

KEMOTERAPİ SONRASI FEBRİL NÖTROPENİ ATAĞI GEÇİREN PEDIATRİK ONKOLOJİ HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, PLATELET/LENFOSİT ORANI, SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİ VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMIYLA İLİŞKİLİ İNDEKSLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO, PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO, SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX, AND MEAN PLATELET VOLUME-RELATED INDICES IN PEDIATRIC ONCOLOGY PATIENTS EXPERIENCING FEBRILE NEUTROPENIA EPISODES AFTER CHEMOTHERAPY

Arzu KESKİN AKTAN¹, İbrahim EKER², Fatma Nur ÜSTÜN³, Ali İhsan KARAMAN³, Ahmet Eren ÇAĞIL³,
Buket ÇAM³, Ece Merve SÖKMEN³, Nilüfer BAĞCI³, Tuana KEPEL³

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem 3 Öğrencisi

ÖZET

AMAÇ: Febril nötropeni (FN), mielosüpresif kemoterapinin en yaygın görülen komplikasyonlarından biridir ve önemli oranda hospitalizasyon ve mortalite nedenidir. Çalışmada kemoterapi alan pediatrik onkoloji hastalarında görülen FN atağında nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve ortalama trombosit hacmiyle (MPV) ilişkili hematolojik indekslerin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tek merkezli, retrospektif kohort çalışmada, 0-16 yaş aralığında kanser nedeniyle kemoterapi alan hastalar (n = 98), kemoterapiden sonraki bir ay içinde FN atağı olanlar (n = 40) ve olmayanlar (n = 58) şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet), temel klinik özellikleri (geliş nedeni, öykü, tanı, antibiyotik kullanımı, komorbidite vb) ve hematolojik bulgularına ait veriler kaydedildi. Hastaların mevcut hemogram verileri kullanılarak NLR, PLR, SII, MPV/platelet oranı (MPV/PLT), MPV/C-reaktif protein oranı (MPV/CRP) ve MPV/prokalsitonin oranı (MPV/PCT) hesaplandı. Grupları karşılaştırmak için ki-kare, bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca lojistik regresyon ve alıcı çalışma karakteristikleri (ROC) analizleri yapıldı. P < 0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: FN grubunda NLR ve SII anlamlı olarak düşük, PLR ise yüksek bulundu. MPV ilişkili indekslerden MPV/PLT, FN grubunda anlamlı olarak yüksek iken MPV/CRP ve MPV/PCT ise düşüktü. FN için potansiyel prediktif faktörler olarak tespit edilen yaş, CRP, PLR ve MPV/PCT ile oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinde sadece MPV/PCT'nin FN için bağımsız prediktif faktör olduğu bulundu. Ayrıca 57,33 optimal kesme değeri için MPV/PCT'nin % 89,7 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğu görüldü.

SONUÇ: Araştırdığımız indeksler arasında MPV/PCT'nin, pediatrik onkoloji hastalarında kemoterapi sonrasında görülebilen FN atağını yordayan başlıca değişken olduğu söylenebilir.

ANAHTAR KELİMELE: Febril nötropeni, Kanser, Kemoterapi, Ortalama trombosit hacmi.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Febrile neutropenia (FN) is one of the most common complications of myelosuppressive chemotherapy and a significant cause of hospitalization and mortality. The study aimed to evaluate hematological indices, including neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), systemic immune-inflammation index (SII), and mean platelet volume (MPV) related indices in the FN episodes in pediatric oncology patients receiving chemotherapy.

MATERIAL AND METHODS: In a single-center, retrospective cohort study, patients aged 0-16 years receiving chemotherapy for cancer (n = 98) were divided into two groups: those who experienced an FN episode within one month following chemotherapy (n = 40) and those who did not (n = 58). Socio-demographic characteristics (age, gender), basic clinical features (reason for admission, history, diagnosis, antibiotic use, comorbidities, etc.), and hematologic findings data were recorded. Based on the patients' current hemogram data, NLR, PLR, SII, MPV/platelet ratio (MPV/PLT), MPV/C-reactive protein ratio (MPV/CRP), and MPV/procalcitonin ratio (MPV/PCT) were calculated. Chi-square, independent sample t-test, or Mann-Whitney U-test were used to compare groups. Logistic regression and receiver operating characteristics (ROC) analyses were also conducted. A level of P < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: In the FN group, NLR and SII were significantly lower whereas PLR was significantly higher. Among the MPV related indices, MPV/PLT was significantly higher in the FN group, whereas MPV/CRP and MPV/PCT were significantly lower. In the multivariate logistic regression model constructed with age, CRP, PLR, and MPV/PCT as potential predictive factors for FN, only MPV/PCT was identified as an independent predictive factor for FN. Additionally, it was observed that MPV/PCT had a sensitivity of 89.7% and a specificity of 100% for FN at the optimal cut-off value of 57.33.

CONCLUSIONS: It can be said that among the indices we investigated, the MPV/PCT is the primary variable predicting FN episodes that may occur in pediatric oncology patients following chemotherapy.

KEYWORDS: Febrile neutropenia, Cancer, Chemotherapy, Mean platelet volume.

Geliş Tarihi / Received: 08.05.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 24.02.2025

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Arzu KESKİN AKTAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: arzu.aktan@gmail.com, arzu.aktan@afsu.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-2878-0841, 0000-0002-1880-546X, 0009-0009-0839-3439, 0009-0001-7089-8739, 0009-0008-0987-7286, 0009-0000-8986-4830, 0009-0007-5825-9081, 0009-0007-9299-9059, 0009-0009-4317-9569

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (01.12.2023/2023/12-513).

