde olmamaktadır. Örneğin Koagülaz negatif stafilokoka bağlı bakteriyemi nötropenik hastanın yaşamı için acil değilken, metisiline dirençli Staphylococcus aureus'a (MRSA) bağlı fulminan enfeksiyonun tedavisinde gecikme 24 saatten daha kısa sürede ölüme neden olabilmektedir. Ampirik tedaviye vankomisin gibi bir glikopeptidin eklenmesi, özellikle enterokoklar arasında direnç gelişmesine neden olmaktadır.[49]

Glikopeptid içeren antibiyotiklerin, FEN tedavisinde başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi olarak kullanılması önerilmemektedir. Ancak bazı durumlarda başlangıç ampirik tedaviye glikopeptid eklenmesi önerilmektedir. Ampirik tedaviye glikopeptid ekleme endikasyonları:[5]

- Hemodinaminin bozuk olması ve diğer ciddi sepsis bulguları
- Pnömoni varlığı (radyolojik olarak kanıtlanmış)
- Gram pozitif bakteriler için pozitif kan kültürü (son tanımlamanın ve duyarlılık testinin elde edilmesinden önce)
- Herhangi bir bölgede deri ve yumuşak doku enfeksiyonu
- Ciddi kateter enfeksiyonu şüphesi (örneğin, kateter giriş/çıkış bölgesi çevresinde selülit ve kateter ile yapılan infüzyon sonrasında üşüme, titreme, vb.)
- Metisilin dirençli Staphylococcus aureus, vankomisin dirençli enterokoklar veya penisiline dirençli Streptococcus pneumonia ile kolonizasyon
- Ağır mukozit varlığı
- Daha önceden kinolon profilaksisi yapılmış olan hastalar

Başlangıç tedavisine glikopeptid antibiyotik eklenmiş ve takibinde 2-3 gün içerisinde gram pozitif enfeksiyon lehine bulgu yoksa bu antibiyotikler kesilebilir. Ayrıca vankomisin nefrotoksik bir ilaç olup böbrek fonksiyonları ve serum düzeyleri yakın takip edilmelidir.[5,18]

2.5.3 Ampirik Tedavide Modifikasyonlar

FEN nedeniyle ampirik antibiyotik tedavi başlanan hastalarda günlük ayrıntılı fizik muayene, yeni semptomlar açısından ayrıntılı sistemik muayene, şüphelenilen bölgelerden kültür veya görüntüleme çalışmaları yapılması gerekmektedir. Hastaları yan

etki, tedavi yanıtı, fungal enfeksiyon, sekonder enfeksiyon, ilaca bağlı yetersiz doku ve serum düzeyi, ilaç ateşi ve ilaç direnci açısından yakın takip etmek gereklidir. Ancak yetmiş iki saat içinde ateşin düşmemesi, tekrarlaması ve hastanın genel durumunda bozulma olması halinde başlangıçtaki tüm değerlendirmeler dikkatle tekrar gözden geçirilmelidir.[2,5]

Hasta klinik olarak stabil, beklenen kültürlerde üreme yok, genel durumu iyi, ateşi düşmüş ve nötropenisinde iyileşme varsa, başka bir deyişle hasta düşük risk grubuna geçmişse almış olduğu parenteral tedavi kesilerek oral antibiyotik tedavisine geçilip izlenebilir yada hasta oral antibiyotikle taburcu edilip, yakından izlenebilir.[50] Hasta klinik olarak stabil, beklenen kültürlerde üreme yok ama ateşi devam ediyorsa antibiyotik değişikliği için 5 güne kadar beklenebilir. Klinik durumda ve vital bulgularda bozulma, klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyonun gösterilmesi, yeni lokalize enfeksiyon bulguları gelişmesi, ateşin tekrarlaması gibi durumlarda da tedavi değişikliği düşünülmelidir.[5] Tedaviye dirençli gram negatif, dirençli gram pozitif mikroorganizma, anaerobik bakteri ve mantarları içerecek şekilde antibiyotikler eklenmelidir.

Tedavinin 4-7. gününde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen açıklanamayan ateşi devam eden yüksek riskli hastalarda ampirik antifungal tedavi başlanması düşünülmelidir.[5]

Tedavinin 4. gününde yüksek riskli hastada klinik stabil, nötropenide iyileşme var ancak açıklanamayan ateş devam ediyorsa, hastanın takibinde klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik olarak yeni bir enfeksiyon düşünülmüyorsa hastanın mevcut tedavisine devam edilebilir. Hasta klinik olarak stabil ama nötropeni ve ateşi devam ediyor, antifungal profilaksi de alıyorsa hastaya ileri görüntüleme yöntemi yapılıp, serum galaktomannan düzeyi görülüp ampirik antifungal tedavi başlanabilir.[5]

Başlangıçta gram pozitif mikroorganizmaları içeren tedavi başlanmış ve tedavinin 2-3. gününde gram pozitif enfeksiyon lehine bulgu yoksa bu antibiyotikler kesilebilir.[5]

Sağ alt kadranda lokalize ağrısı olan hastalarda tifilit veya apandisit düşünülmeli ve hasta cerrahi müdahale için yakından izlenmelidir. Ayrıca perianal hassasiyet olan hastalar anal fissür, perianal fistül, perirektal abse açısından değerlendirilip cerrahi müdahale için yakından takip edilmelidir. Bu hastaların tedavisine antianaerob ilaç eklenmelidir.

Hastalarda veziküler veya ülseratif lezyonlar varsa, HSV düşünülerek 'tzanck smear', HSV PCR istenir ve asiklovir tedavisi başlanmalıdır. Gansiklovir ise sadece invaziv sitomegalovirüs enfeksiyonu şüphesi varsa başlanmalıdır.[5]

Kanlı veya kansız ishal gelişen hastalarda C.difficile'ye bağlı pseudomembranöz enterokolit düşünülmeli ve şüphelenildiğinde metronidazol ile tedavi edilmelidir.

Nötropeni düzelirken devam eden veya yeniden ortaya çıkan ateşi olan hastalarda hepatosplenik kandidiyazis düşünülmeli ve ileri görüntüleme (MR, BT, USG) ile karaciğer ve dalakta multiple abselerin görülmesi ile tanı konulmaktadır. Bu hastaların tedavisine antifungal eklenmeli, eğer görüntüleme yöntemleri temiz çıkarsa pnömoni açısından hastayı tekrar değerlendirmek gereklidir.[51]

Paranazal sinüsler üzerinde hassasiyet, konjesyon, rinoorbital şişlik, kanlı nazal akıntı ve/veya nazal ülseratif lezyonlar varsa mantar enfeksiyonu (en sık Aspergillus veya Mucor) düşünülür. Bilgisayarlı tomografide kemik destrüksiyonu vardır. Tanı küretajla alınan materyalin kültür ve patolojik incelemesi ile konmaktadır. Tedavi üretilen mikroorganizmaya göre düzenlenmelidir.[51]

Retrosternal bölgede yanıcı ağrı varsa kandida ve/veya herpetik özefajit düşünülerek tedaviye antifungal eklenmeli eğer yanıt yoksa tedaviye asiklovir eklenebilir. 48 saat içinde yanıt olmazsa hastalara endoskopi yapılması gerekebilir.[51]

Kateter enfeksiyonu olan hastalarda alınan kültürlerde üreme olması önemlidir. Özellikle kan kültüründen 2 saat önce üreyen kateter kültürü anlamlıdır.[52] Kateterle ilgili enfeksiyonlarda parenteral antibiyotiğin seçim ve süresi, kateterin çıkarılıp çıkarılmayacağına karar verilmesi gerekir. Kateter enfeksiyonundan şüphelenildiğinde eğer hasta stabilse mikrobiyolojik olarak enfeksiyon kanıtı yoksa kateter çıkarılmamalıdır. Gram pozitif mikroorganizmaları kapsayacak şekilde glikopeptid bir antibiyotik tedaviye eklenmelidir. Nötropenik hastada ateş devam ediyorsa kateter çıkarılabilir.[5]

Klinik ve radyolojik olarak pnömoni tanısı konulduğunda seçilecek antibiyotik tedavisi Legionella ve Mycoplazma gibi atipik bakterileri de içerecek şekilde olmalı ve bir beta-laktam antibiyotiğe makrolid grubu antibiyotik eklenmelidir. Takipneik, desatüre, akciğer grafisinde interstisyel paternde infiltrasyon olan hastalarda Pneumocystis jirovecii enfeksiyonu akla gelmeli, balgam ve bronkoalveolar lavaj (BAL) tetkikleri yapılarak hastada semptomlar varsa ko-trimaksazol başlanmalıdır.

Nötropeni devam ederken yeni gelişen fokal yama tarzında infiltrasyon varsa invazif pulmoner aspergillosis düşünülmeli ve invaziv işlemler yapılamıyorsa etiyolojiye yönelik yüksek doz veya lipide dayalı Amfoterisin B başlanmalıdır.[51]

2.5.4. Klinik Yanıt Durumunda Antibiyoterapi Süresi

Tedavi süresinin en önemli belirleyicisi mutlak nötrofil sayısıdır. Kan kültüründe en az 48 saattir üremesi olmayan, en az 24 saatte ateşi düzelmeye başlayan ve nötropenisi (ANS >500/mm^3) iyileşmekte olan olguların tedavisi kesilir.[5] Klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı gösterilen hastalarda tedavi süresi tespit edilen organizma ve enfeksiyon bölgesine göre yeniden düzenlenir. Kan kültüründe üremesi olan olgularda antibiyotik tedavisi 14 gün devam edilir, kontrol kültüründe üremesi olmayan ve nötropenisi düzelmiş olguların tedavisi kesilir. Tedavinin 14. gününde kontrol kan kültüründe üremesi olmayan ve nötropenisi düzelen olgularda enfeksiyon bulguları devam ediyorsa tedavi uzatılır.[53]

2.5.5. Ampirik Antifungal Tedavi ve Profilaksi

FEN'li hastalarda mortalitenin önde gelen sebeplerinden biri de mantar enfeksiyonlarıdır. Özellikle invazif mantar enfeksiyonlarında erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Maya mantarlarından en sık izole edilen Candida albicans, küfler arasında da en sık izole edilen Aspergillus fumigatustur.[54]

Ampirik antibiyotik tedavisine rağmen nötropenisi devam eden, 4 günden fazla ateşi olan hastalarda gizli mantar enfeksiyonu olabileceği düşünülmelidir. Ayrıca AML, relaps akut lösemi, allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış, yüksek düzeyde myelosupresif kemoterapi almış, ağır mukozid gelişen, uzun süreli (≥ 1 hafta) ve derin (ANS≤ 100/mm^3) nötropenisi olan hastalarda invaziv mantar enfeksiyon gelişme riski artmıştır.[2,19] Bu durumda ampirik antifungal tedavi başlanması ve fungal enfeksiyonun tanısına yönelik tüm tetkiklerin yapılması gereklidir. Yapılan tetkikler seçilecek ilaç ve tedavi süresi için önemlidir.

Düşük riskli hastalarda ise invazif fungal enfeksiyon riski düşük olduğundan rutin ampirik antifungal tedavi başlanması önerilmemektedir.[5]

Yapılan randomize bir çalışmada antifungal tedavide başlangıç olarak Amfotericin B kullanılmasının gizli invazif fungal enfeksiyonu kontrol etmede ve

fungal enfeksiyona bağlı süperenfeksiyonu önlemede etkili olduğu bulunmuştur.[55] Ancak toksisite ve nefrotoksisite nedeniyle Amfoterisin B'nin kullanımı kısıtlıdır. Amfoterisin B'nin lipid formulasyonları ise daha az toksisite ve daha düşük nefrotoksisiteye sahiptir.

2012 yılında uluslararası ateş ve nötropeni kılavuzunda lipozomal Amfoterisin B ya da caspofunginin tedavide kullanılabileceği yayımlanmıştır.[2] Caspofungin 3 aydan büyük çocuklarda FEN tedavisinde kullanılabilir. 82 çocuk hastayı içeren çok merkezli randomize bir çalışmada bu iki ilaç karşılaştırılmış. Yanıt oranları, yan etki, toksisite ve nefrotoksisite açısından etkileri benzer bulunmuştur.[56]

Hastalarda Candida albicans, Candida nonalbicans, aspergillus, mucor gibi etken olan mantar tespit edildiğinde, tespit edilen mantarın duyarlılığına göre tedaviye devam edilmelidir. Örneğin; mucor düşünülen hastada tedavide lipozomal Amfoterisin B, dirençli olgularda ise posakonazol tedavisi başlanmalıdır.[57] Antifungal tedaviye kemik iliği restorasyon bulguları düzelinceye (ANS>500/mm^3) ya da en son kültür negatif olduktan sonra 14 gün daha devam edilmelidir.[2,5]

Kök hücre nakli olan, yoğun kemoterapi alan akut lösemili hastalar yüksek riskli hastalar olup, invazif kandida enfeksiyonu gelişmesi açısından yakın takip edilmelidir. Bu hastalara kandida enfeksiyonu açısından profilaksi uygulanması önerilmektedir. Daha önce invazif aspergilloz geçirmiş, beklenen nötropeni süresi iki haftadan daha uzun olan ve kök hücre nakli öncesi uzamış nötropeni dönemi olan hastalarda küf etkili bir antifungal profilaksi kullanımı önerilmektedir. Nötropeni süresi 7 günden daha kısa olan hastalarda antifungal profilaksi önerilmemektedir.[5]

2.6. Febril Nötropenide Destek Tedavisi

2.6.1. Febril Nötropenide Donör Granülosit Transfüzyonu (DGT)

Nötropenik hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık sebebi enfeksiyonlardır. Başarılı bir tedavi için nötropeninin düzeltilmesi, uygun ve etkili antimikrobiyal ajanın verilmesi ve destek tedavilerinin eksiksiz ve zamanın da yapılması gerekmektedir. Granülositler enfeksiyonun kontrolü için önemlidir. Donör granülosit transfüzyonu (DGT), hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonu olan nötropenik hastalara yeterli sayı, kalite ve fonksiyonda granülosit verilmesi işlemidir. İlk granülosit transfüzyonu 1930'lu yıllarda alıcıya bir lökosit kreminin intramüsküler enjekte edilmesiyle yapılmış ve

nötropenik 10 hastanın 9 unda nötrofillerde iyileşme olduğu gözlenmiştir.[58] 1970'li yıllarda klinik ve laboratuar olarak çalışmalar başlamış. Aferez tekniğindeki gelişmeler, 2000'li yıllarda granülosit yapımının granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve streoidle uyarılması ile granülosit transfüzyonu kullanımı daha cazip hale gelmiştir. Granülosit transfüzyonuna bağlı yan etkileri işlem öncesi premedikasyon yaparak ve granülosit süspansiyonunu ışınlayarak önlemeye çalışılmaktadır.

2007 yılında literatür sistematik olarak gözden geçirilmiştir. 30 yıllık deneyimleri içeren bu ilk derlemede DGT kullanımının pozitif yarar risk oranını gösteren randomize kanıt bulunamamıştır.[59] 2011 yılında Atay ve ark.'nın yaptığı çalışmada yüksek riskli febril nötropenili veya defektif granülosit bozukluğu olan 33 çocuk hastada 111 defa DGT verilmiş. Enfeksiyonla ilişkili sağkalım oranı % 82,4, genel sağkalım oranı 30. günde % 77,1 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak DGT'nin hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda kullanımı güvenli ve etkin bulunmuştur.[60] Ünitemizde 2009-2011 yılında yapılan retrospektif çalışmada 37 çocuk hastada 51 febril nötropeni atağında DGT verilmiş. 39 atakta (% 76,5) hastalar iyileşerek taburcu edilmiş; 12 (% 23,5) atak sonrasında hasta kaybedilmiştir. Kaybedilen hastaların yedisinde refrakter hastalık, iki tanesi yeni tanı ve üçünde de relaps hastalık saptanmıştır. Sonuçta granülosit transfüzyonlarının iyi tolere edildiği ve kısa dönemde sağkalımı iyi yönde etkilediği görülmüştür.[61] Uppuluri ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise DGT nin erken kullanımının kültür pozitif sepsiste sağkalım oranını % 41 den % 55 e çıkardığı gösterilmiştir.[62]

Çocuk hastalarda DGT kullanımı altta yatan hastalık, enfeksiyonun türü, nötropeni süresi, granülosit infüzyonun dozu gibi heterojenite nedeniyle standartlaşması zordur. Sonuç olarak DGT nötropenik hastalarda nötropeninin iyileşmesi için kullanılan destekleyici bir tedavi yöntemidir. Bu konuda daha ileri randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.6.2. Febril Nötropenide Intravenöz Immunoglobulin (IVIG) kullanımı

İntravenöz immünoglobülinler (IVIG) sağlıklı vericilerden alınıp plazma havuzlarından ayrıştırılarak elde edilen kan ürünleri olup doğal antikorlardan oluşmaktadır. İlk defa 1981 yılında hipogamaglobulinemi ile seyreden immün yetersizlikli hastalar için ilaç onayı almıştır. Etki mekanizması karmaşık olmasına

rağmen asıl etkisini fagositik sistemde yer alan özgül olmayan Fc reseptörlerini yok ederek veya immün komplekslerin Fc reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek gösterir. İmmün yetersizlik durumlarında eksik olanı yerine koyma ve otoimmün/sistemik hastalıklarda ise immün düzenleyici olarak kullanılmaktadır. Günümüzde kullanım alanları giderek genişlemekte ve sıklıkla endikasyon dışı kullanılmaktadır.[63-65]

Febril nötropenin etiyolojisine baktığımızda, iç ve dıştan gelen her türlü etkene karşı konağın savunmasını güçlendirebilmek için IVIG vermek tedavi üzerine olumlu etkileri olmaktadır. Ancak bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. 1989 yılında Sumer ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, lösemili 33 febril nötropenili hasta tek başına antibiyotik ve antibiyotikle birlikte IVIG tedavisi alacak şekilde randomize edilmiştir. İki grup arasında nötropeni süresi, hastanede kalış süresi ve kemoterapinin kesilmesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak IVIG tedavisi alan grupta ateş süresi daha kısa bulunmuştur.[66] 2014 yılında yayınlanan randomize başka bir çalışmada ise ilk basamak febril nötropeni tedavisinin başarısız olduğu 61 çocuk hastada meropenem ve meropenem ile birilikte IVIG tedavisi verilmesi karşılaştırılmış. Ancak iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sadece düşük serum IgG'si olan hastalarda daha etkili olabileceği bulunmuş ama o da anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.[67]

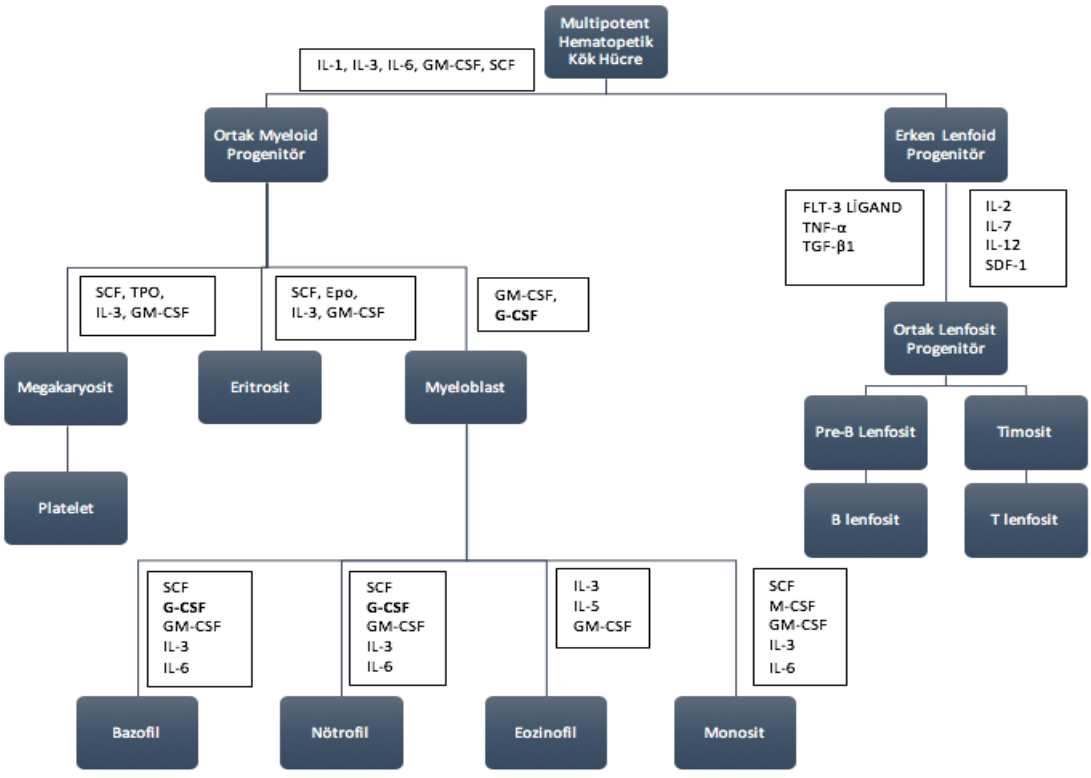
Sonuç olarak IVIG tedavisinin febril nötropenide kullanımı ile ilgili çalışmalar az olup daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Febril nötropenisi olan çocuklarda IVIG profilaksi veya tedavisinin rutin olarak kullanımı önerilmemektedir.

2.7. Febril Nötropeni ve Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktörler

2.7.1. Hematopoetik Büyüme Faktörleri

Kanser hastalarında yüksek doz kemoterapiye bağlı olarak myelopoez supresyona uğramaktadır. Bu supresyon nedeniyle anemi, trombositopeni ve granülositopeni sık görülmektedir. Anemi ve trombositopeni transfüzyonlarla düzeltilebilmesine rağmen granülosit sayısını artıran etkin bir yöntem yoktur. Kemoterapide kullanılan ajanların kemik iliğine toksik etkileri nedeniyle kemoterapi rejimleri ya ertelenmekte yada doz azaltılması yapılmaktadır. Bu nedenle kemoterapi alan hastalarda, kanser tedavisinin yanı sıra hematopoetik ajanlar gibi destekleyici tedavilere ihtiyaç duyulmuştur.[68]

Hematopoez bir kök hücreden çok sayıda farklı kan hücresinin gelişmesini ve farklılaşmasını sağlayan dinamik bir süreçtir. Tüm kan hücreleri ortak pluripotent kök hücreden oluşmaktadır. Pluripotent hücreler de multipotent hücrelere dönüşmektedir. Multipotent kök hücreden lenfoid ve miyeloid progenitörler oluşur. Bu progenitör hücreler spesifik kan hücrelerinin prekürsörlerini oluşturmak üzere farklılaşmaktadır. Bu sürece katkıda bulunan biyokimyasal faktörlere hematopoetik büyüme faktörü adı verilmektedir. Sitokin ailesinin bir üyesi olan hematopoetik büyüme faktörleri, olgun kan hücrelerini ve progenitör hücrelerin farklılaşması, yaşaması ve çoğalması gibi multifonksiyonel özelliklere sahiptirler. Eritropoietin, trombopoietin, granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), monosit koloni stimüle edici faktör (M-CSF), granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), interlökinler, kit ligand, sito-adhezyon molekülleri hematopoetik büyüme faktörleridir. G-CSF ve GM-CSF pediatrik hastalarda kullanılan büyüme faktörleridir. G-CSF rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanan ve en yaygın olarak kullanılan hematopoetik büyüme faktörüdür.[69]



Şekil 1. Hematopoetik büyüme faktörlerinin hematopoez üzerine etkisi[70]

SCF: Kök hücre faktörü, GCSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör, GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, M-CSF: Makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL: Interlökin, Epo: Eritropoetin, TPO: Trombopoetin, TNF-α: Tümör nekroz faktör-alfa, TGF-ß1:Dönüştürücü büyüme faktörü-beta, SDF-1:Stromal hücre kaynaklı faktör-1, FLT-3 ligand: Fms ile ilişkili tirozin kinaz 3 ligand)

2.7.2. Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktörler

Koloni stimüle edici faktörler, hematopoetik progenitör hücrelerin proliferasyonunu ve differansiasyonunu düzenleyen glikoprotein yapıda hormonlardır. Ayrıca olgun nötrofillerin aktivitesi ve aktif yaşam sürelerini arttıran endojenik hematopoetik büyüme faktörüdürler.[71]

Tarihçesine baktığımızda ilk defa 1960'lı yıllarda çalışmalar başlamış, 1970'li yıllarda insan ve sıçan hücreleri ile yapılan çalışmalar sonucu saflaştırılmış ve 1984-1987 yıllarında rekombinant DNA teknolojisinin uygulanmasıyla bakteri, maya ve çeşitli memeli hücreleri kullanılarak elde edilen G-CSF'ler, 1980'lı yılların sonuna doğru klinik denemelerde kullanılmaya başlanmıştır.[7] Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak 1990'lı yıllarda ilk olarak lenograstim, 2002 yılında pegfilgrastim ve sonrasında filgrastim ve biyobenzerleri üretilmiştir.

Yapıları ve etkileri bakımından birbirinden farklı 4 çeşit koloni stimüle edici faktör (CSF) bulunmaktadır. Bunlar GM-CSF, G-CSF, M-CSF ve IL-3 (MULTİ CSF)'tür. Monosit ve makrofajlar, T lenfositleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar CSF'lerin başlıca hücresel kaynaklarıdır. Her CSF tek genle kodlanmaktadır. G-CSF geni ise 207 aminoasidden oluşan, 18-22 Kda protein olup 17 nolu kromozomda yerleşmiştir. CSF'ler in vivo/in vitro olarak proliferasyon ve diferansiasyon, indüksiyon, matürasyona etki, olgun hücre fonksiyonlarına etki, hücrelerin yaşam süresine etki gibi gözlemlenen etkileri mevcuttur. GM-CSF granülosit, monosit, eozinofillere etkili iken G-CSF nötrofillere, M-CSF monositlere, IL-3 eozinofil, monosit, granülosit ve bazofillere etkilidir.[72]

CSF'ler etki ettikleri hücreler açısından hiyerarşik sıra izlerler. GM-CSF ve IL-3 erken myeloid progenitör hücrelere etkiliyken hücre olgunlaşmasında zayıf etkilidirler. M-CSF ve G-CSF hücrelere daha geç dönemde ve özellikle hücrelerin olgunlaşma döneminde etkilidir. G-CSF dokular tarafından kan dolaşımına bırakılarak kemik iliğini harekete geçirir ve nötrofil üretimini uyarır.[73] Hem nötrofillerin progenitör hücre üretimi artar hem de olgunlaşan myeloid prekürsörlerinin serbest bırakılması ile devamlı lökositoz olur. Normal zamanda serumdaki CSF düzeyi düşüktür ancak enfeksiyon gibi kemik iliğini uyaran durumlarda serumdaki CSF düzeyi artar. G-CSF, uyarılmış kemik iliğine göre daha kısa sürede CSF düzeyini artırmaktadır.[74]

G-CSF olarak tedavide lenograstim, filgrastim ve pegfilgrastim kullanılmaktadır. İlk G-CSF'nin 1991 yılında onaylanmasından günümüze kadar birçok biyobenzer G-CSF geliştirilmiştir. G-CSF'nin ekonomik değeri FEN epizotlarına bağlı oluşan komplikasyonları azaltması, mortalite üzerine etkisi ve kemoterapinin göreceli doz yoğunluğunu devam ettirebilmesi olarak değerlendirilmektedir. G-CSF ile primer profilaksinin maliyeti en aza indirebileceğini göstermektedir. G-CSF ekonomisi biyobenzerlerin ortaya çıkması ile birlikte ilerleyen süreçte değişikliğe uğrayabilir.[75] Uygun maliyetli biyobenzerlerin benimsenmesi sağlık bakım maliyetlerini azaltmaya ve hastanın biyolojik tedavilere erişimini iyileştirmeye yardımcı olmalıdır.

Klinik ortamda filgrastim ve lenograstimin kullanılması kemoterapi ve myeloablatif tedavi alan hastalar için faydalı bulunmuştur. Yapılan birçok randomize plasebo kontrollü çalışmalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. G- CSF ile uyarılmış periferal kök hücre kullanılarak yapılan kök hücre nakli sırasında önemi daha çok artmış ve klinikte daha basit, daha verimli ve daha yaygın şekilde uygulanabilir hale gelmiştir.[75]

G-CSF; nötrofillerin inflamasyon alanınında immobilizasyonunu sağlar, fagositer hücrelerin kemotaksisini, oksidatif metabolizmayı, mikroorganizmalara ve tümör hücrelerine karşı direkt ya da antikora bağlı sitotoksisiteyi arttırır ve etkisini nötrofilik granülositler üzerinden gösterir.

G-CSF primer ve sekonder profilakside kullanılmaktadır. Primer profilakside kemoterapi sonrası myelosupresyonu düzeltmekte, sekonder profilakside ise sonraki kemoterapi rejimlerinin ertelenmesini ve febril nötropeninin tekrarını önlemektedir. Ayrıca nötropeniye bağlı gelişen enfeksiyonun ve febril nötropeni ataklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. 2004 yılında Sung ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde, çocuklarda kemoterapi sonrası profilaktik G-CSF ve GM-CSF kullanımı değerlendirilmiş ve % 20 oranında febril nötropeni gelişimini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca hastanede kalış süresini kısalttığı fakat enfeksiyonla ilişkili mortaliteyi azaltmadığı belirtilmiştir.[76]

2.7.3. Filgrastim

Filgrastim ilk defa 1991 yılında rekombinant DNA teknolojisiyle Escherichia coli'den üretilen ve yaklaşık 20 yıldan fazladır hastaları tedavi etmekte kullanılan kısa etkili metionil insan G-CSF'dir (r-metHuG-CSF).[77]

2016 yılı itibari ile filgrastimin ABD'de onaylanmış kullanım endikasyonları aşağıda belirtilmiştir.[77]

- Kemoterapi ilişkili nötropenide FEN' i önlemek

- İndüksiyon/konsolidasyon kemoterapisini alan AML'li hastalarda ateş süresini ve nötrofil iyileşme süresini kısaltmak

- Ciddi kronik nötropenisi olan hastalarda nötropeni sıklığı ve süresini azaltmak

- Periferik kan progenitör hücre toplama ve tedavisi geçiren hastalarda otolog hematopoetik progenitör hücreleri harekete geçirmek

- Miyelosüpresif radyasyon dozlarına maruz kalan hastalarda sağkalımı arttırmak (akut radyasyon hematopoetik sendromu)

- Myeloablatif kemoterapi uygulanan miyeloid olmayan malignitelerde nötropeni ile ilişkili klinik sekellerini azaltmak.

Filgrastimin etkinliği, güvenliği ve geçerliliğinin değerlendirildiği sistemik literatür taramasında 1194 makale gözden geçirilmiştir. 18 randomize kontrollü çalışma, 2 randomize olmayan klinik çalışma ve 5 gözlemsel çalışma değerlendirilmiştir. Kemoterapinin neden olduğu nötropenide filgrastim, plasebo ya da tedavi almayan grupla karşılaştırıldığında FEN insidansını önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Enfeksiyon sıklığı, antibiyotik kullanım süresi, tüm nedenlere bağlı ölüm, hastanede yatış süresi üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır. Gözlemsel çalışmada enfeksiyon insidansı, hastanede yatış insidansı ve süresi filgrastim alan grupta daha yüksek bulunmuştur. Filgrastimin doz, zamanlama ve süre üzerindeki etkilerini anlamak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.[77]

Filgrastimin tedavide başlama dozu 5 mcg/kg/g subkutan (SC) veya İntravenöz (IV) olarak, yaklaşık 15-30 dakika kadar sürede günde bir kez verilmektedir. Tedaviye kemoterapi bittikten 24 saat sonra başlanmakta ve ANS 5000-10000/mm^3 olduğunda sonlandırılmaktadır. Tedavi süresini pediatrik rehberler kemoterapi sonrası 7-10 gün sürdürülmesini ve bir sonraki kemoterapi siklusundan 24 saat önce tedavinin

kesilmesini önermektedirler.[78] Tam kan sayımına tedaviye başlamadan önce ve haftada bir iki kez bakılmaktadır.

CSF'ler aslinda uygun dozlarda iyi tolere edilebilmekte ve yan etkileri azdır. Ancak yan etkileri doz arttıkça değişebilmektedir. Başlıca yan etkileri; grip benzeri tablo, kemik ağrıları, hiperürisemi, döküntü, kızarıklık, trombositopeni, enjeksiyon yerinde ağrı ve lokal eritem, büyük damar trombozu, eritroderma, kapiller kaçak sendromudur. Yapılan çalışmalarda ve endikasyonlarda filgrastim kullanımına bağlı en sık bildirilen yan etki kemik ağrısıdır. E.coli den üretilen proteinlere veya filgrastime karşı hipersensitive varsa ve orak hücreli anemili hastalarda kullanımı kontrendikedir.

2.7.4. Lenograstim

Pediatrik hastalarda kulanım onayına sahip lenograstim, glikoprotein yapıda olup 20 Kd ağırlığında 174 aminoasitten oluşan, Çin hamster over hücre çizgisinden elde edilen glikolize rekombinant insan G-CSF'tir.[79,80]

Lenograstim sitotoksik kemoterapi sonrası ciddi enfeksiyonlarda nötropeni riskini azaltmakta, nötrofil iyileşmesini hızlandırmakta ve hastanede kalış süresini kısaltmaktadır. Kemik iliği transplantasyonu veya periferik kök hücre infüzyonu yapılan miyeloablatif tedavi alan hastalarda ise kök hücreyi iyileştirmede kullanılmaktadır.[79]

Filgrastim ve lenograstim tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında nötropeni süresi, hastanede kalış süresi, kanıtlanmış enfeksiyon, FEN süre ve sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Periferik kan progenitör hücre (CD34+) seviyesi lenograstim alan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Kök hücre mobilizasyonu için lenograstimin daha üstün olduğu belirtilmiştir.[81]

2.7.5. Pegfilgrastim

Pegfilgrastim, filgrastimin polietilen glikol (PEG) molekülüne kovalent olarak bağlanmasıyla oluşan ilk uzun etkili rekombinant insan G-CSF'tir (PEG-rmetHuG-CSF).[82] Hem pegfilgrastim hemde filgrastim aynı G-CSF reseptörüne bağlanmakla birlikte kemik iliğinden nötrofillerin farklılaşması, proliferasyonu, aktivasyonu gibi aynı etki mekanizmasına sahiptirler. Pegfilgrastim filgrastimle karşılaştırıldığında daha uzun yarı ömüre sahiptir ve kemoterapi ilişkili nötropenide her döngü başına bir defa

kullanılması filgrastime göre nötropeni süresini azaltmada günlük tedavi kadar etkilidir.[83]

28 pediatrik hastayı içeren retrospektif çalışmada pegfilgrastim kullanımının, miyelosupresif kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda güvenli ve iyi tolere edilebileceği belirtilmiştir.[84] Yapılan başka bir çalışmada ise filgrastim ve pegfilgrastim kullanımı değerlendirilmiştir. Her iki grup arasında FEN sıklığı ve ciddi nötropeni süresini azaltmada erişkin hastalarda olduğu gibi benzer olduğu ve karşılaştırılabilir olduğu belirtilmiştir.[85]

2.7.6. Koloni Stimüle Edici Faktörün Febril Nötropenide Kullanımı

Nötropeni bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskini arttırır. 1980'lerde nötropeni için etkili birincil tedavi yoktu. Hastalar genellikle antibiyotikler, sıvı replasmanı ve diğer destekleyici tedaviler almaktaydı.[86,87] Ciddi nötropenisi olan hastalarda tedavi seçeneklerinin olmaması tekrarlayan yatışlara ve fatal olan enfeksiyonlara yol açmıştı.[87,88] Eski yöntemler genellikle sağkalımı azaltıyor ve dirençli enfeksiyonlara neden oluyordu. Kanser hastaları myelosupresif kemoterapi sonrası sıklıkla kemoterapi ilişkili nötropeniye girmekte ve buna bağlı olarak kemoterapi dozunda azalma yada kemoterapi döngüsünde uzamaya neden oluyordu. Tekrarlanan kemik iliği aspirasyonu hematopoetik progenitör hücre toplanması için mevcut tek yöntemdi.[89,90] CSF'ler kullanılmaya başlandıktan sonra hastanede yatış süresi, antibiyotik kullanımı, tedavi maliyeti ve febril nötropeni ataklarının süresinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Erişkin hastalarda yüksek riskli febril nötropenili hastalarda (pnömoni, hipotansiyon, çoklu organ yetmezliği, relaps, invaziv mantar enfeksiyonları) CSF'lerin kullanılması önerilirken pediatrik hastalarda da öneriler erişkin rehberlerdekine benzerdir.[78]

1997 yılında Mitchell ve arkadaşları, 186 febril nötropeni atağını değerlendirdiği 112 hastalık randomize kontrollü çalışmasında G-CSF (filgrastim, 5 mcg/kg/gün) ve plasebo gruplarını karşılaştırmıştır. G-CSF ile randomize edilen hastalarda daha kısa hastanede kalış süresi (5'e karşı 7 gün, p=0,04) ve daha kısa antibiyotik kullanım süresi (5'e karşı 6 gün, p=0,02) olduğu saptanmıştır. Tedaviye bağlı maliyeti de % 29 oranında azalttığı saptanmıştır (p= 0,04). Ayrıca G-CSF kullanan grupta nötrofil iyileşmesinin daha hızlı ve nötrofil düzeyinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir.[91] Aynı çalışma üç

febril nötropenik hasta grubunun, büyüme faktörlerinin kullanımından en fazla fayda sağladığını göstermiştir. Bu gruplar; ALL'li hastalar, kemoterapi sonrası erken dönemde (<10gün) ateşi olanlar ve kanıtlanmış sepsis veya fokal enfeksiyon odağı olmayan hastalar olarak belirtilmiştir. Benzer bir çalışmada Riikonen ve arkadaşları tarafından 1994 yılında yapılmış olup, GM-CSF kullanan 40 çocukta 58 febril nötropeni atağı değerlendirilmiş. Plasebo ile karşılaştırıldığında antibiyotik kullanım süresi (7'e karşı 8,5 gün, p< 0,05) ve hastanede kalış süresi (9'a karşı 10 gün, p <0,05) daha kısa bulunmuştur. Fakat nötropeni iyileşme hızında anlamlı fark bulunmamıştır.[92]

Clark ve arkadaşları, 15 çalışmayı kapsayan, erişkin ve çocuk hastaların dahil toplam 1553 hastanın değerlendirildiği meta-analizde tek başına antibiyotik ve antibiyotik+ CSF kullanan gruplar karşılaştırılmıştır. Genel mortalite oranları açısından yapılan değerlendirmede iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,19). Hastanede yatış süresi (p= 0,03), nötrofil iyileşme hızında artış (p= 0,004), nötropeni süresi (p=0,004), ateşin düzelmesi (p= 0,02) ve antibiyotik kullanım süresi (p= 0,03) açısından yapılan değerlendirilmede sonuçlar antibiyotik+ CSF grubu lehineydi. CSF+antibiyotik alan grupta kemik ve eklem ağrısı, grip benzeri semptom görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur (p= 0,03). Bu çalışmanın enfeksiyonla ilişkili mortalite üzerine etkisi olup olmadığı açık değildi.[93]

Wittman ve arkadaşları 16 çalışmayı içeren meta-analizde myelosupresif kemoterapi sonrası profilaktik CSF kullanan çocuklar değerlendirilmiş. 400 kontrol hastasının % 68'inde, 404 CSF kullanan hastanın % 59 unda FEN gelişmiştir (p=0,01). Nötropeni süresi 3,5 gün (2,2-4,7 g, p<0,001), hastanede kalış süresi 1,7 gün (0,9-2,5 g, p<0,01) ve antibiyotik kullanım süresi 2 gün (0,4-3,6 g, p=0,02) kadar azalttığı belirtilmiştir. Kanıtlanmış enfeksiyon açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,12).[94]

Lösemi, lenfoma, solid maligniteler gibi sistemik kemoterapi alan pediatrik onkoloji hastalarında CSF'lerin profilakside kullanımı FEN, hastanede kalış, antibiyotik kullanımı ve nötropeni süresinde önemli derecede azalma ile yarar sağlamaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda sonuçların heterojen olması, tedavi protokollerinin çeşitli, çalışma gruplarının küçük olması nedeniyle pediatrik hastalarda daha ileri klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.7.7. Koloni Stimüle Edici Faktörlerde Uygun Doz

Erişkin hastalarda G-CSF'in dozu, zamanlaması, uygulanmasıyla ilgili kaynaklar yeterlidir. Erişkin hastalarda önerilen büyüme faktörü dozları 5 mcg/kg/g G-CSF veya 250 mcg/m^2/g GM-CSF'dir.[9] Çocuklarda ise G-CSF için uygun verilme dozu ile ilgili çalışmalar yeterli olmayıp daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

1994 yılında Kubota ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 29 pediatrik hastada 100 ve 250 mcg/m^2/g G-CSF kullanımının etkilerini karşılaştırılmıştır. Toplam 34 kemoterapi rejimi alan ve aynı rejimden oluşan iki kür kemoterapi alan hastalar değerlendirilmiştir. Kemoterapi bittikten 48 saat sonra başlayıp 14 güne kadar süren rekombinant insan G-CSF tedavisi verilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılmış. Birinci grupta hastalar ilk kürde 100 mcg/m^2/g, ikinci kürde ise 250 mcg/m^2/g'den G-CSF tedavisi almıştır. İkinci grupta ise hastalar ilk kürde 250 mcg/m^2/g, ikinci kürde ise 100 mcg/m^2/g'den G-CSF tedavisi almıştır. Hasta gruplarının heterojen olmasına rağmen, ortanca nötropeni süresi (ANS<500 /mm^3) ve ortanca nötrofil iyileşme süresi (ANS>500 /mm^3) (p=0,001) anlamlı şekilde yüksek doz G-CSF kullanan grupta daha kısa bulunmuştur. Nötropeniye bağlı ateş süresi ve trombosit transfüzyonuyla ilgili anlamlı farklılık bulunmamıştır. Diğer klinik önemi olan hastanede yatış süresi, antibiyotik kullanımı, relaps oranı, sağkalım ve maliyet hakkında değerlendirme yapılmamıştır. Ayrıca tanıların ayrıntıları, önceki tedavileri ve kemoterapi rejimleri hakkında rapor verilmemiştir. Sadece ikinci grupta yüksek doz G-CSF alanlarda anlamlı sonuç elde edildiği için sitotoksik kemoterapinin indüklediği myelosupresyon derinliğinin G-CSF kullanımının etkinliğini belirlediği sonucuna varmışlardır.[95]

Yapılan diğer prospektif randomize çalışmada ise relaps/refrakter solid tümörlü 123 pediatrik hastada ICE kemoterapi (ifosfamide, karboplatin, etoposide) sonrası 5 ya da 10 mcg/kg/g başlanan G-CSF dozları değerlendirilmiştir. Çalışmadaki birincil amaç nötrofil iyileşme zamanın karşılaştırılmasıydı ama iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,97). Çalışmada kısıtlamalar mevcuttur. Çalışmada bakteriyel/fungal enfeksiyon sıklığı, ateşli gün sayısı, hastanede yatış gerektiren enfeksiyon sıklığı, IV antibiyotik kullanımı, tümör cevabı, genel sağ kalım açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Tek pozitif bulgu daha yüksek dozlarda daha düşük grade 4 trombositopeni olmasıydı. Fakat bu bulgu da açıklanamamıştır. Sonuç olarak pediatrik

hastalarda maliyetten kaçınmak için kemoterapi sonrası 5 mcg/kg/gün G-CSF başlanması önerilmiştir.[96]

Kung ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise rekürren solid tümörü olan ICE kemoterapi sonrası 122 hastada 250 -500 mcg/m^2/g GM-CSF kullanan hastalar değerlendirilmiştir. İki doz arasına nötrofil iyileşme zamanı, trombositopeni, enfeksiyon oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.[97]

1998 yılında Deb ve arkadaşları monoterapi veya kombine tedavi alan pediatrik hastalarda koloni stimüle edici faktörlerin farklı dozlarını değerlendirmiş. Çalışmada 5 mcg/kg/g veya 10 mcg/kg/g G-CSF/GM-CSF dozları karşılaştırılmıştır. 10 mcg/kg/g sitokin alan grupta nötrofil iyileşme süresi 6,6-8,2 gün, 5 mcg/kg/g sitokin alan grupta ise 10,4-10,6 gün bulunmuş. Kemoterapi sonrası meydana gelen nötropenide yüksek doz sitokin kullanmanın nötrofil iyileşme süresini kısalttığı saptanmıştır. Hastalara 10 mcg/kg/gün'den sitokin verilmesinin daha uygun olacağı belirtilmiştir.[98]

AML tanılı 46 pediatrik hastada yapılan prospektif randomize çalışmada indüksiyon kemoterapi sonrası profilaktik olarak 5 mcg/kg/g ya da 10 mcg/kg/gün'den verilen G-CSF dozları karşılaştırılmış. G-CSF tedavi ve nötropeni süresi, FEN atak sayısı, hastanede yatış süresi, antibiyotik ve antifungal tedavi sıklığı, transfüzyon ihtiyacı, destek bakım maliyeti, genel sağ kalım üzerine etkileri değerlendirilmiş ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak yüksek doz G-CSF tedavisi alan hastaların düşük doz alanlara göre daha fazla yarar sağlamadığı kanaatine varılmıştır.[99]

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Haziran 2017 - Ekim 2018 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında FEN tanısı alarak yatırılmış ya da serviste takipleri sırasında FEN tablosu geliştirmiş olan hastalar ile yapılmıştır. Çalışmada 76 hastaya ait toplam 140 FEN epizodu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 5 mcg/kg/gün ile 10 mcg/kg/gün' den verilen G-CSF dozlarının tedavi başarısı üzerine etkisi karşılaştırılmıştır. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (2 Eylül 2016 tarihli, toplantı sayısı 56, 2 numaralı etik kurul kararı).