GİRİŞ

Febril nötropeni (FN) ya da nötropenik ateş, nötropeniye ateşin eşlik etmesi durumudur. Mutlak nötrofil sayısı 500 hücre/mm^3 'ün altında olan ya da $500\text{-}1000 \text{ hücre/mm}^3$ arasında olup 48 saat içinde 500 hücre/mm^3 'ün altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik kabul edilir (1, 2). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Disease Society of America, IDSA) ateşi, bir kez ölçülen oral sıcaklığın $\geq 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ($101 \text{ }^\circ\text{F}$) olması veya ≥ 1 saat boyunca devam eden $\geq 38,0 \text{ }^\circ\text{C}$ ($100,4 \text{ }^\circ\text{F}$) sıcaklık şeklinde tanımlar (1). Çekirdek vücut sıcaklığını daha doğru yansıttığı için vücut sıcaklığı ölçümünde önerilen başlıca yöntem oral ölçümdür. Diğer taraftan aksiller ölçümün kullanımı da oldukça yaygındır ancak referans kabul edilen sıcaklık değerinin değişkenlik gösterdiği görülmektedir (3, 4). Ülkemizde aksiller ölçümün kullanımı daha yaygındır ve aksiller sıcaklığın bir kez $> 38^\circ\text{C}$ veya en az bir saat boyunca $> 37,5^\circ\text{C}$ olması ateş olarak kabul edilir (5, 6).

Nötropeni, kanser tedavisinin potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyonunu temsil eder ve bakteriyel enfeksiyon gelişme riskinin yüksek olmasıyla ilişkilidir (7). FN, hem çocuk ve hem de yetişkin kanser hastalarında görülebilen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. FN her yaş grubunu etkilese de çocuklarda kaynağı belli olmayan bakteriyel enfeksiyon gelişme riski daha yüksektir. Kanser nedeniyle kemoterapi alan çocukların yaklaşık yarısında en az bir FN atağı gelişmektedir ve hasta başına ortalama 1,86 epizod bildirilmiştir (2, 7).

Nötrofil sayısının 100 hücre/mm^3 'ün altında olması, uzamış nötropeni (> 7 gün), yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyi, platelet (PLT) sayısının $20.000 \text{ hücre/mm}^3$ 'ün altında olması, düşük hemoglobin düzeyi ($\text{Hb} < 7 \text{ g/dL}$), yüksek vücut sıcaklığı ($> 39,0 \text{ }^\circ\text{C}$) ve 96 saatten uzun süren ateş, çocuklarda FN için önemli risk faktörleri arasında yer alır (8-10). Yüksek CRP düzeyi ($\geq 90 \text{ mg/L}$), düşük PLT sayısı ($< 50.000 \text{ hücre/mm}^3$), hipotansiyon, tekrarlayan lösemi ve kemoterapinin sonu ile ateşin başlangıcı arasındaki sürenin yedi günden az olması şeklinde tanımlanan risk faktörlerinden az birinin eşlik ettiği FN'li hastalar yüksek riskli grupta kabul edilir (7). Ayrıca bakteriyel enfeksiyon kaynaklı FN'de antibiyotik tedavisine başlama süresinin uzaması,

çocuklarda sepsis, yoğun bakıma kabul ve ölüm oranlarındaki artışla ilişkili bulunmuştur (11, 12). Pediatrik onkoloji hastalarında febril nötropeniye bağlı % 3 hatta % 10'a ulaşan ölüm oranları bildirilmiştir ve bu orandaki artışın FN risk faktörleriyle ilişkili olduğu görülmektedir (13,14).

Bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonların yanı sıra hasarlı hücre birikimine yol açan travma ve tümör nedeniyle başlayabilen inflamasyon cevabı proinflamatuvar sitokin (IL-1 β , IL-6, TNF- α vb.) düzeylerini artırır. Proinflamatuvar sitokinler karaciğerden akut faz proteini CRP salınımını, parankim hücrelerden (akciğer, karaciğer, yağ vb.) prokalsitonin (PCT) salınımını uyarır, ayrıca vücut sıcaklığının 39°C 'nin üzerindeki bir hedef değere kadar düzenlenmesine aracılık eder (15, 16). Mikroorganizmaların yanı sıra hasarlı hücrelerin opsonizasyonunda ve kompleman sisteminin aktivasyonunda rol oynayan CRP, inflamasyonu takiben 4-6 saat içinde artmaya başlar ve yaklaşık 36. saatte pik değerine ulaşır. PCT ise başlıca tiroid bezinden üretilen kalsitonin hormonunun öncül formudur ancak enfeksiyon/septisemi durumunda tüm vücut hücreleri tarafından üretilir. PCT, inflamasyon cevabının 3. saatinde artmaya başlar ve 6. saatte pik değerlerine ulaşır (16). PCT'in bu özelliği bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsiste CRP'ye kıyasla daha erken tanı koyabilme avantajı sağlar. PCT, FN'li pediatrik kanser hastalarında baktereminin değerlendirilmesinde CRP'den daha üstün bir belirteç olarak önerilmektedir (17, 18). PCT'nin, Wnt yolunun yukarı regülasyonuna, reaktif oksijen türlerinin üretiminde artışa ve DNA metilasyonuna yol açarak inflamatuvar kaskadı amplifiye ettiği ve toksik bir mediyatör olarak çalıştığı düşünülmektedir (19). Sağlıklı kişilerde ise PCT üretimi baskılanır ve serum düzeyi $0,05 \text{ ng/mL}$ 'nin altında tutulur (15) ancak mikrobiyal toksinler, endotoksinler, travma ve inflamatuvar mediyatörler PCT salınımını artırır. PCT'nin $0,25 \text{ ng/mL}$ üzerine çıktığı durumlarda antibiyotik tedavisine başlanabileceği önerilir (20).

CRP ve PCT'nin yanı sıra klinik pratikte en sık kullanılan akut faz belirteçlerinden bir diğeri eritrosit sedimentasyon hızıdır (ESR). ESR, inflamasyonun başlamasından sonraki 24-48 saat içinde yükselir ve inflamasyonun düzelmesiyle birlikte ESR yavaşça düşmeye başlar.

Kırmızı kan hücrelerini veya fibrinojen düzeylerini etkileyen herhangi bir durum ESR değerinde değişime yol açar ayrıca non-inflamatuar durumlar da (yaş, anemi, ilaçlar vb) ESR'de yükselmeye neden olabilir (15).