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) tanımına göre; ANS 500/mm^3'ün altında olan veya ANS 500-1000/mm^3 arasında olup, 48 saat içinde 500/mm^3'ün altına düşmesi beklenen hastalar ile bir kez oral yoldan ölçülen ateşin ≥ 38,3°C veya bir saatten uzun süren ≥ 38°C saptanan olgular febril nötropenik hasta olarak kabul edilmektedir. Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzunda ateş aksiller bir kez >38°C veya en az bir saat süreyle >37,5°C olması olarak tanımlanmıştır.[12] Timpanik ölçümün oral termometreye eşdeğer etkinlikte kullanılabileceği belirtilmiş olup ünitemizde hastalar timpanik ölçümle değerlendirilmiştir.[100] Rektal ölçüm kullanılmamıştır. Aynı hastanın farklı zamanlardaki FEN atakları ayrı epizod olarak değerlendirildi. Yatışı sırasında birden fazla FEN atağı geçiren hastaların her bir atağı ayrı epizod olarak ele alındı. Hasta verileri için form oluşturuldu.

Hasta verileri hastaların onkoloji dosyaları, hemşire gözlemleri ve hastane bilgi yönetimi sisteminden elde edildi. Hastaların dosya numarası, adı, yaşı, cinsiyeti, onkolojik tanısı kaydedildi. Hastalar lösemi [(akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloid lösemi (AML)], lenfoma [Hodgkin lenfoma (HL), non-Hodgkin lenfoma (NHL)], solid tümörler [santral sinir sistemi tümörleri (SSS), yumuşak doku sarkomları, nöroblastom, Wilms tümörü, osteosarkom, Ewing sarkom, germ hücreli tümörler, retinoblastom, özefagus kanseri, nazofariks kanseri ve diğer kanserler] olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Hastalara tanı konulup ampirik antibiyotik tedavi başlamadan önce risk değerlendirmesi yapıldı. Hastalar düşük ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayrıldı.

ANS< 100/mm^3 olan, hastalığı remisyonda olmayan, yüksek doz kemoterapi alan veya alması planlanan, FEN tanısı anında hastanede yatmakta olan, beklenen nötropeni süresi (>10 gün) uzun olan, hipotansiyon, şok, solunum sıkıntısı, mental durum değişikliği, tiflitis, renal, kardiyak, hepatik fonksiyon bozukluğu, pnömoni, mukor, fırsatçı enfeksiyon ve ek komorbiditeleri bulunan (zona, epiglottit, plevral efüzyon, kolostomi, kolesistit, anal abse vb.) hastalar yüksek riskli olarak kabul edildi. Beklenen nötropeni süresi (<7 gün) kısa olan, hastalığı remisyonda olan, organ disfonksiyonu bulunmayan ve ek komorbiditesi olmayan hastalar düşük riskli olarak kabul edildi.[5,23]

Laboratuvar incelemesinde başlangıç tanı testleri olarak alınan tam kan sayımı, periferik yayma, böbrek fonksiyon testleri, transaminazlar, elektrolitler, total bilirubin, tam idrar tahlili (TİT) analizleri incelendi. Enfeksiyon etkenlerini belirlemek için alınan kan kültürü, idrar kültürü ve varsa diğer kültürlerin (gaita kültürü, yara sürüntü kültürü, boğaz kültürü, nazofaringeal sürüntü kültürü, balgam kültür vb.) sonuçları kaydedildi. Solunumsal semptom ve bulguları olan hastalara yapılan PAAG, HRCT ve enfeksiyon odağına yönelik göğüs, batın, pelvis ve beyin tomografileri, abdominal ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri değerlendirildi. Şüpheli mantar enfeksiyonları durumunda serumda galaktomannan, karın ağrısı ve ishal şikayeti olan hastalarda gaita mikroskopisi, Clostridium difficile toksinin araştırılması, bilinç değişikliği olan hastalarda LP, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan hastalarda ise aspirasyon ve biyopsiler değerlendirildi. FEN tanı anında ve taburculuk zamanındaki tam kan sayımı kaydedildi.

Hastaların yattığı dönemde enfeksiyon odağı olup olmadığı, varsa enfeksiyon odağının nedeni, enfeksiyon için risk oluşturabilecek port/kateter varlığı, antibiyotik başlangıcındaki tedavi şekli (monoterapi/kombinasyon tedavisi), başlangıç antibiyotik tedavisinde modifikasyon yapılıp yapılmadığı, tedavi süresince antifungal, antiviral, aminoglikozid ve glipopeptid tedavi alıp almadığı kaydedildi.

Klinik durumda ve vital bulgularda bozulma, klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyonun gösterilmesi, yeni lokalize enfeksiyon bulguları gelişmesi, ateşin tekrarlaması gibi durumlarda tedavide değişiklik yapıldığı görüldü. Tedavinin dirençli gram negatif bakteri, dirençli gram pozitif bakteri, anaerobik bakteri ve mantarları içerecek şekilde etkene yönelik olarak tekrar düzenlendiği anlaşıldı. Kliniği stabil ve kültürde üremesi olmayan hastalarda ateş yüksekliği dört güne kadar beklenmişti.

Nedeni bilinmeyen ve 4-7 günden uzun süren ateşi olan hastaların tedavisine antifungal tedavi eklenmişti. Kliniği stabil olmayan, pnömoni, kateter enfeksiyonu, ağır mukozit, gram pozitif üremesi olan, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan hastaların tedavisine glikopeptid antibiyotik eklenmişti. Tedaviye glikopeptid antibiyotik eklenmiş hastaların 2-3 gün sonra gram pozitif enfeksiyon lehine bulgu yoksa glikopeptid antibiyotik tedavisi kesilmişti. Tedaviye kemik iliği restorasyon bulguları ve ateş düzelinceye kadar devam edilmişti.

Antimikrobiyal tedaviye ek olarak yüksek riskli FEN'li hastalara, önceki kemoterapi rejimine bağlı FEN atağı geçiren, önceki FEN atak nedeniyle kemoterapi doz azaltılmasına veya kemoterapinin ertelenmesine neden olan epizodlarda tedaviye G-CSF eklemesi yapılmıştı. Tedavide G-CSF 5 mcg/kg/g ya da 10 mcg/kg/g'den subkutan (SC) veya İntravenöz (IV) olarak, yaklaşık 15-30 dakika kadar sürede günde bir kez verilmişti. G-CSF tedavisi ANS 5000-10000/mm^3 olduğunda sonlandırılmıştı.

Antimikrobiyal ve G-CSF tedavisine rağmen, nötropenisi (>10 gün) devam eden, ciddi sepsis bulguları olan, klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış dirençli gram negatif, dirençli gram pozitif, dirençli mantar enfeksiyonu olan, şok hipotonsiyon, solunum sıkıntısı, organ disfonksiyonu olan hastaların tedavisine ek olarak IVIG, pentaglobulin, DGT, steroid gibi destek tedavileri verilmişti.

Hastalar 24-72 saat sonra değerlendirilmişti. Nötropenisi düzelen (ANS>500/mm^3), ateşi düşmüş ve son 24-48 saattir ateşi kontrol altında olan, kliniği stabil, enfeksiyon odağı ve kültürde üremesi olmayan hastalarda tedavinin 7 güne tamamlandığı ya da oral antibiyotikle taburcu edildiği görüldü. Düşük riskli FEN'li hastalarda 72 saatte kan kültürleri negatif, 24 saattir ateşi yok ise, kemik iliğinin durumuna bakılmaksızın tedavi kesilip, taburcu edildiği görüldü. Nötropenisi düzelmiş, pnömoni nedeniyle takip edilen hastalar 2 - 3 hafta, gram pozitif bakteriyemisi olan hastalar 2 hafta, gram negatif bakteriyemisi olan hastalar 3 hafta takip edilip kültür negatif olunca tedavi kesilip taburcu edilmişti. Mantar enfeksiyonları nedeniyle takipli hastalar da en son kültür negatif olduktan 14 gün sonrasına kadar takip edilip, taburcu edilmişti. Hastaların yatış sonrası taburcu, sevk, exitus olup olmadığı kaydedildi.

G-CSF tedavi süresi, FEN epizodu dönemindeki yatış süresi (FEN yatış süresi), toplam hastanede yatış süresi, ateşli kalınan süre, nötropeniden çıkış süresi (ANS>500

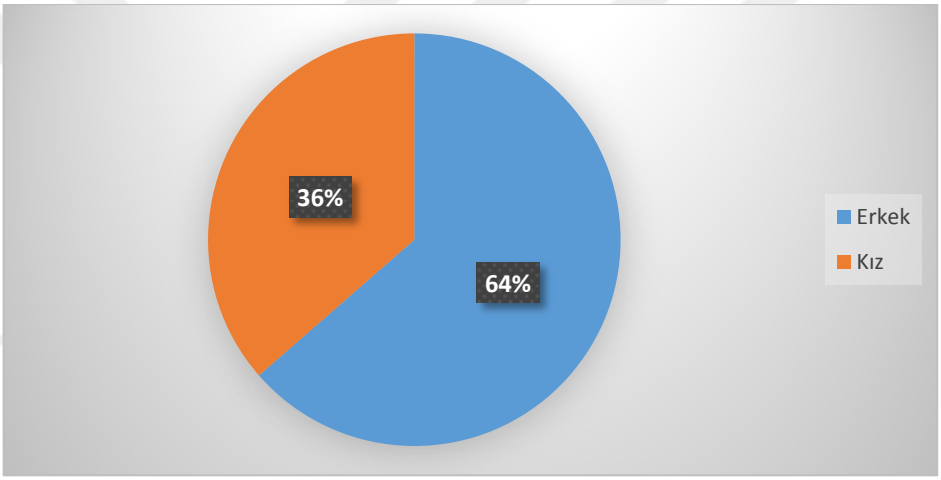
mm^3) 5 mcg/kg/gün ya da 10 mcg/kg/gün'den verilen G-CSF dozları baz alınarak karşılaştırıldı.

Hastalara verilen destekleyici bakım uygulamalarının maliyet analizlerinin yapılması planlandı. Gerekli izinler (hastane idaresi) alındıktan sonra hastanın yattığı dönemdeki toplam maliyeti (hizmet+ ilaç+ malzeme), ilaç maliyeti ve G-CSF maliyeti kaydedildi. Hastanemizde G- CSF olarak filgrastim ve biyobenzerleri kullanıldığından G-CSF maliyeti olarak filgrastim ve biyobenzerlerinin maliyeti alınmıştır.

Çalışmada verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi ya da Fisher exact testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, değişkenlerin parametrik ön test varsayımını sağladığı durumlarda iki grup arasında bağımsız örneklemler T testi, değişkenler parametrik ön test varsayımını sağlamadığı durumlarda ise Wilcoxon testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında multivaryant analiz (MANOVA) yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışma Haziran 2017- Ekim 2018 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında FEN tanısıyla serviste takip edilen 76 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların her bir FEN atağı ayrı bir epizod olarak alındı ve toplam 140 epizod değerlendirildi. Hastaların % 64'ü (n=90) erkek, % 36'sı (n=50) kız olup erkek kız oranı 1,8 bulundu (Şekil 2). Hastaların yaşı 6 ay ile 18 yaş arasında değişmekte olup erkek hastaların yaşları ortalaması 8,4±5,4 yıl iken kız hastaların yaşları ortalaması 8,95±4,25 yıl, median yaş 8,3 yıl idi.



Şekil 2. Febril nötropenili hastaların cinsiyete göre dağılımı

FEN epizodu sırasında izlenen 65 hasta (% 46,4) 5 mcg/kg/g'den, 75 hasta (% 53,6) 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almıştır. FEN epizodlarının tanılarına göre dağılımında, epizodların % 73,6'sı (n=103) solid tümörlü, % 20'si (n=28) lösemili, % 6,4'ü (n=9) lenfomalı çocuklarda gözlemlenmiştir (Tablo 4). Epizodların tanılara göre dağılımında G-CSF dozları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,75) (Tablo 4).

Solid tümörlü 103 epizodun 46 tanesinde (% 44,7) 5 mcg/kg/g'den G-CSF, 57 tanesinde (% 55,3) ise 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi verilmiştir. Solid tümörlü hastalar arasında farklı G-CSF dozları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,484). Lösemili 28 epizodda farklı G-CSF dozlarını eşit sayıda hasta kullanmıştır ve lösemili hastalar arasında farklı G-CSF dozları açısından anlamlı

farklılık saptanmadı (p=0,672). Lenfoma tanılarını içeren 9 epizodun 5 tanesinde 5 mcg/kg/g'den G-CSF, 4 tanesinde 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi verilmiştir ve lenfomalı hastalar arasında da farklı dozda G-CSF kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,733) (Tablo 4).

Tablo 4. Febril nötropeni epizodlarında tanı grupları

	5 mcg/kg/g G-CSF n (%)	**10 mcg/kg/g G-CSF n (%)**	**Toplam n (%)**	**P değeri**
Solid tümör	46 (44,7)	57 (55,3)	103 (73,6)	0,484
Lösemi	14 (50)	14 (50)	28 (20)	0,672
Lenfoma	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (6,4)	0,733
Toplam	65 (46,4)	75 (53,6)	140 (100)	0,750

Epizodlarda tanı olarak en sık nöroblastom (% 22,1), 2. sıklıkta akut lenfoblastik lösemi (ALL) (% 16,4), 3. sıklıkta yumuşak doku sarkomları (% 14,3) saptandı (Tablo 5).

Hastaların tanı dağılımları 31 (% 22,1) nöroblastom, 23 (% 16,4) ALL, 20 (% 14,3) yumuşak doku sarkomları (3 tanesi malign mezenkimal tümör, 4 tanesi fibrosarkom, 13 tanesi rabdomyosarkom), 12 (% 8,6) Ewing sarkom, 11(% 7,9) osteosarkom, 9(% 6,4) Wilms tümörü, 8 (% 5,7) santral sinir sistemi tümörleri (anaplastik epandimom, epandimom, pilositik astrositom, 2 tanesi medulloblastom, 3 tanesi PNET), 6 (% 4,3) non-Hodgkin Lenfoma (NHL) (4 tanesi Burkitt lenfoma, anaplastik lenfoma, B-hücreli lenfoblastik lenfoma), 6 (% 4,3) akut myeloid lösemi (AML), 5 (% 3,6) nazofarinks kanseri, 4 (% 2,9) Hodgkin Lenfoma (HL), 3 (% 2,1) germ hücreli tümörler (yolk salk tümörü, immatür teratom, germ hücreli tümör), 1 (% 0,7) retinoblastom, 1 (% 0,7) özefagus kanseri şeklindeydi (Tablo 5).

Tablo 5. Febril nötropenili hastalarda klinik tanı

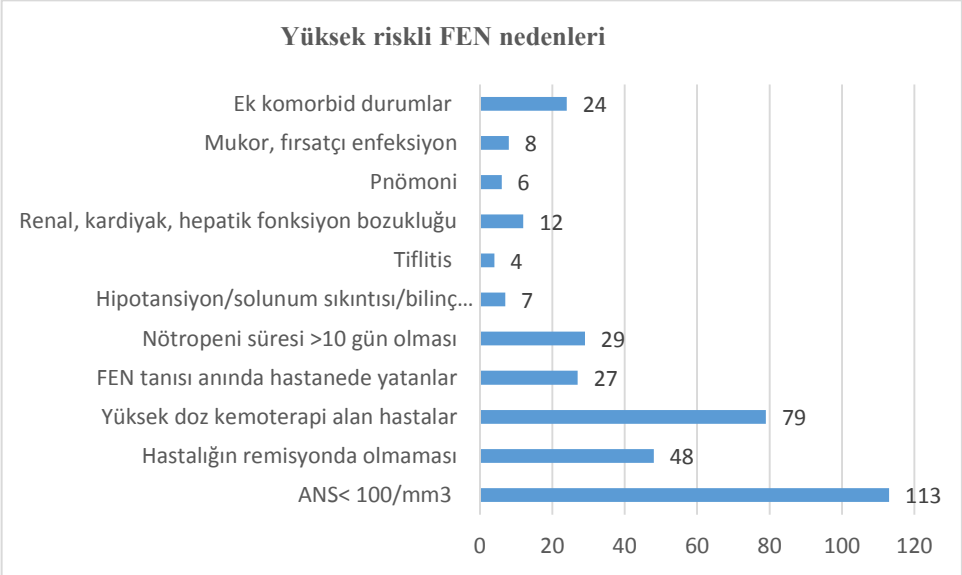
	5 mcg/kg/g G-CSF n (%)	**10 mcg/kg/g G-CSF n (%)**	**Toplam n (%)**
Nöroblastom	12 (38,7)	19 (61,3)	31 (22,1)
ALL	11 (47,8)	12 (52,2)	23 (16,4)
Yumuşak doku sarkomları	8 (40)	12 (60)	20 (14,3)
Ewing sarkom	6 (50)	6 (50)	12(8,6)
Osteosarkom	7 (63,6)	4 (36,4)	11 (7,9)
Wilms tümörü	3 (33,3)	6 (66,7)	9 (6,4)
SSS tümörleri	4 (50)	4 (50)	8 (5,7)
NHL	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (4,3)
AML	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (4,3)
Nazofarinks kanseri	2 (40)	3 (60)	5 (3,6)

Tablo 5'in devamı

HL	1 (25)	3 (75)	4 (2,9)
Germ hücreli tümörler	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (2,1)
Retinoblastom	0	1 (100)	1 (0,7)
Özofagus kanseri	1 (100)	0	1 (0,7)
Toplam	65 (46,4)	75 (53,6)	140

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, **AML:** Akut Myeloid Lösemi, **NHL:** Non-Hodgkin Lenfoma, **HL:** Hodgkin Lenfoma, **SSS Tümörleri:** Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Hastalar risk grubuna göre sınıflandırıldığında 16 hasta (% 11,4) düşük riskli grupta, 124 hasta (% 88,6) yüksek riskli grupta yer almaktaydı. Yüksek riskli hasta gruplarına bakıldığında 113 hastada (% 80,7) ANS<100 /mm^3 seyretmekteydi. 79 hasta (n=123, % 64) tedavi sırasında yoğun kemoterapi alan ya da alması planlanan hastaydı. 48 hastanın (% 34) hastalığı remisyonda değildi. 27 hasta (% 19) FEN tanısı aldığında hastanede yatmaktaydı. 29 hastanın (% 21) nötropeni süresi 10 günden uzundu. 7 hastanın (% 5) yatışı sırasında hipotansiyon, şok, solunum sıkıntısı, bilinç değişikliği mevcuttu. 4 hasta (% 3) tiflitis, 6 hasta (% 4,2) pnömoni, 8 hasta (% 5,7) mukor veya fırsatçı enfeksiyon nedeniyle takip edildi. 12 hastada (% 8,6) renal, kardiyak, hepatik fonksiyon bozukluğu vardı. 24 hastanın da (% 17,1) yatışı sırasında zona, epiglottit, plevral efüzyon, anal abse, fournier gangreni, V/P şant, nefrostomi, kolesistit, kolostomi, diyabetes insipitus, selülit gibi komorbiditeleri vardı (Şekil 3).



Şekil 3. Yüksek riskli hastalarda FEN nedenleri

Febril nötropeni nedeniyle izlenen 140 epizodun ortalama G-CSF kullanım süresi 8,84±4,60 gün, FEN yatış süresi 10,85±6,01 gün, toplam yatış süresi 14,09±10,52 gün, ateşli kalınan süre 3,30±2,28 gün, nötropeniden çıkış süresi 7,35±4,71 gündü.

Düşük riskli hastalarda ortalama G-CSF kullanım süresi 5,75±2,08 gün, FEN yatış süresi 6,88±2,30 gün, toplam yatış süresi 6,37±2,21 gün, ateşli kalınan süre 2,50±1,54 gün, nötropeniden çıkış süresi 4,06±1,28 gündü. Yüksek riskli hastalarda ortalama G-CSF kullanım süresi 9,32±4,7 gün, FEN yatış süresi 11,36±6,16 gün, toplam yatış süresi 15,11±10,77 gün**,** ateşli kalınan süre 3,40±2,35 gün, nötropeniden çıkış süresi 7,78±4,83 gündü. Yüksek ve düşük riskli hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında G- CSF kullanım süresi (p=0,004), FEN yatış süresi (p=0,005),toplam yatış süresi (p=0,000), nötropeniden çıkış süresi (p= 0,003) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ateşli kalınan süre istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,139) (Tablo 6).

Tablo 6. Risk gruplarının karşılaştırılması

	Düşük risk Ortalama±SD Medyan (min-max)	**Yüksek risk grubu Ortalama±SD Medyan (min-max)**	**Toplam Ortalama±SD Medyan (min-max)**	**P değeri**
G-CSF kullanım süresi	5,75±2,08 6 (3-9)	9,32±4,7 8 (3-28)	8,84±4,60 7(3-28)	**0,004**
FEN yatış süresi	6,88±2,30 6,5 (4-11)	11,36±6,16 10 (4-47)	10,85±6,01 10 (4-47)	**0,005**
Toplam yatış süresi	6,37±2,21 6 (3-10)	15,11±10,77 12 (3-60)	14,09±10,52 10 (3-60)	**0,000**
Ateşli kalınan süre	2,50±1,54 2 (1-6)	3,40±2,35 3 (1-12)	3,30±2,28 3 (1-12)	0,139
Nötropeniden çıkış süresi	4,06±1,28 4 (2-7)	7,78±4,83 6 (1-28)	7,35±4,71 6 (1-28)	**0,003**

5 mcg/kg/g'den G-CSF kullanan hastalarda ortalama G-CSF kullanım süresi 9,13±4,38 gün, FEN yatış süresi 11,17±5,29 gün, toplam yatış süresi14,7±11,15 gün**,** ateşli kalınan süre 3,22±2,31 gün, nötropeniden çıkış süresi 7,17±3,98 gündü (Tablo 7).

10 mcg/kg/g'den G-CSF kullanan hastalarda G-CSF kullanım süresi 8,59±4,81 gün, FEN yatış süresi 10,57±6,60 gün, toplam yatış süresi 13,5±9,98 gün**,** ateşli kalınan süre 3,36±2,28 gün, nötropeniden çıkış süresi 7,50±5,3 gündü. Her iki grup arasında G-CSF kullanım süresi (p=0,531), FEN yatış süresi (p=0,561), toplam yatış süresi (p=0,238), ateşli kalınan süre (p=0,710), nötropeniden çıkış süresi (p=0,685) istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7).

Tablo 7. Farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması

	5 mcg/kg/g G-CSF Ortalama±SD Medyan (min-max)	10 mcg/kg/g G-CSF Ortalama±SD Medyan (min-max)	Toplam Ortalama±SD Medyan (min-max)	n	P değeri
G-CSF kullanım süresi	9,13±4,38 7 (4-23)	8,59±4,81 7 (3-28)	8,84±4,60 7 (3-28)	119	0,531
FEN yatış süresi	11,17±5,29 10 (4-24)	10,57±6,60 9 (4-47)	10,85±6,01 10 (4-47)	140	0,561
Toplam yatış süresi	14,7±11,15 12 (3-60)	13,5±9,98 9 (3-48)	14,09±10,52 10 (3-60)	130	0,238
Ateşli kalınan süre	3,22±2,31 2,5 (1-11)	3,36±2,28 3 (1-12)	3,30±2,28 3 (1-12)	138	0,710
Nötropeniden çıkış süresi	7,17±3,98 6 (2-20)	7,50±5,3 6 (1-28)	7,35±4,71 6 (1-28)	138	0,685

Solid tümörlü hastalarda ortalama G-CSF kullanım süresi 8,53±4,07 gün, FEN yatış süresi 10,11±5,76 gün, toplam yatış süresi 11,74±8,68, ateşli kalınan süre 3,05±2,07 gün, nötropeniden çıkış süresi 6,83±3,96 gündü. Solid tümörlü hastalarda farklı dozlarda G-CSF tedavileri arasında G-CSF kullanım süresi (p=0,523), FEN yatış süresi (p=0,975), toplam yatış süresi (p=0,578), ateşli kalınan süre (p=0,281), nötropeniden çıkış süresi (p=0.708) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Solid tümörlü hastalarda ortalama değerler Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Solid tümörlü hastalarda farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması

Solid tümörler	5 mcg/kg/g G-CSF Ortalama±SD Medyan (min-max)	10 mcg/kg/g G-CSF Ortalama±SD Medyan (min-max)	Toplam Ortalama±SD Median (min-max)	P değeri
G-CSF kullanım süresi	8,83±3,97 7 (4-23)	8,29±4,18 7 (3-22)	8,53±4,07 7 (3-23)	0,523
FEN yatış süresi	10,09±4,44 9 (4-23)	10,12±6,67 8 (4-47)	10,11±5,76 9 (4-47)	0,975
Toplam yatış süresi	10,66±7,10 8,5 (3-35)	12,60±9,74 9 (3-48)	11,74±8,68 9 (3-48)	0,578
Ateşli kalınan süre	2,80±2,11 2 (1-8)	3,25±2,03 3 (1-9)	3,05±2,07 2 (1-9)	0,281
Nötropeniden çıkış süresi	6,67±3,28 6 (2-15)	6,96±4,460 6 (1-28)	6,83±3,96 6 (1-28)	0,708

Lösemi tanılı hastalarda ortalama G-CSF kullanım süresi 10,79±6,66 gün, FEN yatış süresi 13,46±6,56 gün, toplam yatış süresi 22,15±13,56 gün, ateşli kalınan süre 4,07±2,96 gün, nötropeniden çıkış süresi 9,11±6,62 gündü. Lösemili hastalarda farklı dozlarda G-CSF tedavileri arasında G-CSF kullanım süresi (p=0,900), FEN yatış süresi (p=0,115), toplam yatış süresi (p=0,113), ateşli kalınan süre (p=0,383), nötropeniden

çıkış süresi (p=0,890) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Lösemili hastalarda ortalama değerler Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Lösemili hastalarda farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması

Lösemi	5 mcg/kg/g G-CSF Ortalama±SD Medyan (min-max)	10 mcg/kg/g G-CSF Ortalama±SD Medyan (min-max)	Toplam Ortalama±SD Medyan (min-max)	P değeri
G-CSF kullanım süresi	11,00±6,22 9 (5-23)	10,60±7,36 7,5 (4-28)	10,79±6,66 8 (4-28)	0,900
FEN yatış süresi	15,43±6,37 15 (5-24)	11,50±6,37 10,5 (4-29)	13,46±6,56 12,5 (4-29)	0,115
Toplam yatış süresi	26,90±14,19 26 (4-60)	17,38±11,50 17 (4-41)	22,15±13,56 21,5 (4-60)	0,113
Ateşli kalınan süre	4,57±2,82 4 (1-11)	3,57±3,13 2 (1-12)	4,07±2,96 3 (1-12)	0,383
Nötropeniden çıkış süresi	9,29±5,69 6 (4-20)	8,92±7,74 7 (2-26)	9,11±6,62 6 (2-26)	0,890

Lenfoma tanılı hastalarda ortalama G-CSF kullanım süresi 7,33±3,55 gün, FEN yatış süresi 11,11±5,51 gün, toplam yatış süresi 15,55±6,69 gün, ateşli kalınan süre 3,67±1,73 gün, nötropeniden çıkış süresi 7,89±5,08 gündü. Lenfomalı hastalarda farklı dozlarda G-CSF tedavileri arasında G-CSF kullanım süresi (p=0,577), FEN yatış süresi (p=0,271), toplam yatış süresi (p=0,413), ateşli kalınan süre (p=0,184), nötropeniden çıkış süresi (p=0,890) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Lenfomalı hastalarda ortalama değerler Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Lenfomalı hastalarda farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması

Lenfoma	5 mcg/kg/g G-CSF Ortalama±SD Medyan (min-max)	10 mcg/kg/g G-CSF Ortalama±SD Medyan (min-max)	Toplam Ortalama±SD Medyan (min-max)	P değeri
G-CSF kullanım süresi	8,00±3,65 8 (4-12)	6,00±4,24 6 (3-9)	7,33±3,55 7,5 (3-12)	0,577
FEN yatış süresi	9,20±3,42 10 (5-14)	13,50±7,18 12 (7-23)	11,11±5,51 10 (5-23)	0,271
Toplam yatış süresi	17,80±6,83 19 (7-24)	12,75±6,18 11 (8-21)	15,55±6,69 16 (7-24)	0,413
Ateşli kalınan süre	3,20±0,83 3 (2-4)	4,25±2,50 4,5 (1-7)	3,67±1,73 4 (1-7)	0,184
Nötropeniden çıkış süresi	5,80±2,28 6 (3-8)	10,50±6,75 11 (2-18)	7,89±5,08 8 (2-18)	0,890

Düşük riskli hastaların farklı G-CSF dozları ile ortalama G-CSF kullanım süresi (p=0,608), FEN yatış süresi (p=0,921), toplam yatış süresi (p=0,605), ateşli kalınan süre (p=0,844), nötropeniden çıkış süresi (p=0,93) karşılaştırıldığında iki grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Düşük riskli hastalarda ortalama değerler Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Düşük riskli hastalarda farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması

Düşük risk grubu	5 mcg/kg/g G-CSF Ortalama±SD Medyan (min-max)	10 mcg/kg/g G-CSF Ortalama±SD Medyan (min-max)	P Değeri
G-CSF kullanım süresi	6,33±2,51 6 (4-9)	5,62±2,06 6 (3-9)	0,608
FEN yatış süresi	7,00±2,00 7 (5-9)	6,85±2,44 6 (4-11)	0,921
Toplam yatış süresi	7,00±1,00 7 (6-8)	6,23±2,42 6 (3-10)	0,605
Ateşli kalınan süre	2,67±1,15 2 (2-4)	2,46±1,66 2 (1-6)	0,844
Nötropeniden çıkış süresi	4,00±1,00 4 (3-5)	4,08±1,38 4 (2-7)	0,930

Yüksek riskli hastaların farklı G-CSF dozları ile ortalama G-CSF kullanım süresi (p=0,945), FEN yatış süresi (p=0,988), toplam yatış süresi (p=0,851), ateşli kalınan süre (p=0,467), nötropeniden çıkış süresi (p=0,305) karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Yüksek riskli hastalarda ortalam değerler Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Yüksek riskli hastalarda farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması

Yüksek risk grubu	5 mcg/kg/g G-CSF Ortalama±SD Medyan (min-max)	10 mcg/kg/g G-CSF Ortalama±SD Medyan (min-max)	P Değeri
G-CSF kullanım süresi	9,29±4,43 7,5 (4-23)	9,33±5,02 8 (3-28)	0,962
FEN yatış süresi	11,37±5,32 10 (4-24)	11,34±6,94 10 (4-47)	0,977
Toplam yatış süresi	15,19±11,30 12 (3-60)	15,15±10,32 13 (3-48)	0,851
Ateşli kalınan süre	3,25±2,35 3 (1-11)	3,56±2,35 3 (1-12)	0,467
Nötropeniden çıkış süresi	7,33±4,01 6 (2-20)	8,23±5,53 7 (1-28)	0,305

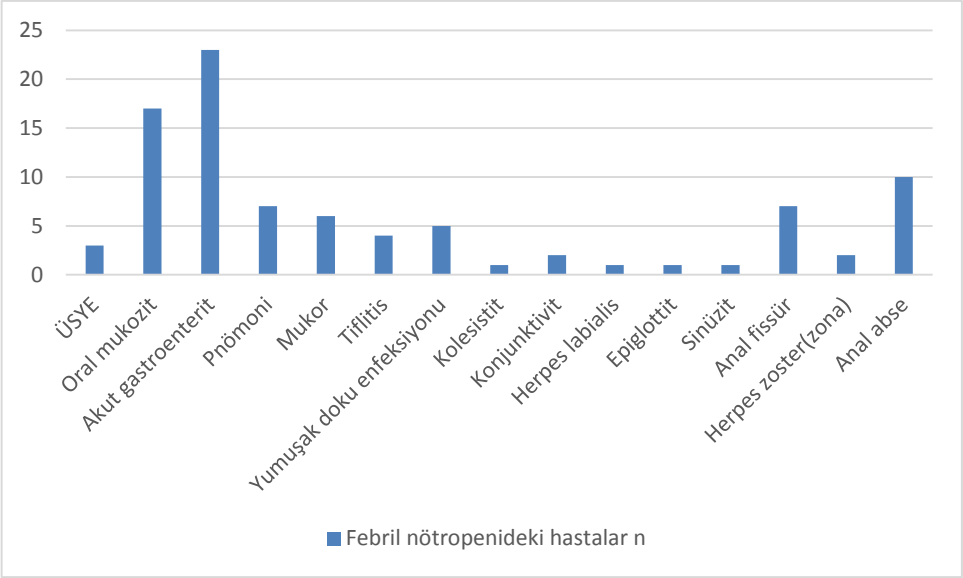
Hastaların % 2,9'unun (n=4) tedavisinde IVIG kullanılmıştır. IVIG tedavisi alan hastaların hepsi 5 mcg/kg/g'den G-CSF almıştır. Farklı dozlarda G-CSF tedavisine IVIG eklenmesine yönelik yapılan incelemede IVIG tedavisi alan hastaların tamamının düşük doz G-CSF tedavisi alan grupta olması nedeni ile iki grup arasında değerlendirme yapılamamıştır.

Hastaların % 5'inde (n=7) pentaglobulin tedavisi verilmiştir. Pentaglobulin alan hastaların 2 tanesi 5 mcg/kg/g'den G-CSF, 5 tanesi 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,32). Hastaların % 17,1'ine (n=24) tedavide DGT verilmiştir. DGT verilen hastaların 10 tanesi 5 mcg/kg/g'den G-CSF, 14 tanesi 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 0,60). Hastaların % 22,1'inde tedavide (n=31) steroid kullanılmıştır. Steroid kullanan hastaların 13 tanesi 5 mcg/kg/g'den G-CSF, 18 tanesi 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p= 0,57). Destek tedavisi alan hastalar risk gruplarına göre karşılaştırıldığında IVIG, pentaglobulin ve steroid tedavisi alan hastaların hepsi yüksek riskli grupta yer almaktaydı. DGT tedavisi alan 24 hastadan sadece biri düşük riskli olup diğerleri yüksek riskli gruptaydı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,29) (Tablo 13).

Tablo 13. Farklı G-CSF dozlarının destek tedavileri ile karşılaştırılması

		5 mcg/kg/g G-CSF n	**10 mcg/kg/g G-CSF n**	**Toplam n (%)**	**P değeri**
Pentaglobulin kullanımı	Var	2	5	7(5)	0,32
	Yok	63	70	133(95)	
DGT kullanımı	Var	10	14	24(17,1)	0,60
	Yok	55	61	116(82,9)	
Steroid kullanımı	Var	13	18	31(22,1)	0,57
	Yok	52	57	109(77,9)	

Enfeksiyon açısından FEN atakları değerlendirildiğinde hastaların yarısında enfeksiyon odağı mevcuttu (n=70, % 50). 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 44,6'sı (n=29), 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 54,7'sinde (n=41) enfeksiyon odağı vardı. Enfeksiyon odağı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,236). Enfeksiyon odağı risk gruplarına göre değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,595). Enfeksiyon odağı olanlarda enfeksiyon nedeni olarak en sık akut gastroenterit (n=23, % 16,4), 2. sıklıkta oral mukozit (n=17, % 12,1), 3. sıklıkta anal apse (n=10, % 7,1) görülmüştür. Diğer nedenler Şekil 4'te belirtilmiştir.



Şekil 4. Enfeksiyon odağı olanlarda enfeksiyon kaynağının nedenleri

FEN atağı sırasında izlenen hastaların başlangıç antibiyotik tedavisi olarak 66 hastaya (% 47,1) monoterapi, 74 hastaya (% 52,9) kombinasyon tedavisi verilmiştir. 5 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastaların % 43,1'i (n=28) monoterapi, % 56,9'u (n=37) kombinasyon tedavisi almıştır. 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 50,7'si (n=38) monoterapi, % 49,3'ü (n=37) kombinasyon tedavisi almıştır. Monoterapi/kombinasyon tedavileri farklı G-CSF dozları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,370) (Tablo 14).

Tablo 14. Farklı G-CSF dozlarının enfeksiyon odağı, antibiyotik başlangıç şekli, antibiyotik modifikasyonu, kateter, port ile karşılaştırılması

	5 mcg/kg/g G-CSF n(%)	**10 mcg/kg/g G-CSF n(%)**	**Toplam n(%)**	**P değeri**
Enfeksiyon odağı				
VAR	29(44,6)	41(54,7)	70(50)	0,236
YOK	36(55,4)	34(45,3)	70(50)	
Antibiyotik başlangıç tedavisi				0,370
Monoterapi	28(43,1)	38(50,7)	66(47,1)	
Kombinasyon tedavisi	37(56,9)	37(49,3)	74(52,9)	
Antibiyotik modifikasyonu				
VAR	49(75,4)	62(82,7)	111(79,2)	0,289
YOK	16(24,6)	13(17,3)	29(20,8)	
Kateter	1(1,5)	4(5,3)	5(3,6)	
Port	22(33,8)	25(33,3)	47(33,6)	0,480
YOK	42(64,6)	46(61,3)	88(62,9)	

Düşük riskli hastaların % 68,8'ine (n=11) monoterapi, % 31,2'ne (n=5) kombinasyon tedavisi başlanmıştır. Yüksek riskli hastaların % 44,4'üne (n=55) monoterapi, % 55,6'na (n=69) kombinasyon tedavisi başlanmıştır Risk gruplarına göre başlangıç antibiyotik tedavisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,066) (Tablo 15).

Monoterapi ya da kombinasyon tedavisi başlanan hastaların % 79,2'sinde (n=111) tedavi sırasında antibiyotik değişikliği yapılmıştır. Monoterapi alan hastaların % 72,7'sinde (n=48), kombinasyon tedavisi alan hastaların % 85,1'inde (n=63) tedavide değişiklik yapılmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,70). 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 75,4'ünde (n=49), 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 82,7'sinde (n=62) tedavide değişiklik yapılmıştır. Antibiyotik modifikasyonu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,289) (Tablo 14).

Düşük riskli hastaların % 68,8'inde (n=11), yüksek riskli hastaların % 80,6'ında (n=100) tedavi sırasında antibiyotik değişikliği yapılmıştır. Antibiyotik modifikasyonu risk gruplarıyla karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,324) (Tablo 15).

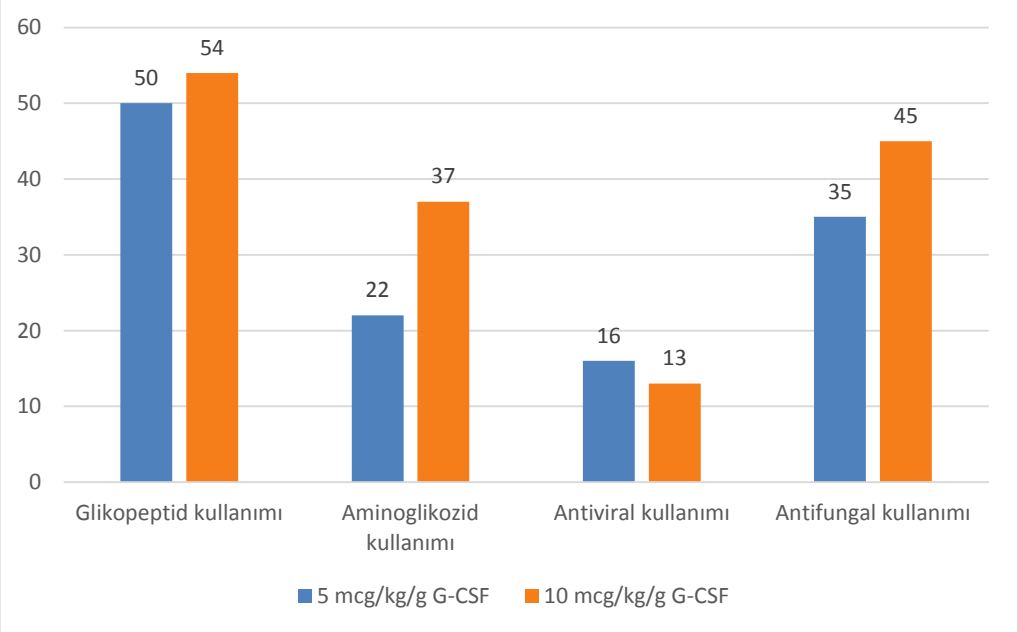
Tablo 15. Risk gruplarının enfeksiyon odağı, antibiyotik başlangıç tedavisi, antibiyotik modifikasyonu, kateter, port ile karşılaştırılması

	Düşük risk grubu n(%)	**Yüksek risk grubu n(%)**	**Toplam n(%)**	**P değeri**
Enfeksiyon odağı				
VAR	7(43.8)	63(50.8)	70(50)	0.595
YOK	9(56.2)	61(49.2)	70(50)	
Antibiyotik başlangıç tedavisi				
Monoterapi	11(68.8)	55(44.4)	66(47.1)	0.066
Kombinasyon tedavisi	5(31.2)	69(55.6)	74(52.9)	
Antibiyotik modifikasyonu				
VAR	11(68.8)	100(80.6)	111(79.2)	0.324
YOK	5(31.2)	24(19.4)	29(20.8)	
Kateter	0	5(4)	5(3.6)	
Port	2(12.5)	45(36.3)	47(33.6)	0.054
YOK	14(87.5)	74(59.7)	88(62.9)	

FEN atakları nedeniyle takip edilen 5 hastada (% 3,6) santral venöz kateter, 47 hastada (n=33,6) port mevcuttu ve 88 hastada (% 62,9) port ya da kateter yoktu. 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 1,5'inde (n=1) santral venöz kateter, % 33,8'inde (n=22) port mevcuttu. 10 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastaların ise % 5,3'ünde

(n=4) santral venöz kateter, % 33,3'ünde (n=25) port mevcuttu. Port/kateter varlığı G-CSF'in farklı dozları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,480) (Tablo 14). Risk gruplarına göre karşılaştırıldığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,054) (Tablo 15).

FEN epizodlarında antimikrobiyal tedaviye bakıldığında toplam 104 hasta (% 74,3) glikopeptid tedavi, 59 hasta (% 42,1) aminoglikozid tedavi, 29 hasta (% 20,7) antiviral tedavi, 80 hasta (% 57,1) antifungal tedavi almıştır. 5 mcg/kg/g'den G-CSF alan 50 hasta (% 76,9) glikopeptid tedavi, 22 hasta (% 33,8) aminoglikozid tedavi, 16 hasta (% 24,6) antiviral tedavi, 35 hasta (% 53,8) antifungal tedavi almıştır.10 mcg/kg/g'den G-CSF alan 54 hasta (% 72) glikopeptid tedavi, 37 hasta (% 49,3) aminoglikozid tedavi, 13 hasta (% 17,3) antiviral tedavi, 45 hasta (% 60) antifungal tedavi almıştır. Glikopeptid tedavi (p=0,505), aminoglikozid tedavi (p=0,063), antiviral tedavi (p= 0,289), antifungal tedavi (p=0,463) ile farklı G-CSF dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Antimikrobiyal tedavi ile farklı G-CSF dozlarının değerlendirilmesi

Hastalardan alınan kültür sonuçları değerlendirildiğinde 33 hastada (n=138, % 23,9) kan kültüründe, 15 hastada (n=129, % 11,6) idrar kültüründe üreme saptanmıştır. 28 hastada (n=115, % 24,3) diğer kültürlerde (yara sürüntü kültürü, boğaz kültürü, gaita kültürü) üreme saptanmıştır. 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan 14 hastada (% 21,9)

kan kültüründe, 8 hastada (% 12,7) idrar kültüründe, 14 hastada (% 22,6) diğer kültürlerde üreme olmuştur. 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan 19 hastada (% 25,7) kan kültüründe, 7 hastada (% 10,6) idrar kültüründe, 14 hastada (26,4) diğer kültürlerde üreme saptanmıştır. Kültür sonuçlarına göre farklı G-CSF dozları karşılaştırıldığında kan kültürü (p=0,602), idrar kültürü (p=0,711), diğer kültürlerde (p=0,633) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16. Kültür sonuçlarının farklı G-CSF dozları ile karşılaştırılması

	5 mcg/kg/g G-CSF n (%)	**10 mcg/kg/g G-CSF n (%)**	**Toplam n (%)**	**P Değeri**
Kan kültürü				
Üreme var	14(21,9)	19(25,7)	33 (23,9)	0,602
Üreme yok	50 (78,1)	55(74,3)	105 (76,1)	
İdrar kültürü				
Üreme var	8(12,7)	7(10,6)	15 (11,6)	0,711
Üreme yok	55(87,3)	59(89,4)	114 (88,4)	
Diğer kültürlerde				
Üreme var	14(22,6)	14(26,4)	28(24,3)	0,633
Üreme yok	48(77,4)	39(73,6)	87(75,7)	

FEN'li hastaların tanı anındaki ortanca ANS'si 10/mm^3(0-900), beyaz küre (BK) sayısı 250/mm^3(0-4060), hemotokrit düzeyi % 22,30 (11,8-37,2), hemoglobin düzeyi 7,80 (4,2-12,8) gr/dl, trombosit değerleri 26000/mm^3 (0-544000) idi (Tablo17).

5 mcg/kg/g G-CSF alan hastaların tanı anındaki ortanca ANS'si 10/mm^3 (0-420) beyaz küre (BK) sayısı 240/mm^3 (0-2770), hemotokrit düzeyi % 21,50 (11,8-37,2), hemoglobin düzeyi 7,60 (4,2-12,6) gr/dl, trombosit değerleri 20000/mm^3 (0-250000) idi (Tablo 17).

10 mcg/kg/g G-CSF alan hastaların tanı anındaki ortalama ANS'si 10/mm^3 (0-900), beyaz küre (BK) sayısı 260/mm^3 (10-4060) hemotokrit düzeyi % 23 12,4- 37,0), hemoglobin düzeyi 8,00 (4,5-12,8) gr/dl, trombosit değerleri 34000/mm^3 (0-544000) idi (Tablo 17).

İstatiksel analize göre geliş ANS (p= 0,144), beyaz küre (p=0,360), hematokrit (p=0.052), hemoglobin (p= 0,119) değerlerinde anlamlı farklılık yoktu. Tanı anındaki trombosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0,003) (Tablo 17).