Platelet fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesi olan ortalama trombosit hacminin (MPV), inflamasyon, kronik inflammatuar hastalıkların seyri (hastalık aktivitesi, anti-inflamatuar tedavi etkinliği vb) ve kanser metastazı ile ilişkisi gösterilmiştir (21-23). Kanser hücrelerinin plateletler ile etkileşimi primer tümör alanından göçe ve metastaz oluşumuna olanak sağlamaktadır. İnflamatuar süreç sırasında ise plateletler, platelet-lökosit agregatları oluşturarak lökositlerle etkileşime girer ve başlıca bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede lökositleri destekler (23, 24). Ciddi sepsis ve septik şokta MPV'nin ilk 72 saatteki artışı, mortalite gibi olumsuz klinik sonuçlar için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (25).

Yakın dönem çalışmalarda hemogram ilişkili indekslerden nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve MPV ilişkili indekslerin (MPV/PLT, MPV/CRP ve MPV/PCT) kardiyovasküler hastalıklardan kansere kadar çeşitli hastalıklar için diyagnostik ve prognostik değeri gösterilmiştir (22, 26-28). Ancak kemoterapi sonrası FN atağı yaşayan pediatrik popülasyonda NLR, PLR, SII ve MPV-ilişkili indekslerdeki (MPV/PLT, MPV/CRP, MPV/PCT) değişimi bildiren çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışmada kemoterapi alan pediatrik onkoloji hastalarında gelişen FN atağında NLR, PLR, SII ve MPV-ilişkili hematolojik indekslerin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem ve Çalışma Grupları

Tek merkezli, retrospektif kohort çalışmaya 01.01.2020-01.12.2023 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Polikliniği'nde takip edilen kanser hastaları dahil edildi. Kanser tanısı nedeniyle kemoterapi almış olmak ve 0-16 yaş aralığında olmak çalışmanın başlıca dahil edilme kriterleridir. Bu kriterleri karşılayan

toplam 133 hastanın sosyodemografik (yaş, cinsiyet), temel klinik özellikleri (geliş nedeni, öykü, tanı, antibiyotik kullanımı, komorbidite, D-vitami eksikliği < 20 ng/mL vb. komplikasyonlar) ve hematolojik bulgularına ait veriler kaydedildi.

Mutlak nötrofil sayısı < $0,5 \times 10^9/L$ olan veya $0,5$ ile $1 \times 10^9/L$ arasında olup 24-48 saat içinde $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi beklenen hastalarda aksiller sıcaklığın bir kez > $38^\circ C$ veya en az bir saat boyunca > $37,5^\circ C$ olması durumunda febril nötropeni tanısı konulmaktadır (5, 6). Bu tanı kriteri doğrultusunda pediatrik onkoloji hastalarından (POH) kemoterapiyi takip eden bir ay içinde en az bir kez FN atağı geçiren ve atak öncesinde transfüzyon almamış olan hastalar POH+FN grubuna ($n = 40$), ilgili çalışma tarihleri süresince kemoterapi sonrası FN atağı hiç bildirilmemiş hastalar ise POH grubuna ($n = 58$) dahil edildi. Dahil edilme kriterlerini karşılamayan, araştırılan değişkenler açısından ilgili verilerine ulaşılamayan ya da eksik verisi bulunan kanser hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Eksik veri bulunan durumlarda, eksikliğin veri analizi üzerinde yaratabileceği etkiler değerlendirilmiş ve bu hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır. Veriler, hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından doğrulanmış bir şekilde elde edilmiştir. Veri giriş sürecinde, doğruluk kontrolü çift kontrol yöntemiyle gerçekleştirilmiştir.

Hematolojik İndekslerin Hesaplanması

Hastaların mevcut hemogram verileri kullanılarak nötrofil/lenfosit oranı ($NLR = \text{nötrofil sayısı} / \text{lenfosit sayısı}$), platelet/lenfosit oranı ($PLR = \text{platelet sayısı} / \text{lenfosit sayısı}$), sistemik immün-inflamasyon indeksi ($SII = \text{platelet sayısı} \times \text{nötrofil sayısı} / \text{lenfosit sayısı}$), ortalama trombosit hacmi/platelet oranı ($MPV/PLT = \text{ortalama trombosit hacmi} / \text{platelet sayısı}$), MPV/C-reaktif protein oranı ($MPV/CRP = \text{MPV} / \text{C-reaktif protein düzeyi}$), MPV/prokalsitonin oranı ($MPV/PCT = \text{MPV} / \text{prokalsitonin düzeyi}$) hesaplandı.

Etik Kurul

Çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayını takiben başlanmıştır (Tarih: 01.12.2023, Toplantı-Karar No: 2023/12-513).

İstatistiksel Analiz

Veri analizi SPSS version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kontrol edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi kullanıldı ve sonuçlar “ortalama $\pm$ standart sapma (SD)” şeklinde sunuldu. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U-testi kullanıldı ve sonuçlar “medyan (ortanca) ve çeyrekler arası aralık (IQR)” şeklinde sunuldu. Kategorik değişkenlere ait karşılaştırmalarda ise ki-kare testi kullanıldı ve sonuçlar sayı (n) / yüzde (%) olarak sunuldu. FN’nin potansiyel ve bağımsız prediktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler (yaş, ESR, CRP, MPV, PLR, MPV/PCT) ile çok değişkenli lojistik regresyon modelleri oluşturuldu (yaş, CRP, PLR ve MPV/PCT) ve FN için bağımsız prediktörler belirlendi. Grupların yaş ortalamaları anlamlı düzeyde farklılaştığı için potansiyel risk faktörleri olarak belirlenebilecek hemogram ve hematolojik indekslerin yanı sıra yaş faktörü de çok değişkenli regresyon analizlerine dahil edildi. Ayrıca prediktör değişkenlerden ESR, CRP, MPV, PLR, MPV/PCT için alıcı çalışma karakteristikleri (Receiver operating characteristics, ROC) analizi yapıldı. Her bir prediktör değişken için ROC eğrisi oluşturuldu ve eğri altında kalan alan (Area under the curve, AUC) hesaplanarak modelin ayırıcı gücü değerlendirildi. Optimal kesme noktalarının belirlenmesi için Youden indeksi (sensitivity + specificity – 1) kullanıldı ve bu indeksin maksimum olduğu değer, kesme noktası (cut-off) olarak belirlendi. $P < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

POH ve POH+FN gruplarının sosyodemografik özellikleri ve hastalık öyküsüne ait bulguları ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları Tablo 1’de sunulmuştur. POH+FN grubu, kemoterapiden sonraki bir ay içinde en az bir FN atağı geçirmiş hastalardan oluşmaktadır ve 40 hasta için toplam 43 epizod tespit edilmiştir. FN grubunda üç hastada ikinci birer atak daha izlenmiştir

ancak analizlerde sadece ilk ataklara ait veriler kullanılmıştır. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmazken ($p = 0,953$), FN’si olan grupta ortalanca yaş daha küçük, ilk kez kanser tanısı konduktan sonra geçen süre (yıl) daha kısadır (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$). Her iki grupta katılımcıların yarıdan fazlasının akut lenfositik lösemi (ALL) tanısı almış hastalardan oluştuğu, ALL frekansı açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmektedir ($p = 0,064$). Her iki gruptaki hastaların hepsi kanser nedeniyle kemoterapi almış olmakla beraber FN’si olmayan gruptaki hastaların % 6,9’u kemoterapiye ek olarak radyoterapi de almıştır. Ayrıca iki grup arasında anlamlı fark oluşturacak sıklıkta hipertansiyon, diyabet vb. komorbiditeye rastlanmamıştır (**Tablo 1**).

Tablo 1: Sosyodemografik özellikler ve hastalık öyküsü

	POH (n = 58)	POH + FN (n = 40)	P
Cinsiyet			0,953 ^a
Erkek	33 (% 56,9)	23 (% 57,5)	
Kız	25 (% 43,1)	17 (% 42,5)	
Yaş (yıl)	9 (8,25)	6 (4)	< 0,001 ^b
Kanser tipi			0,064 ^a
Akut lenfositik lösemi (ALL)	38 (% 65,5)	33 (% 82,5)	
Hodgkin lenfoma (HL)	6 (% 10,3)	-	
Akut miyeloid lösemi (AML)	5 (% 8,7)	4 (% 10)	
Diğer	9 (% 15,5)	3 (% 7,5)	
Kanser tanı yaşı (yıl)	2 (3,25)	1 (1)	< 0,001 ^b
Kemoterapi/Radyoterapi (+/+)	4 (% 6,9)	-	
Komorbidite			
Hipertansiyon	-	1 (% 2,5)	
Diyabet	3 (% 5,2)	-	
Serebrovasküler olay (SVO)	1 (% 1,7)	-	
Nörofibromatozis	1 (% 1,7)	1 (% 2,5)	
Epilepsi	1 (% 1,7)	1 (% 2,5)	
Pnömoni	-	1 (% 2,5)	

^a Ki-kare testi. Veriler n ve yüzde (%) şeklinde sunuldu.

^b Mann-Whitney U testi. Veriler medyan (ortanca) ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde sunuldu.

POH: Pediatrik onkoloji hastaları, POH+FN: Febril nötropeni olan pediatrik onkoloji hastaları

POH ve POH+FN gruplarının tanı/tedavi süreçlerine ait klinikopatolojik özellikleri ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları **Tablo 2**’de sunulmuştur.

Tablo 2: Tanı/tedavi süreçlerine ait klinikopatolojik özellikler

	POH (n = 58)	POH + FN (n = 40)	P
Geliş nedeni			
Kontrol	47 (% 81)	17 (% 42,5)	0,002 ^a
Ateş	7 (% 12,1)	30 (% 75)	0,015 ^a
Kemoterapi	3 (% 5,2)	5 (% 12,5)	
Öksürük/nefes darlığı	7 (% 12,1)	3 (% 7,5)	
Halsizlik	3 (% 5,2)	11 (% 27,5)	
Kanama (burun, dış eti vb.)	-	1 (% 2,5)	
Üşüme-titre	-	-	
Arrest	-	-	
FN tanı/neden			
Ödahi belli olmayan	-	37 (% 92,5)	
Akut lenfadenit	-	1 (% 2,5)	
Akut gastroenterit	-	1 (% 2,5)	
Pnömoni	-	1 (% 2,5)	
Hospitalizasyon	9 (% 15,5)	34 (% 85)	< 0,001 ^a
Hospitalizasyon (gün)	4 (6,5)	10,5 (15,5)	0,012 ^b
Kan kültürü istemi	26 (% 44,8)	33 (% 82,5)	< 0,001 ^a
Kan kültürü sonucu			
Üreme yok	21 (% 80,8)	27 (% 81,8)	0,918 ^a
S. epidermidis	5 (% 19,2)	2 (% 6,1)	
S. haemolyticus	-	3 (% 9,1)	
S. hominis	-	1 (% 3)	
En az bir antibiyotik kullanımı	12 (% 20,7)	36 (% 90)	< 0,001 ^a
İkinci bir antibiyotik kullanımı	2 (% 3,4)	23 (% 57,5)	
Komplikasyon			
D-vit eksikliği	25 (% 43,1)	4 (% 10)	
Nefropati	1 (% 1,7)	-	
Sepsis	-	2 (% 5)	
Anemi	-	1 (% 2,5)	
Taşikardi	-	1 (% 2,5)	
Mortalite	-	-	

^a Ki-kare testi. Veriler n ve yüzde (%) şeklinde sunuldu.

^b Mann-Whitney U testi. Veriler medyan (ortanca) ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde sunuldu.

POH: Pediatrik onkoloji hastaları, POH+FN: Febril nötropeni olan pediatrik onkoloji hastaları.