Tablo 17. FEN tanı anındaki tam kan sayımı sonuçları ile farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması

	5 mcg/kg/g G-CSF Ortalama ±SD Medyan (min-max)	10 mcg/kg/g G-CSF Ortalama ±SD Medyan (min-max)	Toplam Ortalama ±SD Medyan (min-max)	P değeri
Geliş ANS (/mm^3)	28,62±60,97 10 (0-420)	92,93±176,29 10 (0-900)	63,07±138,90 10 (0-900)	0,144
Geliş BK (/mm^3)	329,85±385,28 240 (0-2770)	471,47±706,83 260 (10-4060)	405,71±582,54 250 (0-4060)	0,360
Geliş HCT (%)	22,04±5,00 21,50 (11,8-37,2)	23,67±4,94 23 (12,4-37,0)	22,92±5,02 22,30 (11,8-37,2)	0,052
Geliş Hb (gr/dl)	7,66±1,69 7,60 (4,2-12,6)	8,14±1,73 8,00 (4,5-12,8)	7,92±1,73 7,80 (4,2-12,8)	0,119
Geliş PLT (/mm^3)	33861,54±45978,89 20000 (0-250000)	64586,67±85843,83 34000(0-544000)	50321,43±71645,13 26000(0-544000)	**0,003**

Hastaların taburculuk zamanındaki tam kan sayımı farklı G-CSF dozları ile karşılaştırıldığında yapılan istatistiksel analizde anlamlı farklılık yoktu. Hastaların taburculuk zamanındaki laboratuvar bulguları Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. FEN taburculuk zamanındaki tam kan sayımı sonuçları ile farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması

	5 mcg/kg/g G-CSF Ortalama ±SD Medyan (min-max)	10 mcg/kg/g G-CSF Ortalama ±SD Medyan (min-max)	Toplam Ortalama ±SD Medyan (min-max)	P değeri
Taburcu ANS (/mm^3)	3769,54±5102,49 2070 (150-32900)	4657,60±5378,86 2560 (0-26480)	4245,29±6572,80 2355 (0-32900)	0,179
Taburcu BK (/mm^3)	5524,62±6147,70 3520 (710-40300)	6942,27±6893,23 4570 (10-32300)	6284,07±6572,80 3880 (10-40300)	0,173
Taburcu HCT (%)	25,63±4,10 24,9 (18,3-39)	26,03±4,34 25,4 (17,2-43,5)	25,84±4,22 25,2 (17,2-43,5)	0,556
Taburcu Hb (gr/dl)	8,72±1,35 8,5 (6,4-13)	8,81±1,50 8,6 (5,1-13,9)	8,77±1,43 8,6 (5,1-13,9)	0,461
Taburcu PLT (/mm^3)	86707,69±140602,91 38000 (2000-797000)	70613,33±73031,99 42000 (3000-389000)	78085,71±109575,34 40000(2000-797000)	0,665

FEN nedeniyle izlenen hastaların tanı anındaki ANS'leri değerlendirildiğinde 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 90,8'inde (n=59) ANS< 100/mm^3 olup % 9,2'inde (n=6) ANS≥ 100/mm^3 idi. 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 72'sinde (n=54) ANS< 100/mm^3 olup % 19,3'ünde (n=27) ANS≥ 100/mm^3 idi. Farklı G-CSF dozları ANS'ye göre karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p= 0,04) (Tablo 19).

FEN nedeniyle izlenen hastalar nötropeni süresine göre (<7 gün, ≥7 gün) değerlendirildiğinde 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 61,5'inde (n=40) nötropeni süresi <7 gün olup % 36,9'unda (n=24) nötropeni süresi ≥7 gün idi. 10

mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların ise % 53,3'ünde (n=40) nötropeni süresi <7 olup % 45,3'ünde (n=34) ≥7 gün idi. Nötropeni süresine göre karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,60) (Tablo 19).

Tablo 19. Absolü nötrofil sayısı (ANS) ve nötropeni süresine göre farklı G-CSF dozlarının karşılaştırılması

	5 mcg/kg/g G-CSF n(%)	10mcg/kg/g G-CSF n(%)	Toplam n(%)	n	P değeri
Geliş ANS					
ANS<100/mm^3	59(90,8)	54(72)	113(80,7)	140	**0,04**
ANS≥100/mm^3	6(9,2)	21(28)	27(19,3)		
Nötropeni süresi					
<7 gün	40(61,5)	40(53,3)	80(57,1)	138	0,60
≥7 gün	24(36,9)	34(45,3)	58(41,4)		

FEN tanısıyla izlenen hastaların doğru biçimde maliyetlerinin hesaplanabilmesi için aynı yatış sırasında iki defa FEN epizodu geçiren hastalar (4 hasta, 8 epizod) çalışmadan maliyet ve toplam yatış süresinin hesaplanması sırasında çıkarıldı. Hastalar yatış sırasında hastanemizde bulunan filgrastim ve biyobenzerleri ile G-CSF tedavisi almıştır. G-CSF maliyetinde filgrastim ve biyobenzerlerinin maliyeti dikkate alınmıştır.

Epizodlarda ortanca filgrastim maliyeti 391,88 (0-3484,53) TL, ilaç maliyeti 2383,52 (216,43-36546,41) TL, toplam maliyet 6654,41 (779,44-60860,88) TL olarak hesaplandı (Tablo 20).

Tablo 20. Toplam maliyet, ilaç maliyeti, G-CSF maliyetinin farklı G-CSF dozları ile karşılaştırılması

	5 mcg/kg/g G-CSF Ortalama ±SD Medyan (min-max)	10 mcg/kg/g G-CSF Ortalama ±SD Medyan (min-max)	Toplam Ortalama ±SD Medyan (min-max)	P değeri
Filgrastim maliyeti (TL)	530,25±566,87 389,12 (42,79-3484,53)	551,17± 483,16 397,68 (0-2654,87)	541,52±521,48 391,88 (0-3484,53)	0,860
İlaç maliyeti (TL)	5321,88±6529,46 2784,61 (310,22-36546,41)	5017,37±6333,14 2100,42 (216,43-32338,60)	5157,91±6401,74 2383,52 (216,43-36546,41)	0,598
Toplam maliyet (TL)	10707,48±10360,77 7565,63 (1314,14-51736,85)	10.345,74±11.065,59 5.989,19 (779,44-60860,88)	10512,70±10706,25 6654,41 (779,44-60860,88)	0,598

5 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastalarda ortanca filgrastim maliyeti 389,12 (42,79-3484,53) TL, ilaç maliyeti 2784,61(310,22-36546,41) TL, toplam maliyet 7565,63 (1314,14-51736,85) TL hesaplandı.10 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastalarda ortanca

filgrastim maliyeti 397,68 (0-2654,87) TL, ilaç maliyeti 2100,42 (216,43-32338,60) TL, toplam maliyet 5.989,19 (779,44-60860,88) TL hesaplandı. İki grup arasında filgrastim maliyeti (p=0,860), ilaç maliyeti (p=0,598), toplam maliyet (p=0,598) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 20).

Solid tümörlü hastalarda ortanca filgrastim maliyeti 340,52 (0-2654,87) TL, ilaç maliyeti 1926,44 (216,43-31114,20) TL, toplam maliyet 5341,83 (779,44-60860,88) TL olarak hesaplandı. Solid tümörlü hastalarda farklı dozlarda G-CSF tedavileri arasında filgrastim maliyeti (p=0,164), ilaç maliyeti (p=0,410), toplam maliyet (p=0,514) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Solid tümörlü hastalarda maliyet analizi Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. Solid tümörlü hastalarda toplam maliyet, ilaç maliyeti, G-CSF maliyetinin farklı G-CSF dozları ile karşılaştırılması

Solid tümörler	**5 mcg/kg/g G-CSF Ortalama ±SD Medyan (min-max)**	**10 mcg/kg/g G-CSF Ortalama ±SD Medyan (min-max)**	**Toplam Ortalama ±SD Medyan (min-max)**	**P değeri**
Filgrastim maliyeti (TL)	388,45±333,89 321,89 (42,79-1774,07)	511,63± 485,59 342,32 (0-2654,87)	457,17±427,61 340,52 (0-2654,87)	0,164
İlaç maliyeti (TL)	2889,04±3001,73 1893,48 (310,22-13295,59)	4431,29±5764,26 1926,44 (216,43-31114,20)	3749,45±4785,78 1926,44 (216,43-31114,20)	0,410
Toplam maliyet (TL)	6745,78±5558,80 5384,06 (1314,14-27044,94)	9358,23±10314,91 5341,83 (779,44-60860,88)	8203,25±8604,48 5341,83 (779,44-60860,88)	0,514

Lösemili hastalarda maliyet analizi Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. Lösemili hastalarda toplam maliyet, ilaç maliyeti, G-CSF maliyetinin farklı G-CSF dozları ile karşılaştırılması

Lösemi	**5 mcg/kg/g G-CSF Ortalama ±SD Medyan (min-max)**	**10 mcg/kg/g G-CSF Ortalama ±SD Medyan (min-max)**	**Toplam Ortalama ±SD Medyan (min-max)**	**P değeri**
Filgrastim maliyeti (TL)	1028,41±913,95 924,93 (120,26-3484,53)	686,29± 513,33 470,69 (42,79-1654,88)	857,35±746,90 647,51 (42,79-3484,53)	0,251
İlaç maliyeti(TL)	12151,90±9270,94 9671,75 (958,57-36546,41)	7585,84±8511,74 6192,31 (757,87-32338,60)	9868,87±9025,11 7658,85 (757,87-36546,41)	0,203
Toplam maliyet(TL)	22392,85±14065,94 18045,07 (2263,73-51736,85)	14283,75±14065,94 15.020,30 (1376,88-53709,59)	18338,30±14301,02 15902,98 (1376,88-53709,59)	0,152

Lösemili hastalarda ortanca filgrastim maliyeti 647,51 (42,79-3484,53) TL, ilaç maliyeti 7658,85 (757,87-36546,41) TL, toplam maliyet 15902,98 (1376,88-53709,59) TL olarak hesaplandı. Lösemili hastalarda farklı dozlarda G-CSF tedavileri arasında filgrastim maliyeti (p=0,251), ilaç maliyeti (p=0,203), toplam maliyet (p=0,152) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 22).

Lenfomalı hastalarda ortanca filgrastim maliyeti 427,90 (128,37-972,80) TL, ilaç maliyeti 3733,07 (974,45-19828,04) TL, toplam maliyet 11680,54 (2351,07-25623,59) TL olarak hesaplandı. Lenfomalı hastalarda farklı dozlarda G-CSF tedavileri arasında filgrastim maliyeti (p=0,312), ilaç maliyeti (p=0,435), toplam maliyet (p=0,638) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Lenfomalı hastalarda maliyet analizi Tablo 23'de verilmiştir.

Tablo 23. Lenfomalı hastalarda toplam maliyet, ilaç maliyeti, G-CSF maliyetinin farklı G-CSF dozları ile karşılaştırılması

Lenfoma	**5 mcg/kg/g G-CSF** **Ortalama ±SD** **Medyan (min-max)**	**10 mcg/kg/g G-CSF** **Ortalama ±SD** **Medyan (min-max)**	**Toplam** **Ortalama ±SD** **Medyan (min-max)**	**P değeri**
Filgrastim maliyeti (TL)	426,23±244,92 427,9 (128,37-684,64)	635,93± 334,29 630,01 (310,89-972,80)	519,43±290,02 427,90 (128,37-972,80)	0,312
İlaç maliyeti (TL)	7999,67±7478,18 3766,30 (1746,46-19828,04)	4435,31±4654,33 2767,60 (974,45-11231,61)	6415,51±6293,98 3733,07 (974,45-19828,04)	0,435
Toplam maliyet (TL)	13603,78±8349,85 12875,36 (2351,07-25623,59)	10631,76±9804,26 7153,09 (3391,92-24828,95)	12282,88±8565,04 11680,54 (2351,07-25623,59)	0,638

Düşük risk grubunda ortanca filgrastim maliyeti 161,46 (0- 470,65) TL, ilaç maliyeti 844,43 (216,43- 3663,61) TL, toplam maliyet 2379,92 (779,44- 7823,96) TL olarak hesaplandı. Yüksek risk grubunda ortanca filgrastim maliyeti 427,90 (42,79-3484,53) TL, ilaç maliyeti 3192,50 (310,22-36546,41) TL, toplam maliyet 7752,50 (1314,14- 60860,88) TL olarak hesaplandı. Maliyetler risk gruplarına göre değerlendirildiğinde yüksek riskli grupta filgrastim maliyeti (p= 0,001), ilaç maliyeti (p= 0,001), toplam maliyet (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Düşük riskli hastalarda 5 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastalarda ortanca filgrastim maliyeti 128,37 (85,58-240,52) TL, ilaç maliyeti 1052,50 (501,95- 1746,46) TL, toplam maliyet 2335,12 (2307,73-2351,07) TL olarak hesaplandı. Düşük riskli hastalarda 10 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastalarda ortanca filgrastim maliyeti 194,56 (0-470,65) TL,

ilaç maliyeti 828,88 (216,43-3663,31) TL, toplam maliyet 2568,18 (779,44- 7823,96) TL olarak hesaplandı. Düşük riskli hastalarda maliyet farklı G-CSF dozları ile karşılaştırıldığında filgrastim maliyeti (p= 0,763), ilaç maliyeti (p= 0,925), toplam maliyet (p=0,701) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yüksek riskli hastalarda 5 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastalarda ortanca filgrastim maliyeti 394,64 (42,79-3484,53) TL, ilaç maliyeti 3146,59 (310,22-36546,41) TL, toplam maliyet 7766,03 (1314,14- 51736,85) TL olarak hesaplandı. Yüksek riskli hastalarda 10 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastalarda ortanca filgrastim maliyeti 493,30 (85,58- 2654,87) TL, ilaç maliyeti 3560,89 (508,77- 32338,60) TL, toplam maliyet 7738,97 (1714,17- 60860,88) TL olarak hesaplandı. Yüksek riskli hastalarda maliyet farklı G-CSF dozları ile karşılaştırıldığında filgrastim maliyeti (p= 0,397), ilaç maliyeti (p= 0,777), toplam maliyet (p=0,657) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 24. Multivaryans analiz testleri

Etken		Value	F	Hipotez df	Hata df	P değeri	Partial Eta Squared
5-10 mcg/kg/g GCSF	Pillai's Trace	,097	1,336	8,000	100,000	0,235	,097
	Wilks' Lambda	,903	1,336	8,000	100,000	**0,235**	**,097**
	Hotelling's Trace	,107	1,336	8,000	100,000	0,235	,097
	Roy's Largest Root	,107	1,336	8,000	100,000	0,235	,097

Tablo 25. Farklı GCSF dozlarının bağımlı değişkenler arasındaki farklılıklarına ilişkin bulgular

Bağımlı Değişkenler	5 -10 mcg/kg/g GCSF	P değeri	Ortalama	Std. Hata	95% Confidence Interval(CI)	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Filgrastim tutarı (TL)	5 mcg/kg/g	0,182	397,646	55,855	286,920	508,372
	10 mcg/kg/g		499,598	51,419	397,667	601,530
Toplam ilaç tutarı (TL)	5 mcg/kg/g	0,892	4.535,707	848,201	2854,246	6217,168
	10 mcg/kg/g		4378,645	780,833	2830,735	5926,555
Toplam yatış süresi (gün)	5 mcg/kg/g	0,433	13,480	1,367	10,770	16,190
	10 mcg/kg/g		12,017	1,258	9,522	14,512
Toplam Maliyet (TL)	5 mcg/kg/g	0,751	9440,580	1340,789	6782,622	12098,538
	10 mcg/kg/g		8859,859	1234,296	6413,010	11306,707
Nötropeniden çıkış süresi (gün)	5 mcg/kg/g	0,776	6,980	,603	5,784	8,176
	10 mcg/kg/g		6,746	,556	5,645	7,847
GCSF süre (gün)	5 mcg/kg/g	0,321	9,020	,627	7,777	10,263
	10 mcg/kg/g		8,169	,577	7,025	9,314
FEN yatış süresi (gün)	5 mcg/kg/g	0,294	10,280	,681	8,931	11,629
	10 mcg/kg/g		9,305	,627	8,063	10,547
Ateşli kalınan süre (gün)	5 mcg/kg/g	0,643	3,000	,295	2,414	3,586
	10 mcg/kg/g		3,186	,272	2,647	3,726

Tek yönlü gruplar arası çok değişkenli varyans analizinde sekiz bağımlı değişken, bir bağımsız değişken kullanılmıştır. Testin ön kabullerinin kontrolleri yapılmıştır ve ciddi bir ihlal olmamıştır. Tablo (24,25) incelendiğinde, G-CSF doz değişkeninin bağımlı değişkenler üzerindeki etkisi için Wilks' Lambda değerinin 0,097 olduğu ve p=0,235 olduğu için anlamlı düzeyde olmadığı görülmektedir. Yani filgrastim ilaç tutarı, toplam ilaç tutarı, toplam yatış süresi, toplam maliyet, nötropeniden çıkış süresi, G-CSF süresi, yatış süresi, FEN yatış süresi ve ateşli kalınan süre alt testlerinde farklı G-CSF dozları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

140 FEN epizodu nedeniyle takip edilen hastaların % 2,1'i (n=3) yatış sırasında exitus olmuştur. Exitus olan 3 hastanın hepsi de 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almış olup 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastalarda exitus görülmemiştir. Hasta sayıları yeterli olmadığı için G-CSF'in farklı dozları ile mortalite ve sağkalım analizi yapılamamıştır.

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinde son yıllarda sağkalım artmış olmasına rağmen tanıların heterojen ve kemoterapi rejimlerinin yoğun olması nedeni ile nötropeni halen sık görülmekte ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar açısından risk oluşturmaktadır. Özdemir ve arkadaşları 2000 yılından sonra tedavi edilen hastaların, 2000 yılından önce tedavi edilen hastalara göre febril nötropeni görülme sıklığında daha fazla artış olduğunu belirtmişlerdir.[101] Tedaviye bağlı nötropeni kemoterapinin en önemli doz kısıtlayıcı yan etkisidir. Nötropeni kemoterapi rejimlerinde kemoterapinin ertelenmesine ya da tedavinin erken sonlanmasına neden olmaktadır.[4] Nötropeni ayrıca hastalığın kontrolünü tehlikeye atabilmekte ya da iyileşme sürecini uzatabilmektedir.[102] Febril nötropeni uzun süreli hastanede yatış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, düşük yaşam kalitesi ve mortaliteye neden olmaktadır. FEN hastalarında ampirik antibiyotik tedavisi öncesi mortalite % 75'lerde seyretmekte iken son zamanlarda tanı, tedavi ve destekleyici bakımdaki gelişmeler sonucunda mortalite % 5 ile % 13,7 arasında seyretmektedir.[103-105] Antibiyotik tedavisinin yanısıra destekleyici bakımdaki gelişmeler tedavi başarısını artırmıştır. Transfüzyon, intravenöz immünoglobulin tedavisi, ağrı yönetimi, beslenme desteği, donör granülosit transfüzyonu, hematopoetik büyüme faktörü kullanımı FEN'li hastalarda verilen destek tedavilerinden bazılarıdır. Hematopoetik büyüme faktörü olan granülosit koloni stimüle edici faktörün (G-CSF) profilaktik kullanımı, nötropeniye bağlı negatif olayların riskini ve süresini önemli ölçüde azaltmaktadır.[105]

Çocukluk çağı kanserlerinin her yaşta erkeklerde görülme sıklığı daha fazla olup, erkek kız oranı ortalama 1,2'dir.[106] Sezgin ve arkadaşlarının febril nötropenide ampirik antibiyotik tedavilerini karşılaştırdığı çalışmasında epizodların % 62'si erkek, % 38'i kızdı ve erkek kız oranı 1,6 idi.[107] Bizim çalışmamızda ise febril nötropeni epizodlarının % 64'ü (n=90) erkek, % 36'sı (n=50) kız çocuklarda görülmüş olup erkek kız oranı 1,8 bulunmuştur.

Ülkemizde 2017 kanser istatistikleri verilerine göre çocukluk çağında en sık lösemiler, ikinci sıklıkta SSS tümörleri, üçüncü sıklıkta lenfomalar görülmektedir.[108] Febril nötropeni görülme sıklığı yoğun sitotoksik kemoterapiden dolayı hematolojik

maligniteleri olan hastalarda daha fazla görülmektedir. Al-Tawfig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hematolojik maligniteli hastaların % 80'ininde, solid tümörlü hastaların ise % 10-50'sinde kemoterapi sonrası febril nötropeni geliştiğini belirtmişlerdir.[109] Çalışmamızda 140 FEN epizodunun tanılarına göre dağılımında, epizodların % 73.6'sı (n=103) solid tümörlü, % 20'si (n=28) lösemili, % 6,4'ü (n=9) lenfomalı çocuklarda gözlemlenmiştir. Epizodlarda tanı olarak en sık nöroblastom (% 22,1), ikinci sıklıkta ALL (% 16,4), üçüncü sıklıkta yumuşak doku sarkomları (% 14,3) saptanmıştır.

Erkek hastaların yaşları ortalaması 8,4±5,4 yıl iken kız hastaların yaşları ortalaması 8,95±4,25 yıl, median yaş 8,3 yıldı (6 ay-18 yaş). Kebudi ve arkadaşlarının yaptığı 829 FEN epizodunun değerlendirildiği çalışmada ise median yaş 6 yıl olarak bulunmuştur.[110]

Febril nötropeni tanısı konulduğu anda tedaviye başlamadan hastalar risk grubu açısından değerlendirilmelidir. Çünkü febril nötropeninin standart bir tedavisi yoktur ve hastaların tedavileri demografik özelliklerine, hastalığa özgü faktörlere, tedaviyle ilişkili faktörlere, epizod sayısına ve ek komorbid durumlara göre bireyselleştirilmelidir. Hastaların düşük ve yüksek riskli olarak belirlenmesi tedavi yaklaşımını belirlemektedir. Düşük riskli hastaların ayaktan, oral tedaviyle izlenebilme imkanı varken yüksek riskli hastalar hastaneye yatırılarak IV antibiyotik tedavisi almaktadır. Ancak ülkemiz koşulları ve hastaların durumları nedeni ile pediatrik FEN'li hastaların ayaktan tedavi seçeneği uygulanabilir görünmemektedir. Bizim çalışmamızda 16 hasta (% 11,4) düşük riskli grupta, 124 hasta (% 88,6) yüksek riskli grupta yer almaktaydı. Paolino ve arkadaşlarının düşük riskli hastaların ayaktan takibini değerlendirdiği çalışmada % 60 hasta yüksek riskli, % 40 hasta düşük riskli grupta yer almaktaydı.[111] Alexander ve ark. febril nötropenili çocuklarda risk kriterlerini değerlendirdiği çalışmasında ise % 47 hasta yüksek riskli, % 53 hasta düşük riskli grupta yer almaktaydı.[112]

Enfeksiyonlar febril nötropenili hastalarda morbidite ve mortalitenin en sık sebepleridir. Nötropeni süresinin >10 gün olması ve ANS<100 /mm^3 olması enfeksiyon riskini artıran en önemli faktörlerdir ve bu hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir.[12] Sezgin ve ark.'nın 284 febril nötropeni epizodunu değerlendirdiği çalışmada epizodların % 70'inde ANS<100 /mm^3 ve % 20'inde

nötropeni süresi >10 gün idi.[107] Çalışmamızda epizodların % 80,7'inde (n=113) ANS<100 /mm^3 ve epizodların % 21'inde (n=29) nötropeni süresi >10 gün idi.