FN’si olmayan grubun kliniğe başvuru nedeni ağırlıklı olarak kontrol amaçlı ($p = 0,002$)

iken FN'si olan hastalar başlıca ateş şikâyeti ($p = 0,015$) ile başvuru yapmış ve % 92,5'i odağı belli olmayan FN tanısı almıştır. FN'si olan grupta hastaneye yatışı (hospitalizasyon) yapılan hasta sayısı daha çok ve hastanede kalış süresi (gün) de daha uzundur (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,012$). FN grubunda kan kültürü istemi yapılan hasta sayısı anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0,001$) ve her iki grupta kan kültürü sonuçlarında ağırlıklı olarak üreme olmadığı görülmekle birlikte gruplar arasında anlamlı fark da bulunmamaktadır ($p = 0,918$). FN grubunda en az bir antibiyotik türünün kullanıldığı hasta sayısı anlamlı olarak daha çoktur ($p < 0,001$) ve FN'li hastaların % 57,5'inde ikinci bir antibiyotik türünün kullanıldığı görülmektedir. Her iki gruptaki hastaların tedavi/takip süreçlerinde izlenen komplikasyonlar arasında en sık görüleni vitamin-D eksikliğidir ve 2020-2023 yılları süresince araştırma örneklemini oluşturan hastaların hiçbirinde kayıp yaşanmamıştır.

POH ve POH+FN gruplarının hemogram ve hematolojik indekslerine ait bulgular ile gruplar arası karşılaştırma sonuçları **Tablo 3**'te sunulmuştur.

Tablo 3: Hemogram bulguları ve hematolojik indeksler

	POH (n = 58)	POH + FN (n = 40)	P
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	3,08 (2,04)	0,1 (0,31)	< 0,001 ^a
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	2,24 (1,41)	0,49 (0,48)	< 0,001 ^a
Monosit ($10^3/\mu\text{L}$)	0,54 (0,31)	0,1 (0,19)	< 0,001 ^a
Eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$)	0,06 (0,12)	0,01 (0,03)	< 0,001 ^a
Bazofil ($10^3/\mu\text{L}$)	0,02 (0,03)	0,00 (0,01)	< 0,001 ^a
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	6,29 ± 2,79	0,91 ± 0,55	< 0,001 ^a
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	253,5 (123,75)	81,5 (103,25)	< 0,001 ^a
Hb (g/dL)	12,95 ± 1,36	9,48 ± 1,47	< 0,001 ^a
ESR (mm/sa)	9 (18)	40 (28,75)	< 0,001 ^a
CRP (mg/L)	2 (2,61)	13,02 (40,27)	< 0,001 ^a
PCT (ng/mL)	0,08 (0,11)	0,3 (0,11)	< 0,001 ^a
MPV (fL)	9,66 ± 0,9	10,85 ± 1,18	< 0,001 ^a
NLR (nötrofil/lenfosit)	1,21 (0,71)	0,26 (0,49)	< 0,001 ^a
PLR (platelet/lenfosit)	111,43 (52,96)	225,86 (223,04)	< 0,001 ^a
SII (platelet x nötrofil / lenfosit)	331 (191,93)	17,29 (60,3)	< 0,001 ^a
MPV/PLT	0,04 (0,02)	0,13 (0,18)	< 0,001 ^a
MPV/CRP	4,89 (5,24)	0,75 (0,97)	< 0,001 ^a
MPV/PCT	135,18 (242,02)	37,02 (12,02)	< 0,001 ^a

^a Mann-Whitney U testi. Veriler medyan (ortanca) ve çeyrekler arası aralık (IQR) şeklinde sunuldu.

^b Bağımsız örneklem t-testi. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) şeklinde sunuldu.

POH: Pediatrik onkoloji hastaları, **POH+FN:** Febril nötropeni olan pediatrik onkoloji hastaları, **Hb:** Hemoglobin, **ESR:** eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **PCT:** prokalsitonin, **MPV:** ortalama trombosit hacmi, **NLR:** nötrofil/lenfosit oranı, **PLR:** platelet/lenfosit oranı, **SII:** sistemik immün-inflamasyon indeksi (platelet x nötrofil / lenfosit), **PLT:** platelet.

FN grubunda nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, lökosit, platelet sayısı ve Hb düzeyi anlamlı olarak düşük, ESR, CRP ve PCT düzeyleri ile MPV anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,001$). Hematolojik indekslerden NLR ve SII, FN grubunda anlamlı olarak düşük, PLR ise yüksektir ($p < 0,001$). MPV ilişkili indekslerden MPV/PLT, FN grubunda anlamlı olarak yüksek iken MPV/CRP ve MPV/PCT ise düşüktür ($p < 0,001$). FN'nin potansiyel ve bağımsız prediktif faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yürütülen lojistik regresyon analiz sonuçları **Tablo 4**'te sunulmuştur.

Tablo 4: Febril nötropeni için prediktif faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri

	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Yaş	1,193	1,071-1,33	0,001	1,087	0,773-1,53	0,63
ESR	1,133	1,080-1,189	< 0,001			
CRP	1,904	1,427-2,541	< 0,001	1,674	0,974-2,877	0,062
MPV	2,893	1,789-4,677	< 0,001			
PLR	1,011	1,005-1,016	< 0,001	1,008	0,989-1,027	0,424
MPV/PCT	1,233	1,107-1,375	< 0,001	1,217	1,015-1,459	0,034

OR: risk oranı (odds ratio), **CI:** güven aralığı (confidence interval), **ESR:** eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **MPV:** ortalama trombosit hacmi, **PLR:** platelet/lenfosit oranı, **MPV/PCT:** ortalama trombosit hacmi/prokalsitonin.

Tek değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları yaş, ESR, CRP, MPV, PLR ve MPV/PCT'nin FN için potansiyel prediktif faktörler olduğunu göstermektedir (yaş için $p = 0,001$; diğer değişkenler için $p < 0,001$). Potansiyel prediktif faktörlerden yaş, CRP, PLR ve MPV/PCT ile oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinde sadece MPV/PCT'nin febril nötropeni için bağımsız prediktif faktör olduğu görülmektedir (OR: 1,217, 95% CI: 1,015-1,459, $p = 0,034$).

Febril nötropeninin potansiyel prediktif faktörleri olarak belirlenen sürekli değişkenler (ESR, CRP, MPV, PLR ve MPV/PCT) için alıcı çalışma karakteristikleri (receiver operating characteristics, ROC) eğrileri oluşturuldu ve her bir faktörün optimal kesme noktası (cut-off), duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) yüzdeleleri (%) belirlendi. Oluşturulan ROC eğrileri için eğrinin altındaki alan (AUC), optimal kesme noktası, duyarlılık ve özgüllük sonuçları değerlendirildiğinde febril nötropeniyi en iyi yordayan faktörün MPV/PCT olduğu görülmektedir. MPV/PCT için optimal kesme değeri, % 89,7 duyarlılık ve %100 özgüllük ile 57,33'tür (AUC: 0,985, 95% CI: 0,968-1, $p < 0,001$) (**Tablo 5**).