FEN nedeniyle takip edilen hastalar komplikasyon (tedavi değişikliği, hastanede yatış, nötropeni süresi, bakteriyemi, maliyet, ateş vb.) ve ölüm açısından aynı riski taşımamaktadır. Düşük riskli hastalarda ilaçlara bağlı toksisite daha az görülmekte, maliyet daha az olmakta ve yaşam kalitesi daha iyi olmaktadır. Alexander ve ark.'nın febril nötropenili çocuklarda risk kriterlerini değerlendirdiği çalışmada yüksek riskli hastalarda ortalama nötropeni süresi (7 ve 4,7 g, p= <0,001) ve hastanede kalış süresinin daha uzun (10,3 ve 7,1 g, p=<0,001) olduğunu saptamışlardır. Ateşli kalınan sürenin düşük ve yüksek riskli grupta ise benzer olduğunu belirtmişlerdir (2,8 ve 2,4 g).[112] Benzer şekilde bizim çalışmamızda yüksek riskli grupta ortalama nötropeniden çıkış süresi (7,78 ve 4,06 g, p=0,003) ve hastanede kalış süresi daha uzun (15,11 ve 6,37 g, p=0,000) bulunmuştur. Aynı şekilde bizim çalışmamızda da ateşli kalınan süre açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (3,40 ve 2,50 g, p=0,139). Ayrıca çalışmamızda yüksek riskli grupta G-CSF kullanım süresi daha uzun (9,32 ve 5,75 g, p=0,004) ve FEN yatış süresi daha uzun (11,36 ve 6,88 g, p=0,005) bulunmuştur.

1980'lerde nötropeni için etkili birincil tedavi yoktu. Hastalar genellikle antibiyotikler, sıvı replasmanı ve diğer destekleyici tedaviler almaktaydı.[86,87] Eski yöntemler genellikle sağkalımı azaltıyor ve dirençli enfeksiyonlara neden oluyordu. Her ne kadar geniş spektrumlu antibiyotikler febril nötropenide temel tedavi şekli olsada nötropeni halen enfeksiyon gelişimi için önemli risk faktörüdür ve bu nedenle nötropeni iyileşmesi için ek destek tedavilere ihtiyaç duyulmuştur. Koloni stimüle edici faktörler (CSF) FEN'de kullanılan destek tedavisi olup klinikte kullanılmaya başlandıktan sonra yapılan çalışmalarda hastanede yatış süresi, antibiyotik kullanımı, nötropeni süresi, tedavi maliyeti ve febril nötropeni sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir. G-CSF tedavisi uygun dozlarda verildiğinde iyi tolere edilebilmekte ve yan etkisi nispeten azdır. Ancak doz arttıkça yan etki görülme sıklığı değişebilmektedir. G-CSF tedavisine bağlı en sık görülen yan etki kemik ağrısı olmakla birlikte grip benzeri tablo, hiperürisemi, trombositopeni, döküntü, artmış karaciğer enzimleri, artmış LDH, myalji gibi yan etkiler de görülebilmektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan G-CSF'lerin erişkin hastalarda dozu, zamanlaması, uygulanmasıyla ilgili kaynaklar daha fazla iken çocuklarda G-CSF için uygun verilme dozu ile ilgili çalışmalar yeterli değildir.

Çalışmamızda hastalar 65 epizodda (% 46,4) 5 mcg/kg/g'den, 75 epizodda (% 53,6) 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almıştır. Çalışmamızda her iki grup arasında ortalama nötropeniden çıkış süresi (7,17 ve 7,50 g, p= 0,685), ateşli kalınan süre (3,22 ve 3,36 g, p=0,710), toplam hastanede yatış süresi (14,7 ve 13,5 g, p=0,238), FEN yatış süresi (11,17 ve 10,57 g, p=0,561), G-CSF kullanım süresi (9,13 ve 8,59 g, p=0,531) açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastalar tanı gruplarına (lösemi, lenfoma, solid tümör) göre ayrı ayrı farklı G-CSF dozları ile değerlendirildiğinde ortalama nötropeniden çıkış süresi, ateşli kalınan süre, toplam hastanede yatış süresi, FEN yatış süresi, G-CSF kullanım süresi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Benzer çalışmalara baktığımızda, Deb ve arkadaşları monoterapi/kombine tedavi alan pediatrik solid tümörlü hastalarda 5 mcg/kg/g veya 10 mcg/kg/g'den verilen G-CSF/GM-CSF dozlarını karşılaştırmış ve yüksek doz alan grupta nötrofil iyileşme süresi 6,6-8,2 gün, düşük doz alan grupta ise 10,4-10,6 gün bulunmuştur. Kemoterapi sonrası meydana gelen nötropenide yüksek doz sitokin kullanmanın nötrofil iyileşme süresini kısalttığı saptanmıştır.[98] Kung ve ark. kemoterapi sonrası oluşan nötropenide 250 ya da 500 mcg/m^2/g'den GM-CSF tedavisi verilen solid tümörlü pediatrik hastaları karşılaştırmış ve nötrofil iyileşme süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.[97] Cairo ve ark. rekürren/refrakter solid tümörlü pediatrik hastalarda ICE kemoterapisi sonrası başlanan 5 ya da 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi verilen hastalarda nötrofil iyileşme süresi (ortanca 21 ve 19 gün, p=0,97), ateşli gün sayısı (ortanca 4 ve 5,5 g, p=0,34) açısından anlamlı farklılık saptamamıştır ve ICE kemoterapisi sonrası farklı dozda G-CSF kullanımının nötrofil iyileşmesini hızlandırmada önemli bir yarar sağlamadığı kanaatine varmışlardır.[96] Inaba ve ark.'nın yaptığı AML tanılı pediatrik hastalarda indüksiyon kemoterapi sonrası profilaktik olarak verilen 5 ya da 10 mcg/kg/g G-CSF dozlarının karşılaştırılmasında G-CSF tedavi süresi (ortanca 13 ve 14 g, p=0,86), nötropeni süresi (ortanca 13,11 ve 12,10 g, p=0,54), hastane yatış süresi (p=0,48) açısından anlamlı farklılık saptanmamış ve sonuç olarak yüksek doz G-CSF tedavisi alan hastaların düşük doz alanlara göre daha fazla yarar sağlamadığı kanaatine varılmıştır.[99]

Kubota ve ark. kemoterapi ilişkili nötropenide 100 ile 250 mcg/m^2/g'den G-CSF tedavisi verilen pediatrik hastalarda nötropeni süresi (ANS<500 /mm^3) (ortanca 8,9 ve

7,2, p=0,022) ve nötrofil iyileşme süresi (ANS>500/mm^3) (ortanca 6,1 ve 4,3 g, p=0,001) yüksek doz alan grupta anlamlı olarak daha kısa bulmuştur. İki grup arasında ateş süresi (ortanca 2 ve 1 g, p=0,108) açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, her grup iki kürden oluşan aynı rejimi almış ve her grupta iki farklı G-CSF dozu da verilmiştir. Sadece ikinci grupta yüksek doz G-CSF alanlarda anlamlı sonuç elde edildiği için sitotoksik kemoterapinin indüklediği myelosupresyon derinliğinin G-CSF kullanımının etkinliğini belirlediği sonucuna varmışlardır.[95] Bokemeyer ve ark. ise ileri testis kanseri olan erişkin hastalarda ICE kemoterapisi sonrası 5 ya da 10 mcg/kg/g'den verilen GM-CSF tedavisini karşılaştırmıştır. Hastalar bir siklusun tekrarlanması şeklinde toplam dört siklus kemoterapi almış ve her siklusta farklı GM-CSF dozları karşılaştırılmıştır. Granülositopeni süresi (ANS<500/mm^3) sadece dördüncü siklusta (13 ve 9 g, p= <0,005) anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. 10 günden uzun süreli GM-CSF kullanan hastalar iki grupla kıyaslandığında hasta sayısı olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (19 ve 14 hasta). Standart doz kemoterapide nötropeniyi iyileştirmek için günde 5 mcg/kg/g GM-CSF dozu yeterli olabilirken, tekrarlayan doz şeklinde yoğunlaştırılmış kemoterapi döngüleri alan hastalarda yüksek GM-CSF dozu verilmesinin daha avantajlı olabileceği sonucuna varmışlardır.[113] Erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada ise kemoterapiye bağlı febril nötropenide düşük ve standart doz verilen CSF tedavileri (2,5-5 mcg/kg/g G-CSF, 100-250 mcg/m^2 GM-CSF) karşılaştırılmış ve gruplar arasında nötropeni süresi, hastanede yatış süresi, kemoterapi süresi ve antibiyotik kullanım süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuçta düşük doz tedavinin standart doz tedavi kadar etkili olabileceği kanaatine varmışlardır.[114]

Çalışmamızda ayrıca hastalar risk gruplarına göre farklı G-CSF dozları ile değerlendirilmiş olup yüksek ve düşük riskli hastalarda G-CSF kullanım süresi, FEN yatış süresi, toplam yatış süresi, ateşli kalınan süre, nötropeniden çıkış süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Granülositler enfeksiyon kontrolü için önemlidir. Özellikle de uzamış nötropenisi olan ve antibiyotik, antifungal tedaviye rağmen ciddi enfeksiyonu devam eden hastalara tedavide DGT verilebilmektedir.[115] G-CSF (3-10 mcg/kg) ile tedavide nötrofiller periferik kana dağılarak dolaşımdaki nötrofil sayısı 15 katına kadar artabilmektedir.[116] G-CSF'in uyardığı DGT infüzyonu, nötrofil sayısında ölçülebilir artışlarla

sonuçlanmakta ve nötropeninin süresini ve şiddetini azaltmaktadır.[117] Ayrıca yapılan çalışmalarda DGT kullanımının ciddi enfeksiyonlarda güvenli ve etkin, sağkalım üzerine de olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.[60-62] Çalışmamızda hastaların % 17,1'ine (n=24) tedavide DGT verilmiştir. DGT verilen 10 hasta 5 mcg/kg/g'den G-CSF, 14 hasta 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almıştır. DGT tedavisi alan 24 hastadan sadece bir hasta düşük riskli olup diğerleri yüksek riskli gruptaydı (p= 0,29). Farklı dozlarda G-CSF kullanımının DGT tedavi sıklığı üzerine bir etkisi görülmemiştir (p= 0,60).

Steroid tedavisi onkoloji hastalarında spinal kord basısı, vena cava superior sendromu, artmış intrakranial basınç, barsak obstrüksiyonu gibi geniş kullanım alanına sahiptir. Steroid tedavisine cevap olarak büzücü etkiyle (anti-swelling) tümör çevresindeki ödem azalmakta (beyin tümörü, beyin metastazı), anti infalamatuvar etkiyle ağrıda azalma sağlanmakta ve antitümoral etki ile lösemi, lenfoma gibi hastalıklarda hastalığın ilerlemesi önlenmektedir.[118] Glukokortikoidler periferik kan hücrelerini uyararak polimorfonükleer lökositlerin mobilizasyonunu uyarır ve dolaşımda nötrofil sayısını 2-3 kat arttırır.[116] Klinikte G-CSF kullanımına rağmen bazı hastalarda hemotolojik iyileşme yavaş olur ve bu nedenle nötropeni süresi daha uzun seyretmektedir. Uzamış nötropeni nedeniyle hastalar dirençli bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı yüksek risk altında olmaktadır. Liles ve ark. gönüllüler üzerinde, ayrı ve kombinasyon halinde G-CSF ve deksametazon tedavisinin periferik kanda nötrofil mobilizasyonunu karşılaştırdığı çalışmasında, deksametazonun normal deneklerde G-CSF ile indüklenen nötrofil seviyesini önemli ölçüde artırdığını saptanmışlardır. Bu nedenle çalışmada deksametazon (8 mg) ve G-CSF (300-600 mcg) kombinasyonunun uygun ve tolere edilebilen bir rejim olduğu kanaatine varmışlardır.[119] Çalışmamızda hastaların % 22,1'inde (n=31) tedavide steroid kullanılmıştır. Steroid kullanan hastaların hepsi yüksek riskli grupta olup, 13 hasta 5 mcg/kg/g'den G-CSF, 18 hasta 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almıştır (p=0,57). Ünitemizde tercih edilen sterod tipi metilprednizolon olup genellikle 2 mg/kg/g dozunda ve 3-7 gün kullanılmıştır. Farklı dozlarda G-CSF kullanımının tedavide steroid kullanımı üzerine etkisi olmamıştır.

IVIG immün yetmezlik, Kawasaki hastalığı, akut myastenia gravis gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanım endikasyonu varken son yıllarda endikasyon dışı

kullanımı artmıştır. Masaoka ve ark. yaptıkları çalışmada IVIG tedavisinin, antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanıldığında ciddi enfeksiyonlar için etkili olabileceği sonucuna varmışlardır.[120] Aynı çalışmada IVIG tedavisi alan ve almayan grup arasında CSF kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Kobayashi ve ark. febril nötropenili hastalar üzerinde yapılan çalışmalarında, ciddi enfeksiyonu olan hastalarda tedavide IVIG kullanılabileceği özellikle de IgG seviyesi düşük olan hastalarda etkili olabileceği sonucuna varmışlardır.[121] Bizim çalışmamızda da hastaların % 2,9'unda (n=4) tedavide IVIG verilmiş olup hastaların hepsi yüksek riskli grupta yer almaktaydı. IVIG tedavisi alan hastaların hepsi 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almıştır. Farklı dozlarda G-CSF tedavisine IVIG eklenmesine yönelik yapılan incelemede IVIG tedavisi alan hastaların tamamının düşük doz G-CSF tedavisi alan grupta olması nedeni ile iki grup arasında değerlendirme yapılamamıştır.

Pentaglobulin, poliklonal IgM ile zenginleştirilmiş immünoglobulindir. Sepsis veya septik şokta yardımcı tedavi olarak faydalı olacağını belirten çeşitli çalışmalar mevcuttur.[122,123] IgM primer antikor yanıtının ana bileşenidir ve IgG antikoruyla karşılaştırıldığında bakteriyal aglütinasyonda ve toksinlerin nötralizasyonunda IgM pentamerik yapısından dolayı daha üstündür.[122] Azık ve ark. kök hücre nakli sonrası profilaktik IVIG ve pentaglobulin tedavisini nötropeni, hastanede yatış, sepsis, ateş ve bakteriyemi yönünden karşılaştırmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.[123] Çalışmamızda hastaların % 5'ine (n=7) pentaglobulin tedavisi verilmiştir. Pentaglobulin alan hastaların hepsi yüksek riskli olup, 2 hasta 5 mcg/kg/g'den G-CSF, 5 hasta 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almıştır (p=0,32). Farklı dozlarda G-CSF tedavisinin pentaglobulin kullanımı üzerine etkisi olmamıştır.

Nötropeni enfeksiyon gelişme riskini artırmaktadır. Ancak nötropenik hastalarda enfeksiyonun bir kısmı mikrobiyolojik veya klinik olarak gösterilebilmektedir ve çoğu hastada ise enfeksiyon belirtisi sadece ateş olabilmektedir. Enfeksiyonun en değerli göstergesi kültürde etken olan patojenin üremesinin gösterilmesidir ve en sık enfeksiyon etkeni ise bakteriyemidir.[30] Bakteriyemi sıklığı % 20-46,5'lerde seyretmektedir. Klastersky ve ark. FEN'li hastalarda bakteriyemi ile ilgili çalışmasında bakteriyemi oranını % 23 bulmuştur.[30] Çalışmamızda FEN ataklarında bakteriyemi oranı literatürle uyumlu olup % 23,9 (n=33) bulundu. Erişkin lenfoma transplant alıcılarında hematopoetik büyüme faktörlerinin bakteriyemi sıklığına etkisinin değerlendirildiği

çalışmada CSF alan grupta bakteriyemi sıklığında azalma gözlemlenmiştir.[124] Keiser ve ark. yaptıkları çalışmada HIV(+) nötropenik hastalarda G-CSF kullanımının bakteriyemi sıklığını azalttığı sonucuna varmışlardır ve bunu da G-CSF kullanımı ile birlikte fagositozun artmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.[125] Burney ve ark. kemoterapi ilişkili febril nötropenide düşük ve standart doz CSF tedavisinin (2,5-5 mcg/kg/g G-CSF, 100-250 mcg/m^2 GM-CSF) klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon açısından gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (2,5 mcg/kg/g G-CSF: % 40, 5 mcg/kg/g G-CSF: % 69, 100 mcg/m^2GM-CSF: % 10, 250 mcg/m^2GM-CSF: % 13).[114] Cairo ve ark. rekürren/refrakter solid tümörlü pediatrik hastalarda ICE kemoterapisi sonrası 5 ya da 10 mcg/kg/g'den verilen G-CSF tedavisinin bakteriyel ve fungal enfeksiyon sıklığı üzerine farklı bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir.[96] Benzer şekilde Bokemeyer ve arkadaşları, Inaba ve arkadaşları da farklı dozlarda CSF tedavisinin ciddi enfeksiyon görülme sıklığı üzerine bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir.[99,113] Bizim çalışmamızda da 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 21,9'unda (n=14) kan kültüründe, % 12,7'inde (n=8) idrar kültüründe, % 22,6'ında (n=14) diğer kültürlerde üreme olmuştur. 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 25,7'inde (n=19) kan kültüründe, % 10,6'ında (n=7) idrar kültüründe, % 26,4'ında (n=14) diğer kültürlerde üreme saptanmıştır. Farklı dozlarda G-CSF kullanımının bakteriyemi sıklığı üzerine etkisi görülmemiştir. Benzer şekilde farklı dozlarda G-CSF kullanımının idrar kültürü ve enfeksiyon odağına yönelik alınan diğer kültürlerde üreme sıklığı üzerine bir etkisi görülmemiştir.

Çalışmada hastaların % 50'sinde (n=70) enfeksiyon odağı (klinik olarak kanıtlanmış) mevcuttu. Literatürde en sık görülen enfeksiyon odakları olarak oral mukozit, yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni ve gastroenterit bildirilmektedir.[4,5] Kar ve ark.'nın ülkemizde yaptığı çalışmada FEN de en sık enfeksiyon odakları olarak sırayla mukozit (% 33,4), pnömoni (% 24,7) ve yumuşak doku enfeksiyonu (% 12,3) olduğu belirtilmiştir.[126] Bizim çalışmamızda ise hastalarda en sık sırayla akut gastroenterit (% 16,4), oral mukozit (% 12,1) ve anal apse (% 7,1) görülmüştür.

Febril nötropeni tedavisinde amaç hızlıca risk değerlendirmesi yaparak antipseudomonal etkinliği olan geniş spektrumlu, bakterisidal ve toksisitesi düşük ampirik antibiyotiklerin başlanmasıdır. Febril nötropenide hızlı ve uygun tedavi hayat

kurtarıcıdır. Tedaviye risk grupları dikkate alınarak monoterapi ya da kombine tedavi şeklinde başlanmaktadır. Çalışmamızda başlangıç tedavisi olarak hastaların % 47,1'sine (n=66) monoterapi, % 52,9'una (n=74) kombine tedavi başlanmıştır. 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 43,1'i (n=28) monoterapi, % 56,9'u (n=37) kombinasyon tedavisi almıştır. 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 50,7'si (n=38) monoterapi, % 49,3'ü (n=37) kombinasyon tedavisi almıştır Farklı dozlarda G-CSF verilmesinin başlangıç antibiyotik tedavisi üzerine etkisi görülmemiştir. Yıldırım ve ark. kombine tedavi ya da monoterapi alan yüksek riskli hematolojik malignitesi olan hastaları değerlendirdiği çalışmasında ateş, hastanede yatış süresi, nötropeni süresi, antibiyotik tedavi modifikasyonu açısından iki grup arasından anlamlı farklılık saptamamıştır. Kombine tedavi alan hastaların % 56,5'inde, monoterapi alan hastaların ise % 53,6'ında tedavi sırasında antbiyotik modifikasyonu yapılmıştır (p=>0,05). Aynı çalışmada G-CSF kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.[127] Bizim çalışmamızda ise hastaların % 79,2'sinde (n=111) tedavi sırasında antibiyotik değişikliği yapılmıştır. Monoterapi alan hastaların % 72,7'sinde (n=48), kombinasyon tedavisi alan hastaların % 85,1'inde (n=63) tedavide değişiklik yapılmıştır (p=0,70). Viscoli ve ark. yaptıkları çalışmada piperasilin-tazobaktam (monoterapi) tedavisinin yüksek riskli FEN'li hastalarda kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.[128] Benzer çalışmalarda da yüksek riskli FEN'li hastalarda kombine tedavinin genel sağkalım açısından monoterapiye üstün olmadığı belirtilmiştir.[129,130] Bizim çalışmamızda ise düşük riskli hastaların % 68,8'ine monoterapi, % 31,2'ne kombinasyon tedavisi başlanmıştır. Yüksek riskli hastaların % 44,4'üne monoterapi, % 55,6'na kombinasyon tedavisi başlanmıştır (p=0,066). Düşük riskli hastaların % 68,8'inde (n=11), yüksek riskli hastaların % 80,6'ında (n=100) tedavi sırasında antibiyotik değişikliği yapılmıştır (p=0,324). 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 75,4'ünde (n=49), 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alanların ise % 82,7'sinde (n=62) tedavide değişiklik yapılmıştır (p=0,289).

Nötropeninin derinliği ve süresi enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran en önemli faktörler olmakla birlikte enfeksiyon gelişimini ve mortaliteyi etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Hastaların tedavisinde kullanılan kemoterapotik ilaçlar, hastene florası, altta yatan hastalığın remisyon durumu, ek komorbid durumlar, tetkik ve tedavi amacıyla yapılan medikal invaziv girişimler, her türlü kateterizasyon işlemleri

enfeksiyon gelişme riskini arttırmaktadırlar. Santral venöz kateter ve port kateter kullanılan FEN'li hastalarda nötropenin derinliği arttıkça morbidite ve mortalite daha çok artmaktadır. Çalışmamızda hastaların % 3,6'ında (n=5) santral venöz kateter, % 33,6'ında (n=47) port kateter mevcuttu. 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 1,5'inde (n=1) santral venöz kateter, % 33,8'inde (n=22) port mevcuttu. 10 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastaların ise % 5,3'ünde (n=4) santral venöz kateter, % 33,3'ünde (n=25) port mevcuttu (p=0,480). Farklı dozlarda G-CSF kullanımının port/santral venöz kateter kullanım sıklığı üzerine etkisi görülmemiştir. FEN risk gruplarına göre yapılan değerlendirmede yüksek riskli hastalarda düşük riskli hastalara göre port/santral venöz kateter kulanımı daha fazla görülmüştür. Bu durum yüksek riskli hastaların düşük riskli hastalara göre enfeksiyon gelişimi açısından daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir.

Günümüzde FEN'li hastalarda tek başına antipseudomonal etkili bir betalaktam antibiyotiğin ampirik tedavide kullanımı yaygındır. Ancak tedavi başarısızlığının engellenmesi, hızlı bakterisidal etki gösterebilmesi, dirençli mikroorganizma ve süperenfeksiyon gelişiminin önlenmesi gibi bazı durumlarda tedavi kombine şekilde olmaktadır. Aminoglikozid tedaviside bir betalaktam antibiyotik ile birlikte kombine tedavide kullanılmaktadır. Contreras ve arkadaşları 14 randomize çalışmanın dahil edildiği üç sistematik derlemeyi içeren çalışmada betalaktam antibiyotik ile birlikte aminoglikozid kombinasyonunun FEN tedavisinde mortalitenin azalmasına neden olmadığı ve nefrotoksisiteyi artırabileceği sonucuna varmışlardır.[131] Bizim çalışmamızda hastaların % 42,1'i (n=59) aminoglikozid tedavisi almıştır. 5 mcg/kg/g G-CSF alan hastaların % 33,8'i (n=22), 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 49,3'ü (n=37) aminoglikozid tedavi almıştır. Farklı dozlarda G-CSF tedavisinin aminoglikozid tedavi kullanım sıklığı üzerine etkisi görülmemiştir (p=0,063).

FEN tedavisinde ateş önemlidir ve tedavi sırasında ateşin devam etmesi tedaviyi yönlendiren en önemli bulgudur. Nedeni bilinmeyen ve 4-7 günden uzun süren ateşi olan hastalar fungal enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir ve kılavuzlar bu dönemde antifungal tedavi başlanmasını önermektedir Yüksek riskli nötropenik hastaların yaklaşık % 40-% 50'sine ampirik antifungal tedavi uygulanmaktadır ancak gerçek invaziv fungal enfeksiyon riski % 10-15'lerde olduğu tahmin edilmektedir.[132] Çalışmamızda hastaların % 57,1'i (n=80) antifungal tedavi almıştır. Antifungal tedavi

kullanım sıklığımız literatüre göre yüksek seyretmektedir. Antifungal tedaviye ek olarak hastalara koloni stimüle edici faktörler destek tedavisi olarak verilebilmektedir. Koloni stimüle edici faktörlerden G-CSF ve GM-CSF fagositoz, süperoksit üretimi ve nötrofillerin mantarlara karşı in vitro ve in vivo fungisit aktivitesini arttırmaktadır.[133] Kasahara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hatalı GM-CSF sinyalinin invazif aspergilloz için riski arttırdığını ve GM-CSF sinyalinin Aspergillus fumigatus'a karşı antifungal savunmada önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir.[134] Çalışmamızda 5 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastaların % 53,8'i (n=35), 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 60'ı (n=45) antifungal tedavi almıştır (p= 0,463). Farklı dozlarda G-CSF tedavisinin antifungal tedavi kullanım sıklığı üzerine etkisi görülmemiştir. Inaba ve ark. AML tanılı pediatrik hastalarda indüksiyon kemoterapisi sonrası profilaktik olarak verilen 5 ya da 10 mcg/kg/g'den verilen G-CSF dozlarının karşılaştırılmasında antibiyotik tedavi, IV antibiyotik tedavi ve antifungal tedavi (p=0,20) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır.[99]

Febril nötropeni tedavisi sırasında kliniği stabil olmayan, pnömoni, kateter enfeksiyonu, ağır mukozit, gram pozitif üremesi olan, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan hastaların tedavisine glikopeptid antibiyotik eklenmesi düşünülmelidir. Tedaviye glikopeptid antibiyotik eklenmiş hastaların 2-3 gün sonra gram pozitif enfeksiyon lehine bulgu yoksa glikopeptid antibiyotik tedavisi kesilebilir. Farklı çalışmalarda glikopeptit kullanma oranı % 16 ile % 35 arasında değişmektedir.[135,136] Çalışmamızda hastaların % 74,3'ü (n=104) glikopeptid antibiyotik tedavisi almıştır. 5 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastaların % 76,9'u (n=50), 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 72'si (n=54) glikopeptid antibiyotik tedavisi almıştır (p= 0,505). Farklı dozlarda G-CSF tedavisinin glikopeptid antibiyotik kullanım sıklığı üzerine etkisi görülmemiştir.

Febril nötropenili hastalarda ateş sık görülmektedir ve hastaların bir kısmında agresif antifungal, antibakteriyel tedaviye rağmen ateş devam edebilmektedir. Son yıllarda viral enfeksiyonların nedeni bilinmeyen ateş etkenlerinden biri olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.[137,138] FEN'li hastalarda antiviral tedavi yalnızca aktif viral hastalığın klinik veya laboratuvar bulguları varsa verilmektedir. Çalışmamızda hastalarda viral enfeksiyona yönelik herpes labialis, zona zoster, mukozit gibi klinik enfeksiyon bulguları mevcuttu. Çalışmada hastaların % 20,7'si (n=29) antiviral tedavi

almıştır. 5 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastaların % 24,6'sı (n=16), 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 17,3'ü (n=13) antiviral tedavi almıştır (p= 0,505). Farklı dozlarda G-CSF tedavisinin antiviral kullanım sıklığı üzerine etkisi görülmemiştir.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki ortanca ANS'si 10/mm^3, beyaz küre (BK) sayısı 250/mm^3, hemotokrit düzeyi % 22,30, hemoglobin düzeyi 7,80 gr/dl, trombosit değerleri 26000/mm^3 idi. Tanı anında ortalama ANS, BK, hct ve hb değerlerine göre farklı dozlarda G-CSF tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastalarda başlangıç trombosit ve ANS (ANS≥ 100/mm^3) değerleri anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Burney ve ark. kemoterapiye bağlı febril nötropeni gelişen erişkin hastaları değerlendirdiği çalışmasında düşük ve standart doz CSF tedavisi ile bazal BK ve ANS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını saptamışlardır.[114] Benzer şekilde diğer çalışmalarda ise kemoterapi sonrası profilaktik olarak CSF tedavisi verilmiş ve nötropeni gelişimi izlenmiştir. Cairo ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada hastaların % 88'inde grade 4 nötropeni mevcut olup bizim çalışmamızda ise hastaların % 97'inde grade 4 nötropeni mevcuttu.[96] Aynı çalışmada ANS iyileşme zamanı (ANS >1000/mm^3) açısından farklı dozlarda G-CSF tedavisi alan hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu (21 ve 19 g). Hastaların % 82'sinde kemoterapi sonrası trombosit değerleri 20000/mm^3'ün altındaydı ve farklı dozlarda G-CSF tedavisi sonrası yüksek doz alan grupta belirgin şekilde trombositopenide (≤ 20000/mm^3) azalma saptanmıştır (% 78 ve % 58, p=0,022) ancak bu durumu da net açıklayamamışlardır. Trombosit iyileşme hızı (plt≥ 100000/mm^3) açısından iki grup arasında anlamlı fark görmemişlerdir (ortanca 27 g).[96] Benzer şeklide Bokemeyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek doz GM-CSF alan grupta trombositopenide (≤ 20000/mm^3) belirgin derecede azalma saptanmıştır (4 ve 9 g).[113] Kung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da nötrofil iyileşme hızı ve trombositopeni açısından iki grup arasında fark görülmemiştir.[97] Kubota ve ark. yaptığı çalışmada ise yüksek doz G-CSF alan grupta lökosit ve nötrofil sayıları daha yüksek bulunmuş ancak hasta çeşitliliğinden dolayı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır.[95] Bizim çalışmamızda ise hastaların taburcu edilirken tam kan sayımı değerlerinde iyileşme görüldü ancak farklı doz G-CSF alan gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bu durumun da hastaların tedavi boyunca almış oldukları eritrosit transfüzyonu, trombosit transfüzyonu, IVIG,

pentaglobulin, steroid, DGT gibi destek tedavilerinin yanısıra bireysel faktörlerdeki çeşitliliğe bağlı olabileceğini düşündük.

Hematopoetik koloni stimüle edici faktörler, kemoterapiye bağlı nötropeni gibi yan etki sıklığını azaltabilmek amacıyla 1980'lerde ek destekleyici tedaviler olarak klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. Klinik kullanımda yapılan birçok çalışmada faydalı olduğu gösterilmiştir ancak koloni stimüle edici faktörlerin kullanımının tutarlı olmayışı, maliyetinin değişken ve yüksek olması nedeniyle ekonomik açıdan faydaları tam bilinmemektedir. Bu durum CSF kullanımı konusunda endişelere yol açmaktadır.[139] Hastalara hızlı ve erken başlanan antimikrobiyal tedavi, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır ancak hastalara hızlı bir şekilde tedavi başlarken maliyeti de unutmamak gereklidir. Ayrıca AML gibi uzun süreli yatış gereksinimi olan hastalarda malignitenin tipi de tedavi maliyetini belirlemede önemlidir.[140] Pinkala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavide CSF kullanımının maliyeti azalttığını rapor etmişlerdir.[141] FEN de terapötik filgrastim kullanımının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise antibiyotikle birlikte filgrastim kullanımının maliyet etkin olduğu belirtilmiştir.[142] Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından 136 FEN'li hastanın değerlendirildiği çalışmada ise tedavide CSF kullanımının maliyeti 5 kat artırdığı belirtilmiştir ve bu durum ek diğer komorbid durumlara bağlanmıştır.[135] Sonuçta FEN'nin maliyeti ülkeler ve kullanılan sağlık hizmet sistemleri arasında farklılık göstermektedir.

Hastalara maliyet etkinlik analizi yapılırken yatış sırasında muayene tutarı, konsültasyon tutarı, yatak tutarı, ameliyat tutarı, tetkik ve radyoloji tutarı, ilaç tutarı, malzeme tutarı gibi maliyetlerin tümü göz önünde bulundurulmalıdır.[143] AML tanılı 46 pediatrik hasta üzerinde yapılan prospektif randomize çalışmada indüksiyon kemoterapi sonrası profilaktik olarak 5 mcg/kg/g ya da 10 mcg/kg/g'den verilen G-CSF dozlarının destek bakım maliyeti üzerine etkisi karşılaştırılmış ve maliyet 6 kategoriye ayrılmıştır (antimikrobiyal ajan, laboratuvar test, tetkik ve radyoloji tutarı, yatak tutarı, transfüzyon ve diğer bakım maliyetleri). Sonuçta gruplar arasında ve toplam maliyet açısından (p=0,99) G-CSF'in farklı dozları ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.[99] Bizim çalışmamızda ise sadece ilaç maliyeti (p=0,598), hematopoetik büyüme faktörlerinin maliyeti (filgrastim maliyeti) (p=,860) ve yatış sırasında toplam maliyet (p=0,598) değerlendirildi ve farklı G-CSF dozları arasında istatistiksel olarak

anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuçta filgrastimin toplam maliyetini etkileyen bazı faktörler olmakla birlikte hastaya bağlı demografik özellikler (kilo), orijinal filgrastim ile biyobenzerleri arasındaki fiyat farkının fazla olması gibi etkenler bunlardan birkaçıdır.

Hematolojik maligniteler çocukluk çağında en fazla görülen kanserler olup literatüre baktığımızda hastenede yatış süresi ve yatış başına düşen maliyetin en yüksek olduğu hasta grubunu oluşturmaktadırlar.[144] Benzer şekilde bizim çalışmamızda toplam yatış süresi ve maliyet (ilaç maliyeti, filgrastim maliyeti ve toplam maliyet) lösemili hastalarda en yüksek bulunmuştur. Bunu sırasıyla lenfoma ve solid tümörler izlemiştir. Tanı grupları kendi içinde G-CSF'in farklı dozları ile değerlendirildiğinde maliyet açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Febril nötropeninin tedavisine baktığımızda, febril nötropeninin ayaktan tedavisi yatırılarak tedavi edilen hastalara göre daha az maliyetlidir ve bu hastalar düşük riskli hastalar olarak değerlendirilmektedir.[145] Ancak ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde yakın hasta takibi yapılamadığından düşük riskli hastalarda yatırılarak izlenmektedir. Bizim çalışmamızda yüksek riskli hastalarda düşük riskli hastalara göre maliyet daha fazla bulunmuştur ancak risk grupları kendi içinde G-CSF'in farklı dozları ile değerlendirildiğinde maliyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda febril nötropenili hastalarda 5 ile 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavilerinin maliyet, hematolojik iyileşme, bakteriyemi sıklığı ve tedavi başarısı üzerine farklı etkileri görülmemiştir. G-CSF tedavisinde doza bağlı yan etki görülme sıklığı göz önüne alındığında pediatrik hastalara FEN tedavisinde 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi verilmesinin daha uygun olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda febril nötropeni epizodlarının % 64'ü (n=90) erkek, % 36'sı (n=50) kız çocuklarda görülmüş olup erkek kız oranı 1,8 bulunmuştur.
2. Çalışmamızda FEN epizodlarının % 73,6'sı (n=103) solid tümörlü, % 20'si (n=28) lösemili, % 6,4'ü (n=9) lenfomalı çocuklarda gözlemlenmiştir.
3. Epizodlarda tanı olarak en sık nöroblastom (% 22,1), ikinci sıklıkta ALL (% 16,4), üçüncü sıklıkta yumuşak doku sarkomları (% 14,3) saptanmıştır.
4. Erkek hastaların yaşları ortalaması 8,4±5,4 yıl iken kız hastaların yaşları ortalaması 8,95±4,25 yıl, median yaş 8,3 yıldı (6ay-18 yaş).
5. Çalışmamızda 16 hasta (% 11,4) düşük riskli grupta, 124 hasta (% 88,6) yüksek riskli grupta idi.
6. Epizodların % 80,7'inde (n=113) ANS<100 /mm^3 ve % 21'inde (n=29) nötropeni süresi >10 gün idi.
7. Yüksek riskli grupta ortalama nötropeniden çıkış süresi (p=0,003), hastanede kalış süresi (p=0,000), G-CSF kullanım süresi (p=0,004) ve FEN yatış süresi daha uzun (p=0,005) bulunmuştur. Ateşli kalınan süre açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,139).
8. Çalışmamızda hastalar 65 epizodda (% 46,4) 5 mcg/kg/g'den, 75 epizodda (% 53,6) 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almıştır.
9. Çalışmamızda ortalama nötropeniden çıkış süresi (p= 0,685), ateşli kalınan süre (p=0,710), toplam hastanede yatış süresi (p=0,238), FEN yatış süresi (p=0,561), G-CSF kullanım süresi (p=0,531) ile farklı dozlarda G-CSF kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
10. Hastalar tanı gruplarına (lösemi, lenfoma, solid tümör) göre ayrı ayrı farklı G-CSF dozları ile değerlendirildiğinde ortalama nötropeniden çıkış süresi, ateşli kalınan süre, toplam hastanede yatış süresi, FEN yatış süresi, G-CSF kullanım süresi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.
11. Çalışmamızda ayrıca hastalar risk gruplarına göre farklı G-CSF dozları ile değerlendirilmiş olup yüksek ve düşük riskli hastalarda G-CSF kullanım

süresi, FEN yatış süresi, toplam yatış süresi, ateşli kalınan süre, nötropeniden çıkış süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

12. Çalışmamızda hastalar risk gruplarına göre farklı G-CSF dozları ile değerlendirildiğinde yüksek ve düşük riskli hastalarda G-CSF kullanım süresi, FEN yatış süresi, toplam yatış süresi, ateşli kalınan süre, nötropeniden çıkış süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

13. Çalışmada hastaların % 17,1'ine (n=24) tedavide DGT verilmiştir. DGT verilen 10 hasta 5 mcg/kg/g'den G-CSF, 14 hasta 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almıştır. DGT tedavisi alan 24 hastadan sadece bir hasta düşük riskli olup diğerleri yüksek riskli gruptaydı (p= 0,29). Farklı dozlarda G-CSF kullanımının DGT tedavi sıklığı üzerine bir etkisi görülmemiştir (p= 0,60).

14. Çalışmamızda hastaların % 22,1'inde (n=31) tedavide steroid kullanılmıştır. Steroid kullanan hastaların hepsi yüksek riskli grupta olup, 13 hasta 5 mcg/kg/g'den G-CSF, 18 hasta 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almıştır (p=0,57). Farklı dozlarda G-CSF kullanımının tedavide steroid kullanımı üzerine etkisi olmamıştır.

15. Çalışmada hastaların % 2,9'unda (n=4) tedavide IVIG verilmiş olup hastaların hepsi yüksek riskli grupta yer almaktaydı. IVIG tedavisi alan hastaların hepsi 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almıştır. Farklı dozlarda G-CSF tedavisine IVIG eklenmesine yönelik yapılan incelemede IVIG tedavisi alan hastaların tamamının düşük doz G-CSF tedavisi alan grupta olması nedeni ile iki grup arasında değerlendirme yapılamamıştır.

16. Çalışmada hastaların % 5'ine (n=7) pentaglobulin tedavisi verilmiştir. Pentaglobulin alan hastaların hepsi yüksek riskli olup, 2 hasta 5 mcg/kg/g'den G-CSF, 5 hasta 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi almıştır (p=0,32). Farklı dozlarda G-CSF tedavisinin pentaglobulin kullanımı üzerine etkisi olmamıştır.

17. FEN epizodlarında bakteriyemi oranı literatürle uyumlu olup % 23,9 (n=33) bulunmuştur.

18. Çalışmamızda 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 21,9'unda (n=14), 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların ise % 25,7'inde (n=19) kan kültüründe, üreme saptanmıştır. Farklı dozlarda G-CSF kullanımının bakteriyemi sıklığı üzerine etkisi görülmemiştir (p=0,602).

19. Hastaların % 50'sinde (n=70) enfeksiyon odağı (klinik olarak kanıtlanmış) mevcuttu. FEN de en sık enfeksiyon odakları olarak sırayla akut gastroenterit (% 16,4), oral mukozit (% 12,1) ve anal apse (% 7,1) görülmüştür.

20. Hastalara başlangıç tedavisi olarak % 47,1'sine (n=66) monoterapi, % 52,9'una (n=74) kombine tedavi başlanmıştır. 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 43,1'i (n=28) monoterapi, % 56,9'u (n=37) kombinasyon tedavisi almıştır. 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 50,7'si (n=38) monoterapi, % 49,3'ü (n=37) kombinasyon tedavisi almıştır Farklı dozlarda G-CSF verilmesinin başlangıç antibiyotik tedavisi üzerine etkisi görülmemiştir (p=0,066).

21. Çalışmamızda hastaların % 79,2'sinde (n=111) tedavi sırasında antibiyotik değişikliği yapılmıştır. Monoterapi alan hastaların % 72,7'sinde (n=48), kombinasyon tedavisi alan hastaların % 85,1'inde (n=63) tedavide değişiklik yapılmıştır (p=0,70).

22. Düşük riskli hastaların % 68,8'ine monoterapi, % 31,2'ne kombinasyon tedavisi başlanmıştır. Yüksek riskli hastaların % 44,4'üne monoterapi, % 55,6'na kombinasyon tedavisi başlanmıştır (p=0,066).

23. Düşük riskli hastaların % 68,8'inde (n=11), yüksek riskli hastaların % 80,6'ında (n=100) tedavi sırasında antibiyotik değişikliği yapılmıştır (p=0,324).

24. Çalişmamızda 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 75,4'ünde (n=49), 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alanların ise % 82,7'sinde (n=62) tedavide değişiklik yapılmıştır (p=0,289).

25. Çalışmamızda hastaların % 3,6'ında (n=5) santral venöz kateter, % 33,6'ında (n=47) port kateter mevcuttu. 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastaların % 1,5'inde (n=1) santral venöz kateter, % 33,8'inde (n=22) port mevcuttu. 10 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastaların ise % 5,3'ünde (n=4) santral venöz kateter, % 33,3'ünde (n=25) port mevcuttu (p=0,480).

26. FEN risk gruplarına göre yapılan değerlendirmede yüksek riskli hastalarda düşük riskli hastalara göre port/santral venöz kateter kulanımı daha fazla görülmüştür. Bu durum yüksek riskli hastaların düşük riskli hastalara göre enfeksiyon gelişimi açısından daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir.

27. Epizodlarda hastaların % 42,1'i (n=59) aminoglikozid tedavisi almıştır. 5 mcg/kg/g G-CSF alan hastaların % 33,8'i (n=22), 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 49,3'ü (n=37) aminoglikozid tedavi almıştır (p=0,063).

28. Epizodlarda hastaların % 57,1'i (n=80) antifungal tedavi almıştır. Antifungal tedavi kullanım sıklığımız literatüre göre yüksek seyretmektedir.

29. Çalışmamızda 5 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastaların % 53,8'i (n=35), 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 60'ı (n=45) antifungal tedavi almıştır (p= 0,463).

30. Epizodlarda hastaların % 74,3'ü (n=104) glikopeptid antibiyotik tedavisi almıştır. Glikopeptid kullanım sıklığımız literatüre göre yüksek seyretmektedir.

31. Çalışmamızda 5 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastaların % 76,9'u (n=50), 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 72'si (n=54) glikopeptid antibiyotik tedavisi almıştır (p= 0,505).

32. Çalışmada hastaların % 20,7'si (n=29) antiviral tedavi almıştır. 5 mcg/kg/g'den G-CSF alan hastaların % 24,6'sı (n=16), 10 mcg/kg/g'den G-CSF alanların ise % 17,3'ü (n=13) antiviral tedavi almıştır (p= 0,505).

33. Çalışmamızda hastaların tanı anında ortalama ANS, BK, hct ve hb değerlerine göre farklı dozlarda G-CSF tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi alan hastalarda başlangıç trombosit ve ANS (ANS$\geq$ 100/mm^3) değerleri anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur.

34. Çalışmada hastaların taburcu edilirken tam kan sayımı değerlerinde iyileşme görüldü ancak farklı doz G-CSF alan gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bu durumun da hastaların tedavi boyunca almış oldukları eritrosit transfüzyonu, trombosit transfüzyonu, IVIG, pentaglobulin, steroid, DGT gibi destek

tedavilerinin yanısıra bireysel faktörlerdeki çeşitliliğe bağlı olabileceğini düşündük.

35. Çalışmamızda ilaç maliyeti (p=0,598), hematopoetik büyüme faktörlerinin maliyeti (filgrastim maliyeti) (p=,860) ve yatış sırasında toplam maliyet (p=0,598) değerlendirildi ve farklı G-CSF dozları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

36. Çalışmada toplam yatış süresi ve maliyet (ilaç maliyeti, filgrastim maliyeti ve toplam maliyet) en yüksek lösemili hastalarda bulunmuştur. Sırasıyla lenfoma ve solid tümörler izlemiştir. Tanı grupları kendi içinde G-CSF'in farklı dozları ile değerlendirildiğinde maliyet açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

37. Yüksek riskli hastalarda düşük riskli hastalara göre maliyet daha fazla bulunmuştur ancak risk grupları kendi içinde G-CSF'in farklı dozları ile değerlendirildiğinde maliyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

38. Sonuç olarak çalışmamızda febril nötropenili hastalarda 5 ile 10 mcg/kg/g'den G-CSF tedavilerinin maliyet, hematolojik iyileşme, bakteriyemi sıklığı ve tedavi başarısı üzerine farklı etkileri görülmemiştir. G-CSF tedavisinde doza bağlı yan etki görülme sıklığı göz önüne alındığında pediatrik hastalara FEN tedavisinde 5 mcg/kg/g'den G-CSF tedavisi verilmesinin daha uygun olduğu düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. **Kebudi R.** Pediatric Oncology in Turkey. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* **2012;** 34:12-14.

2. **Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S.** Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* **2012;** 30(35): 4427-38.

3. **Kebudi R, Kizilocak H.** Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Current Pediatric Reviews* **2018;** 14:204-209.

4. **Agrawal AK, Hord JD.** *Hematopoietic growth factors*. In: Feusner CH, Hastings CA, Agrawal AK (eds). Supportive Care In Pediatric Oncology, 1st edition, Springer **2015:**247-255.

5. **Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR.** Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. **2011;** 52-56.

6. **Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB.** Predicting the risk of bacteremia in childen with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* **1996;** 14(3):919-24.

7. **Metcalf D.** The colony stimülatinf factors. *Cancer* **1990;** 65(10):2185-2195.

8. **Demetri GD, Friffin JD.** Granulocyte colony stimulating factor and its receptor, *Blood* **1991;** 78:2791-08.

9. **Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al.** 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, **2000;** 18:3558-3585.

10. **Özdemir H, Taçyıldız N.** Çocukluk Çağında Febril Nötropeniye Yaklaşım. *Klinik Pediatri* **2003;** 2(3):101-111.