Tablo 5: ROC (receiver operating characteristics) analizi sonuçları

	AUC	95% CI	P	Cut-off	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
ESR	0,902	0,846-0,958	< 0,001	> 19,5	97,5	67,2
CRP	0,966	0,933-0,998	< 0,001	> 6,95	87,5	100
MPV	0,780	0,691-0,869	< 0,001	> 9,35	90	48,3
PLR	0,718	0,599-0,837	< 0,001	> 172,03	67,5	81
MPV/PCT	0,985	0,968-1	< 0,001	< 57,33	89,7	100

AUC: eğrinin altındaki alan (area under the curve), **CI:** güven aralığı (confidence interval), **ESR:** eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **MPV:** ortalama trombosit hacmi, **PLR:** platelet/lenfosit oranı, **MPV/PCT:** ortalama trombosit hacmi/prokalsitonin.

TARTIŞMA

FN grubu ağırlıklı olarak ALL tanısı almış (% 82,5), ortalama yaşı altı olan çocuk hastalardan oluşmaktadır. Bu çocukların hepsi kanser nedeniyle kemoterapi almış ve kemoterapiden son-

raki bir ay içinde en az bir FN atağı geçirmiştir (40 hasta için toplam 43 epizod). Ağırlıklı olarak yüksek ateş şikâyeti (%75) ile hastaneye başvuran ve herhangi bir komorbiditesi bulunmayan (% 90) FN'li hastaların % 82,5'inde kan kültürü istemi yapılmış ve bakılan kültür sonuçlarının % 81,8'inde herhangi bir üreme (bakteriyel, fungal, viral) tespit edilmemiştir. Mevcut tablo, FN grubundaki hastalarda görülen FN ataklarının kemoterapiye bağlı olduğunu düşündürmektedir. Nitekim, nötropeni ve FN, miyelosüpresif kemoterapinin en yaygın görülen komplikasyonlarından birisidir ve önemli oranda hospitalizasyon ve mortalite nedenidir. Pediatrik kanser hastalarında nötropeni/FN'ye bağlı ortalama 8 gün hospitalizasyon süresi ile % 0,4 ila % 3 arasında değişen mortalite oranları bildirilmiştir. Bu oran yetişkinlerde daha yüksektir; hematolojik maligniteler için % 7,4, solid tümörler için % 2,6 - % 7,0 (29). Mevcut çalışmada FN grubundaki hastaların % 92,5'inin odağı belli olmayan FN tanısı ile % 85 oranında hospitalize edildiği ve ortalama 10,5 gün süre ile hastane ortamında tedavi edildiği görülmektedir. Yine bu gruptaki hastaların % 90'ında en az bir, % 57,5'inde ise ikinci bir antibiyotik uygulaması yapılmıştır. Hospitalizasyon sürecinde FN grubundaki hastaların % 80'inde herhangi bir komplikasyon izlenmemiş ve hasta kaybı yaşanmamıştır. Özellikle düşük gelirli ülkelerde kanserli çocuklarda enfeksiyonlara bağlı ölüm oranı, yüksek kaynaklara sahip ülkelere kıyasla 20 kat daha fazladır. Bu durumun antibiyotik uygulaması ve yönetiminde gecikmelerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (30). Çalışmamızda FN hastalarının büyük bir kısmında herhangi bir enfeksiyon etkeninin tespit edilmediği görülmektedir. Enfeksiyon etkeni tespit edilmeyen hastalarda antibiyotik kullanımının tedavi sürecine etkisi üzerine yapılan çalışmalar, tedaviye yanıtı ve hastanın prognozunu nasıl etkilediği konusunda farklı sonuçlar sunmaktadır. Ancak akut lösemisi olan ve yüksek doz kemoterapi alan hastalarda profilaktik/ampirik antibiyotik kullanımının FN insidansını ve enfeksiyona bağlı mortalite oranlarını azalttığı görülmektedir (31-33).

Hematolojik kanserlerde miyelosüpresif kemoterapinin bir sonucu olarak total kan hücre sayılarında azalma, inflamasyon cevabının gös-

tergelerinde ise artış görülmektedir. Pediatrik onkoloji hastalarında yoğun kemoterapiyle birlikte başlıca nötrofil sayısının 100 hücre/mm³, lökosit sayısının 300 hücre/mm³, monosit sayısının 100 hücre/mm³, platelet sayısının 20.000 hücre/mm³ ve Hb'nin 7 g/dL'nin altında olması, CRP'nin ise 90 mg/L ve üzerinde olması FN için başlıca negatif risk faktörleri olarak bildirilmiştir (10,34). Mevcut çalışmada FN grubunda nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, lökosit, platelet sayısı ve Hb düzeyi anlamlı olarak düşük, ESR, CRP, PCT ve MPV ise yüksek bulundu. Ayrıca FN grubunda izlenen ortalama nötrofil sayısındaki dramatik düşüşün (yaklaşık 20 kat), hematolojik indekslerden NLR ve SII'de azalmaya, lenfosit sayısındaki düşüşün ise (yaklaşık 5 kat) PLR'deki artışa yol açtığı görülmektedir. Çeşitli kanser türleri ve FN'de NLR, PLR ve/veya SII olası prognostik prediktörler olarak önerilmiştir (26,28, 35-37). Ancak kemoterapi sonrası FN atağı yaşayan pediatrik popülasyonda NLR, PLR ve SII düzeylerindeki değişimi bildiren çalışmaya rastlanmamıştır.