11. **Koh AY, Pizzo PA.** *Infectious complications in pediatric cancer patients*. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th ed, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia **2011:**1190.

12. **Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N.** Pediatrik febril nötropeni kılavuzu. *Flora Dergisi* **2004;** 9(2):73-105.

13. **Bonilla MA.** *Disorders of white blood cells*. In Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Lanzkowsky ed, 5th edition, Amsterdam, Elsevier, **2011:**272-320.

14. **Oppenheim BA.** The changing pattern of infections in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* **1998;** 41(1):7.

15. **Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A.** 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;** 23:539-44.

16. **Bille J.** Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* **2000;** 16:87-9.

17. **Mete B, Öztürk R.** *Febril nötropenik hasta grubunda labaratuvar yöntemi*. İçinde: M Akova, Hakan(eds). Febril nötropeni. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, **2010:**211-219.

18. **Somer A, Aktürk H.** *Febril Nötropenide Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Kılavuzları*. Özer H, Karakaş Z, Güneş AM. Pediatrik Febril Nötropeni.1, İstanbul, Galenos Yayınevi, **2016:**184-196.

19. **Febril Nötropeni Çalışma Grubu.** Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora*. **2004;** 9(1):5-28.

20. **Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF.** Practise guidelinessfor the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 uptodate by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* **2014;** 59:147.

21. **Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G.** Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients. Use of thin section CT. *Am J Roentgerol* **1997;** 169:1347-53.

22. **Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L.** Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* **1992;** 10:316-22.

23. **Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, Tanaka C, Ginani VC, Seber A.** Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in a outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol* **2000;** 34:87-91.

24. **Klastersky J, Paesmans M, Edward B.** The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk İndex: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology* **2000;** 18(16):3038-3051.

25. **Akova M, Akalın HE, Çatakoglu N.** Atesli nötropenik hastalarda enfeksiyonların dagılımı: 218 atesli atagın incelenmesi. *Hacettepe Tıp Dergisi* **1989;** 22:227-240.

26. De Pauw BE, Donnelly JP. *Infections in the immunocompromised host: general principles*. In: Mandell GL, Bennett Je, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churcill Livingstone, **2000:**3079-3090.

27. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: Emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* **1999;** 29:490-494.

28. Giamarellou H, Antoniadou A. *Infectious Complications of Febrile Leukopenia*. In; Robert C, Moellering (ed). Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders Company, Philadelphia; **2001:**457-482.

29. Kristjanson M. Febrile neutropenia, the empirical strike back. *Cancer Care Monitoba* **2015;** 6:1-6.

30. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M. Bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* **2007;** 30:51-59.

31. Zuckermann J, Stoll P, Meneghel RL, Kuchenbecker RS, dos Santos RP. Microbiological findings in febrile neutropenic patients in a tertiary hospital of Southern Brazil. *Rev HCPA* **2012;** 32(3):261-268.

32. Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial Etiology of Febrile Neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus* **2010;** 26(2):49.

33. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient--new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2001;** 113-139.

34. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* **2009;** 31(9):623-629.

35. Doğan M. Febril nötropenik olguların empirik tedavisinde beta-laktam monoterapisi ile beta-laktam ve amikasin kombinasyonunun etkinliğinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, **2008**.

36. Vidal AM, Sarria JC, Kimbrough RC, Keung YK. Anaerobic bacteremia in a neutropenic patient with oral mucositis. *Am J Med Sci* **2000;** 319:189-190.

37. Gürler N. *Febril Nötropenide Bakteriyel Etkenler Tanısında Yenilikler ve Bakteriyel Direnç*. Özer H, Karakaş Z, Güneş AM. Pediatrik Febril Nötropeni, İstanbul:Galenos Yayınevi, **2016:**27-38.

38. Marchetti O, Calandra T. *Infections in neutropenic cancer patients*. In: J Cohen, WG Powderly (eds). Infectious diseases, 2nd. Mosby, Toronto, **2004:**1077-1092.

39. Timmers GJ, van der Zwet WC, Simoons-Smith IM. Outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a haematology unit: risk factor assessment and successful control of the epidemic. *Br J Haematol* **2002;** 116:826-833.

40. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* **2010;** 21(5): 252-256.

41. 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;** 58:3799.

42. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Available online: http://www.nccn.org, **2018**.

43. Sotiropoulos SV, Jackson MA, Woods GM. Alpha-streptococcal septicemia in leukemic children treated with continuous or large dosage intermittent cytosine arabinoside. *Pediatr Infect Dis J* **1898;** 8:755.

44. Freifeld A, Maschigianni D, Walsh T. 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;** 341:305-311.

45. Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. *Flora* **1998;** 3 (1):1-13.

46. Hess U, Bohme C, Rey K, Senn HJ. Monoteraphy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric theraphy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* **1998;** 6:402-409.

47. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* **2005;** 80:1146.

48. Koll BS, Brown AE. The changing epidemiology of infections at cancer hospitals. *Clin Infect Dis* **1993;** 17(2):322-327.

49. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* **1988;**108;30-35.

50. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. 2002 Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* **2002;** 34:730-51.

51. Ardura MI, Koh AY. *Infectious complications in pediatric cancer patients*. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practise of Pediatric Oncology, 7th edition, Philadelphia: Lippincott Williams et Wilkins, **2016:**1010-1057.

52. **Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad, II, O'Grady N, Harris JS.** Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. Infection control and hospital epidemiology. **2001;** 22(4):222-42.

53. **Hamzeh F, Kanj S.S, Uwaydah M.** Febrile neutropenia in cancer patients in a tertiary care medical center in Lebanon: microbial spectrum and outcome. *J Med Liban* **2000;** 48(3):136-142.

54. **Walsh T, Gamaletsou MN.** Treatment of fungal disease in setting of neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2013;** 423-427.

55. **Pizzo PA, Robichaud KJ, Giil FA, Witebsky FG.** Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* **1982;** 72:101.

56. **Maertens JA, Madero L,Reilly AF.** A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatric Infect Dis J* **2010;** 29:415.

57. **Groll AH, Castagnola E, Cesaro S.** Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* **2014;** 15(8): 327-40.

58. **Strumia MM.** The effect of leukocyte cream injections in the treatment of neutropenias. *Am J Med Sci* **1934;** 187:527-544.

59. **van de Wetering MD, Weggelaar N, Offringa M, Caron HN, Kuijpers TW.** Granulocyte transfusions in neutropaenic children: a systematic review of the literature. *Eur J Cancer* **2007;** 208:2082-92.

60. **Atay D, Ozturk G, Akcay A, Yanasik M, Anak S, Devecioglu O.** Effect and safety of granulocyte transfusions in pediatric patients with febrile neutropenia or defective granulocyte functions. *J Pediatr Hematol Oncol* **2011;** 33(6):220-225.

61. **Sezgin G, Acıpayam C, Turhan FT, Ozkan A, Küpeli S, Bayram I, Güvenç B, Tanyeli A.** Febril Nötropenik Pediatrik Onkoloji Hastalarında Donör Granülosit Transfüzyonları. *International Journal of Hematology and Oncology* **2014;** 24(2): 075-081.

62. **Uppuluri R, Ramachandrakurup S, Vaidhyanathan L, Kandath S, Subburaj D, Raj R.** Changing trends in the use of granulocyte transfusions in neutropenic children with sepsis in India. *Indian J Hematol Blood Transfus* **2017;** 33:207-10.

63. **Schwartz SA.** Intravenous immunoglobulin treatment of immunodefiency disorders. *Ped Clin of North Am* **2000;** 13:55-69.

64. **Hartung HP.** Advances in the understanding of the mechanism of action of Ivıg. *J Neurol* **2008;** 255(3):23-33.

65. **Negi VS, Elluru S, Siberil S, Graff-Dubois S, Mouthon L.** Intravenous immunoglobulin: An uptodate on the clinical use and mechanism of action. *J Clin Immunol* **2007;** 27:233-245.

66. **Sumer T, Abumelha A, al-Mulhim I, al-Fadil M.** Treatment of fever and neutropenia with antibiotics versus antibiotics plus intravenous gammaglobulin in childhood leukemia. *Eur J Pediatr* **1989;** 148:401-402.

67. **Kobayashi R, Suzuki D, Sano H, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K.** Effect of meropenem with or without immunoglobulin as second-line therapy for pediatric febrile neutropenia. *Pediatr Int* **2014;** 56(4):526-9.

68. **Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al.** 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* **2011;** 47(1):8-32.

69. **Bociek RG, Armitage JO.** Hematopoietic growth factors. *CA Cancer J Clin* **1996;** 46(3):165-84.

70. **Mehta HM, Malandra M, Corey SJ.** G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *The Journal of Immunology* **2015;** 195(4):1341-1349.

71. **Arvedson T, O'Kelly J, Yang BB.** Design rationale and development approach for pegfilgrastim as a long-acting granulocyte colony-stimulating factor. *BioDrugs* **2015;** 29(3):185-98.

72. **Hakan ÖA.** Koloni stimüle edici faktörler. *Mikrobiyoloji bülteni* **1991;** 25:285-293.

73. **Bendall LJ, Bradstock KF.** G-CSF: From granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent. *Cytokine Growth Factor Rev* **2014;** 25(4):35567.

74. **Crawford J, Blackwell S.** *Hematopoietic Growth Factors*. Perry MC, Doll DC, Freter CE. editors. Perry's The Chemotherapy Source Book; Lippincott Williams & Wilkins (LWW). Philadelphia, **2012**.

75. **Welte K.** G-CSF: filgrastim, lenograstim and biosimilars. *Expert Opinion on Biological Therapy* **2014;** 14(7): 983-993.

76. **Sung L, Nathan PC, Lange B, Beyene J, Buchanan GR.** Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology* **2004;** 22(16):3350-3356.

77. **Dale DC, Crawford J, Klippel Z, Reiner M, Osslund T, Fan E, Lyman GH.** A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Supportive Care in Cancer* **2018;** 26(1):7-20.

78. Lehrnbecher T, Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol* **2002;** 116:28-56.

79. Dunn CJ, Goa KL. Lenograstim. *Drugs* **2000;** 59(3):681-717.

80. Souza LM, Boone TC, Gabrilove JL. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* **1986;** 232:61-5.

81. Sarı N, Dalva K, İlhan İE. Comparison of Filgrastim and Lenograstim in Pediatric Solid Tumors. *Pediatric Hematology and Oncology* **2013;** 30(7): 655-661.

82. Zamboni WC. Pharmacokinetics of pegfilgrastim. *Pharmacotherapy* **2003;** 23(8):9-14.

83. Molineux G. The design and development of pegfilgrastim (PEG-rmetHuGCSF, Neulasta). *Curr Pharm Des* **2004;** 10(11):1235-44.

84. Andre N, Kababri ME, Bertrand P, Rome A, Coze C, Gentet JC, Bernard JL. Safety and efficacy of pegfilgrastim in children with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Anti-Cancer Drugs* **2008;** 18(3):277-281.

85. Wendelin G, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P, Urban C. Once-Per-Cycle Pegfilgrastim Versus Daily Filgrastim in Pediatric Patients With Ewing Sarcoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* **2005;** 27(8): 449-451.

86. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I. Reduction by granulo cytecolony-stimulating factor off ever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with smallcell lung cancer. *N Engl J Med* **1991;** 325:164-170.

87. Dale DC. Update on the management of neutropenia. *Clin Adv Hematol Oncol* **2006;** 4(3):187-189.

88. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* **1993;** 81: 2496-2502.

89. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. Evaluatingthe risk to patientoutcome inadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* **2000;** 36(1):11-14.

90. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol* **2003;** 21:4524-4531.

91. Mitchell PL. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* **1997;** 15(3):1163-70.

92. **Riikonen P, Saarinen UM, Mäkipernaa A, Hovi L, Komulainen A, Pikhala J, et al.** Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* **1994;** 13: 197-202.

93. **Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B.** Colonystimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* **2005;** 23(18):4198-214.

94. **Wittman B, Horan J, Lyman GH.** Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treatment Reviews* **2006;** 32(4):289-303.

95. **Kubota M, Akiyama Y, Mikawa H, Tsutsui T.** Comparative Effect of 100 Versus 250 μ/m^2 /day of G-CSF in Pediatric Patients with Neutropenia Induced by Chemotherapy, *Pediatric Hematology and Oncology* **1995;** 12(4):393-397.

96. **Cairo M, Shen W, Miser J, Krailo M, Blazar B, Reaman G.** A randomized trial of two doses of G-CSF (5.0 vs 10.0 mcg/kg/d) following ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) chemotherapy in children with recurrent solid tumors (RST): significant clinical activity but no improvement in hematopoietic recovery (HR) with increased dose of G-CSF. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* **1995;** 14:255.

97. **Kung FH, Bernstein ML, Casper JT.** Low-dose (yeast-derived) GM-CSF in high-dose ICE therapy for the treatment of children with recurrent malignant solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* **1997;** 16:524.

98. **Deb G, Donfrancesco A, Sio LD, Cozza R, Castellano A, Paole F, et al.** Shortened time to recovery from chemotherapy induced neutropenia in pediatric patients with high dose combined cytokines. *Anticancer Research* **1998;** 18:489-492.

99. **Inaba H, Cao X, Pounds S, Pui CH, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Razzouk BI.** Randomized trial of 2 dosages of prophylactic granulocyte-colony-stimulating factor after induction chemotherapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer* **2010;** 117(6):1313-1320.

100. **Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al.** Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* **2013;** 31(6):794-810**.**

101. **Özdemir N, Tüysüz G, Çelik N, Yantri L, Erginöz E, Apak H, et al.** Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia: single center experience. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi* **2016;** 51(2):79.

102. **Dinan MA, Hirsch BR, Lyman GH.** Management of chemotherapy-induced neutropenia: measuring quality, cost, and value. *J Natl Compr Canc Netw* **2015;** 13(1):1-7.

103. Young SD, Feld R. Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: a review of current therapeutic approaches. *Curr Opin Infect Dis* **1998;** 11:401-409.

104. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* **2006;** 106:2258-66.

105. Barnes G, Pathak A, Schwartzberg L. Pharmacoeconomics of Granulocyte Colony Stimulating Factor: A Critical Review. *Adv Ther* **2014;** 31:683-695.

106. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer, *Cancer Treatment Reviews* **2010;** 36(4):277-285.

107. Sezgin G, Acipayam C, Ozkan A, Bayram I, Tanyeli A. Meropenem versus piperacillin-tazobactam as empiric therapy for febrile neutropenia in pediatric oncology patients. *Asian Pac J Cancer Prev* **2014;** 15(11): 4549-4553.

108. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014 Yılı Kanser İstatistikleri 2017 Erişim: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR._uzuuun.pdf

109. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Khairallah H, Saadeh B, Abbasi S, Noureen M, Alkhatti A. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *Journal of Infection and Public Health* **2019;** 12(3):364-366.

110. Kebudi R, Vural S, Gürler N, Anak S. Febril nötropenik kanserli çocuklarda klinik ve mikrobiyolojik kanıtlanmış infeksiyonlar ve infeksiyon etkenleri. İçinde: Kebudi R, Vural S, Anak S (editörler). Pediatrik hematoloji-onkoloji merkezlerinde febril nötropeni tanı ve tedavi uygulamaları, Çalışmaları ve sonuçları kitabı, İstanbul üniversitesi, İstanbul **2004:**100-105.

111. Paolino J, Mariani J, Lucas A, Rupon J, Weinstein H, Abrams A, Friedmann A. Outcomes of a clinical pathway for primary outpatient management of pediatric patients with low-risk febrile neutropenia. *Pediatric Blood & Cancer* **2019;** 66(7):276-279.

112. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of Risk Prediction Criteria for Episodes of Febrile Neutropenia in Children With Cancer. *Journal of Pediatric Hematology / Oncology* **2002;** 24(1):38-42.

113. Bokemeyer C, SchmollHJ, Metzner B. Comparison of 5 vs 10 mcg/kg per day of GM-CSF following döşe-intensified chemotherapy with cisplatin, etoposide, and ifosfamide in patients with advanced testicular cancer. *Ann Hematol* **1993;** 67:75-79.

114. Burney IA, Salam A, Jat AA. Comparison of Low-Dose versus Standard-Dose Colony Stimulating Factor in Patients with Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. *Oncology* **2003;** 65:283-284.

115. Berlin G, Cherif H, Knutson F, Mattsson J, Axdorph UN. Granulocyte transfusion-when and how should it be used?. *Lakartidningen* **2018;** 20:115.

116. Chatta GS, Price TH, Allen RC, Dale DC. Effects of in vivo recombinant methionyl human granulocyte colony-stimulating factor on the neutrophil response and peripheral blood colony-forming cells in healthy young and elderly adult volunteers. *Blood* **1994;** 84(9):2923-9.

117. Robinson SP, Marks DI. Granulocyte transfusions in the G-CSF era. Where do we stand?, *Bone Marrow Transplantation* **2004;** 34(10):839-846.

118. Lossingol D. A little help from steroids in oncology *J Transl Int Med* **2016;** 4(1):52-54.

119. Liles WC, Huang JE, Llewellyn C, SenGupta D, Price TH, Dale DC. A comparative trial of granulocyte-colony-stimulating factor and dexamethasone, separately and in combination, for the mobilization of neutrophils in the peripheral blood of normal volunteers. *Transfusion* **1997;** 37(2):182-187.

120. Masaoka T, Hasegawa H, Takaku F. The efficacy of intravenous immunoglobulin in combination therapy with antibiotics for severe infections. *Jpn. J. Chemother* **2000;** 48:199-217.

121. Kobayashi R, Hori D, Sano H, Suzuki D, Kishimoto K, Kobayashi K. Meropenem versus piperacillin/tazobactam with or without immunoglobulin as second-line therapy for febrile neutropenia in pediatric patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* **2018;** 51(4):473-477.

122. Norrby-Teglund A, Haque KN, Hammarström L. Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis. *Journal of Internal Medicine* **2006;** 260(6); 509-516.

123. Azık F, Bayram C, Erkoçoğlu M, Tezer H, Yazal Erdem A. Comparison of prophylactic use of intravenous immunoglobulin versus Pentaglobin®in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation* **2015;** 20(2):276-283.

124. Spitzer G, Adkins DR, Spencer V, Dunphy FR, Petruska PJ. Randomized study of growth factors post-peripheral-blood stem-cell transplant: neutrophil recovery is improved with modest clinical benefit. *Journal of Clinical Oncology* **1994;** 12(4): 661-670.

125. Keiser P, Rademacher S, Smith JW, Skiest D. Granulocyte colony-stimulating factor use is associated with decreased bacteremia and increased survival in neutropenic HIV-infected patients. *The American Journal of Medicine* **1998;** 104(1): 48-55.

126. Kar YD, Özdemir ZC, Bör Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi* **2017;** 52(4):213.

127. Yildirim I, Aytac S, Ceyhan M, Cetin M, Tuncer M. Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus carbapenem monotherapy as empirical treatment of febrile neutropenia in childhood hematological malignancies. *Pediatric Hematology and Oncology* **2008;** 25(4): 291-299.

128. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, de Bock R, Paesmans M, Crokaert F, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection* **2006;** 12(3):212-216.

129. Ponraj M, Dubashi B, Harish BH, Kayal S, Cyriac SL. Cefepime vs. cefoperazone/sulbactam in combination with amikacin as empirical antibiotic therapy in febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer* **2018;** 26(11): 3899-3908.

130. Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in special consideration of the role of antimicrobial de-escalation. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* **2019**.

131. Contreras V, Sepulveda S, Heredia A. Is the addition of aminoglycosides to beta-lactams in cancer patients with febrile neutropenia needed?. *Medwave* **2016;** 16(1):63-79.

132. Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs* **2003;** 4:974-90.

133. Wan L, Zhang Y, Lai Y, Jiang M, Song Y, Zhou J. Effect of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor on Prevention and Treatment of Invasive Fungal Disease in Recipients of Allogeneic Stem-Cell Transplantation: A Prospective Multicenter Randomized Phase IV Trial. *Journal of Clinical Oncology* **2015;** 33(34):3999-4006.

134. Kasahara S, Jhingran A, Dhingra S, Salem A, Cramer RA. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor signaling in regulating neutrophil antifungal activity and the oxidative burst during respiratory fungal challenge. *The Journal of Infectious Diseases* **2016;** 213(8):1289-1298.

135. Çorapçıoğlu F, Sarıalioğlu F, Olgun N, Uysal KM. Analysis of 136 febrile neutropenic episodes in children with cancer: evaluation of treatment effectiveness and cost. *Pediatr Hematol Oncol* **2004;** 21:535-43.

136. Chamberlain JD, Smibert E, Skeen J, Alvaro F. Prospective audit of treatment of paediatric febrile neutropenia in Australasia. *J Paediatr Child Health* **2005;** 41:598-603.

137. Lindblom A, Bhadri V, Söderhäll S, Öhrmalm L, Wong M, Norbeck O. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. *Journal of Clinical Virology* **2010;** 47(3):234-237.

138. Täger MF. Respiratory virus infections in children with acute lymphoblastic leukemia and febrile neutropenia: a prospective study. Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad *Chilena de Infectologia* **2006;** 23(2):118-123.

139. Ozer H. American Society of Clinical Oncology guidelines for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. *Curr Opin Hematol* **1996;** 3(1):3-10.

140. Rosenman M, Madsen K, Hui S. Modeling administrative outcomes in fever and neutropenia: clinical variables significantly influence length of stay and hospital charges. *J Pediatr Hematol Oncol* **2002;** 24:263-268.

141. Pinkala UMS, Lanning M, Perkkiö M. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor support in therapy of high-risk acute lymphoblactic leukemia in children. *Med Pediatr Oncol* **2000;** 34:319-327.

142. Wang XJ, Tong WX, Chan A. Therapeutic use of filgrastim for established febrile neutropenia is cost effective among patients with solid tumors and lymphomas. *Clinical therapeutics* **2017;** 39(6):1161-1170.

143. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM. Economic and resource utilization analysis of outpatient management of fever and neutropenia in low-risk pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* **1999;** 21:212-218.

144. Tai E, Guy GP, Dunbar A, Richardson LC. Cost of cancer-related neutropenia or fever hospitalizations, United States, 2012. *Journal of Oncology Practice* **2017;** 13(6):552-561.

145. Bavle A, Grimes A, Zhao S, Zinn D, Jackson A, Patel B. Cost-effectiveness and Improved Parent and Provider Satisfaction With Outpatient Management of Pediatric Oncology Patients, With Low-risk Fever and Neutropenia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* **2018;** 40(7):415-420.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**:** Zahide ORHAN OK
Doğum Tarih ve yeri	**:** 25.05.1990 / Mersin
Medeni Durumu	**:** Evli
Adres	**:** Güzelyalı Mah. 81015 Sok. Deep Park Apt. Kat: 5 Daire: 9 Çukurova/ADANA
Telefon	**:** 05072198037
E-posta	**:** drzahideorhan33@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	**:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri	**:** Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Dil	**:** İngilizce

9. EKLER

9.1. Ek 1. Etik Kurulu Raporu

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı		Tarih
56		2 Eylül 2016

KARAR NO 2- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Doç. Dr. Serhan Küpeli yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Zahide Orhan tarafından yürütülmesi öngörülen "Çocuk Onkoloji Hastalarında Febril Nötropeni Tedavisinde Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktörün Farklı Dozlarının Retrospektif Olarak Karşılaştırılması" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	**Doç Dr Selim Kadıoğlu** Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	**Prof Dr Davut Alptekin** Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22