CRP ve PCT, klinik uygulamalarda, özellikle FN'nin erken tanısında büyük bir önem taşımaktadır. Yüksek CRP düzeyi, inflamasyonun varlığını işaret etse de PCT'nin enfeksiyon spesifikliği sayesinde klinik yönlendirmede daha belirgin bir rehber olabileceği düşünülmektedir. İlk 24 saat içindeki CRP ve PCT düzeylerinin kan dolaşımı enfeksiyonlarını öngörmede klinisyenler için yol gösterici olabileceği önerilmektedir (6). Özellikle PCT, inflamasyonda klinik seyrin takibinde önemli bir göstergedir ve daha spesifik bir faktör olması özelliğiyle FN prognozunda CRP'ye kıyasla daha üstün bir belirteç olarak kabul edilmektedir (17,18, 38-40). Nitekim, PCT'nin kanser olmayan kişilere kıyasla kanser hastalarında, ayrıca kanser hastalarında ateşin ve/veya enfeksiyonun eşlik etme durumuna göre katal artışlar gösterdiği bildirilmiştir (19). PCT'nin, ateş ve enfeksiyonun eşlik ettiği kanserli hastalarda belirgin bir artış gösterdiği gözlemi, bu parametrenin enfeksiyon yönetiminde klinik kararları etkileyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, FN riski taşıyan hastalarda PCT ve CRP düzeylerinin takibi, tedavi sürecinin optimize edilmesi ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesi için önemli bir strateji olabilir.

Çalışmamızda FN atağı olan kanserli çocuklarda trombositopeniye MPV artışının eşlik ettiği görülmektedir. MPV, platelet aktivitesini yansıtmaktadır ve fizyolojik koşullarda platelet sayısı ile ters orantılıdır. Ancak çeşitli patolojilerde bu fizyolojik oran bozulabilir. MPV, başlıca kardiyovasküler hastalıklar ve kanser olmak üzere birçok inflamatuvar durumun seyri ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlayabilir (24). FN atağı yaşayan yetişkin kanser hastalarında yüksek MPV düzeyinin mortalite ve ciddi medikal komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Ancak literatürde kemoterapi sonrası FN atağı yaşayan pediatrik popülasyonda MPV ve MPV ilişkili indekslerdeki (MPV/PLT, MPV/CRP, MPV/PCT) değişimi bildiren çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışmada FN'si olmayan gruba kıyasla FN grubunda MPV'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca platelet düzeyindeki azalma, CRP ve PCT düzeylerindeki artışla ilişkili olarak MPV/PLT, FN grubunda anlamlı olarak yüksek, MPV/CRP ve MPV/PCT ise düşük bulunmuştur.

Çalışma bulgularımız yaşı, ESR, CRP, MPV, PLR ve MPV/PCT'nin FN için potansiyel prediktif faktörler olduğunu göstermektedir. PCT düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olsa da (yaklaşık 3 kat) PCT'nin FN için potansiyel risk faktörleri arasında yer almayışı muhtemelen PCT için verilerin normal dağılım göstermemesinden kaynaklanmaktadır. Benzer durumun NLR ve SII için de geçerli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışmanın tez merkezli oluşu, ulaşılabilen örneklem büyüklüğünün görece küçük olması nedeniyle grupların sosyodemografik ve temel klinik özellikleri arasında yaş değişkeni için de grupların normal dağılımı sağlanamamıştır. Mevcut fark her ne kadar katsal bir düzeyde olmasa da FN grubunun ortanca yaşı anlamlı olarak daha küçüktür. Bu nedenle çok değişkenli regresyon analizine yaş faktörü de dahil edilmiştir. Nitekim, FN için potansiyel risk faktörleri olabilecek değişkenler arasında MPV/PCT'nin tek bağımsız prediktif faktör olduğu ayrıca yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmektedir (57,33 optimal kesme değeri için % 89,7 duyarlılık ve %100 özgüllük). Çok değişkenli regresyon modelinde CRP, FN için bağımsız bir prediktif faktör olarak tanımlanamamıştır ancak CRP için p de-

ğeri 0,062 düzeyindedir ve ROC analizi sonuçlarına göre CRP'nin nerdeyse MPV/PCT kadar yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmektedir (6,95 optimal kesme değeri için % 87,5 duyarlılık ve %100 özgüllük, $p < 0,001$). Çalışmamızın bulguları, FN'nin erken tanı ve tedavisinde hematolojik parametrelerin kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak bu parametrelerin klinik pratikte etkin bir şekilde kullanımı, daha geniş örneklem çalışmaları ve prospektif analizlerle desteklenmelidir. Sonuç olarak, mevcut bulgularımızdan yola çıkarak pediatrik kanser hastalarında araştırdığımız hematolojik indeksler arasında MPV/PCT oranının kemoterapi sonrasında gelişebilen FN atağını yordayan başlıca değişken olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmanın tek merkezli oluşu nedeniyle ilgili analizler görece küçük bir örneklemde yürütülmüştür. FN'nin bağımsız prediktif faktörlerini belirleyebilmek için sosyodemografik ve temel klinik özellikleri açısından birbirinden farklılaşmayan iki grup oluşturulmaya çalışılmış ancak yaş değişkeni için normal dağılım sağlanamamış ve gruplar arasında anlamlı fark oluşmuştur. Çok değişkenli regresyon analizine yaş faktörünün de dahil edilmesiyle bu kısıtlılık giderilmeye çalışılmıştır. Ayrıca çalışmada alt kanser gruplarında yeterli örneklem sayısına ulaşılması durumunda araştırılan değişkenler açısından farklı kanser türleri (ALL, AML, HL, solid tümörler) arasında da karşılaştırmalar yapılması planlamıştır ancak her iki grupta ALL tanısı almış hasta sayısı daha fazla olmasına karşın diğer kanser türlerinde (başlıca AML ve HL olmak üzere) yeterli hasta sayısına ulaşamamıştır. Yine benzer nedenle kan kültürü sonuçları (Gr +/-), kullanılan antibiyotik türleri gibi değişkenler açısından da yapılabilecek karşılaştırmalar mümkün olmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34(6):730-51.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-93.

3. Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: Executive summary. *Clin Infect Dis*. 2004;39(1):49–52.
4. Rosa RG, Goldani LZ. Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile Neutropenia. *PLoS One*. 2014;9(10):e108969.
5. Kebudi R, DEvecioğlu Ö, Gürler N. Tanımlar ve tanı yöntemleri (Definitions and diagnostic approach in childhood febrile neutropenia). *Flora*. 2004;2:73–105.
6. Özdemir ZC, Düzenli-Kar Y, Canik A, Küskü-Kiraz Z, Özen H, Bör Ö. The predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, presepsin, and soluble-triggering receptor expressed on myeloid cell levels in bloodstream infections in pediatric patients with febrile neutropenia. *Turk J Pediatr*. 2019;61(3):359–67.
7. Boeriu E, Borda A, Vulcanescu DD, et al. Diagnosis and management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients - a systematic review. *Diagnostics*. 2022;12(8):1800.
8. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:54–63.
9. Thangthong J, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, et al. Predictive factors of severe adverse events in pediatric oncologic patients with febrile neutropenia. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2020;21(12):3487–92.
10. Cennamo F, Masetti R, Largo P, Argentiero A, Pession A, Esposito S. Update on febrile neutropenia in pediatric oncological patients undergoing chemotherapy. *Children*. 2021;8(12):1086.
11. Llamas R, Acosta M, Silva J. Management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *J Pediatr Neonatal Care*. 2019;9(1):22–6.
12. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH. Pediatric febrile neutropenia: Change in etiology of bacteremia, empiric choice of therapy and clinical outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(6):e445–51.
13. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7958–66.
14. Das A, Trehan A, Bansal D. Risk factors for microbiologically-documented infections, mortality and prolonged hospital stay in children with febrile neutropenia. *Indian Pediatr*. 2018;55(10):859–64.
15. Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open forum Infect Dis Oxford Univ Press*. 2015;2(3):ofv098.
16. Niehues T. C-reactive protein and other biomarkers the sense and non-sense of using inflammation biomarkers for the diagnosis of severe bacterial infection. *LymphoSign J*. 2018;5(2):35–47.
17. Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat*. 2011;43(3):176–80.
18. Lin SG, Hou TY, Huang DH, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and neutropenia-a systemic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(10):e182–8.
19. Durnaś B, Wątek M, Wollny T, et al. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections. *Onco Targets Ther*. 2016;9:469–75.
20. Christ-Crain M, Schuetz P, Huber AR, Müller B. Procalcitonin: Importance for the diagnosis of bacterial infections. *Laboratoriums Medizin*. 2008;65(9):559–68.
21. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med*. 2012;44(8):805–16.
22. Choi A, Park I, Lee HS, Chung J, Kim MJ, et al. Usefulness of complete blood count parameters to predict poor outcomes in cancer patients with febrile neutropenia presenting to the emergency department. *Ann Med*. 2022;54(1):599–609.
23. Detopoulou P, Panoutsopoulos GI, Mantoglou M, et al. Relation of mean platelet volume (MPV) with cancer: A systematic review with a focus on disease outcome on twelve types of cancer. *Curr Oncol*. 2023;30(3):3391–420.
24. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean platelet volume (MPV): New perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions. *Mediators Inflamm*. 2019;17:9213074.
25. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015;10(3):1–13.
26. Halalsheh OM, Al Zu'bi YO, Al Sharie AH, et al. The prognostic utility of lymphocyte-based measures and ratios in chemotherapy-induced febrile neutropenia patients following granulocyte colony-stimulating factor therapy. *Med*. 2022;58(11):1508.
27. Ma K, Zhang Y, Hao J, Zhao J, Qi Y, Liu C. Correlation analysis of systemic immune inflammatory index, serum IL-35 and HMGB-1 with the severity and prognosis of sepsis. *Pakistan J Med Sci*. 2023;39(2):497–501.

- 28.** Wang H, Huang Z, Xu B, et al. The predictive value of systemic immune-inflammatory markers before and after treatment for pathological complete response in patients undergoing neoadjuvant therapy for breast cancer: a retrospective study of 1994 patients. *Clin Transl Oncol.* 2024;1–13(0123456789).
- 29.** Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in the US: A beast of burden that needs to be tamed? *Oncologist.* 2022;27(8):625–36.
- 30.** Nettle CN, Njuguna F, Dettinger J, et al. Barriers to and facilitators of effective management of fever episodes in hospitalised Kenyan children with cancer: protocol for convergent mixed methods study. *BMJ Open.* 2023;13(11):e078124.
- 31.** Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: Use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer.* 2009;101:11–4.
- 32.** Mohammed HB, Yismaw MB, Fentie AM, Tadesse TA. Febrile neutropenia management in pediatric cancer patients at Ethiopian Tertiary Care Teaching Hospital. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):1–6.
- 33.** Gonzalez ML, Aristizabal P, Loera-Reyna A, et al. The golden hour: Sustainability and clinical outcomes of adequate time to antibiotic administration in children with cancer and febrile neutropenia in Northwestern Mexico. *JCO Glob Oncol.* 2021;(7):659–70.
- 34.** Green LL, Goussard P, Van Zyl A, Kidd M, Kruger M. Predictive indicators to identify high-risk paediatric febrile neutropenia in paediatric oncology patients in a middle-income country. *J Trop Pediatr.* 2018;64(5):395–402.
- 35.** Mikoshiba T, Saito S, Ikari Y, et al. Usefulness of hematological inflammatory markers in predicting severe side-effects from induction chemotherapy in head and neck cancer patients. *Anticancer Res.* 2019;39(6):3059–65.
- 36.** Kim YJ, Kang J, Ryoo SM, Ahn S, Huh JW, Kim WY. Platelet-lymphocyte ratio after granulocyte colony stimulating factor administration: An early prognostic marker in septic shock patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Shock.* 2019;52(2):160–5.
- 37.** Kumazawa S, Mizuno T, Muramatsu N, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is associated with occurrence of febrile neutropenia in patients treated with 5-fluorouracil and cisplatin. *In Vivo.* 2022;36(5):2319–83.
- 38.** Secmeer G, Devrim I, Kara A, et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(2):107–11.
- 39.** Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: A harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol.* 2010;159(2):253–64.
- 40.** Chambliss AB, Patel K, Colón-Franco JM, et al. AACC guidance document on the clinical use of procalcitonin. *J Appl Lab Med.* 2023;8(3):598–634.