

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

**ULUSAL TEZ MERKEZİ REFERANS NUMARASI: 10141664**

**ÇOCUK LÖSEMİ HASTALARININ FEBRİL NÖTROPENİ  
ATAKLARINDA PENTRAKSİN-3 DÜZEYİNİN C-REAKTİF  
PROTEİN (CRP) İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Huriye Begüm GÜNEY KÖSE**

**DANIŞMAN**

**Doç.Dr. Mehmet AKIN**

**DENİZLİ - 2017**

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

**ÇOCUK LÖSEMİ HASTALARININ FEBRİL NÖTROPENİ  
ATAKLARINDA PENTRAKSİN-3 DÜZEYİNİN C-REAKTİF  
PROTEİN İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Huriye Begüm GÜNEY KÖSE**

**DANIŞMAN  
Doç.Dr. Mehmet AKIN**

**DENİZLİ - 2017**

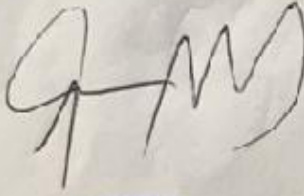
Doç.Dr. Mehmet AKIN danışmanlığında Dr.Huriye Begüm GÜNEY tarafından yapılan "Çocuk Lösemi Hastalarının Febril Nötropeni Ataklarında Pentrakein-3 Düzeyinin C-Reaktif Protein (CRP) ile Karşılaştırılması" başlıklı tez çalışması 13/01/2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN



Doç.Dr. Mehmet AKIN

ÜYE



Yrd. Doç. Dr. Yusuf Ziya ARAL

ÜYE



Necide Selvak Yüksel

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

13 /01/2017

Prof. Dr.Hüseyin BAĞ  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

Doç. Dr. Çağrı ERDOĞAN  
Dekan a.  
Dekan Yardımcısı

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamda sağladığı imkanlardan dolayı ve uzmanlık eğitimim boyunca yakın ilgi, destek ve anlayış gördüğüm, geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Dolunay GÜRSES'e,*

*Bilgi ve tecrübelerini aktarmaktan zevk duyan, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin seçilmesi, planlanması ve yürütülmesindeki sabırlı yardımlarından dolayı çalışmamda da her türlü yardım ve desteği sağlayan, tez danışmanım Doç.Dr. Mehmet AKIN'a*

*Uzmanlık eğitimim süresince hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarım; Prof. Dr. Hacer ERGİN, Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL, Doç.Dr. Özmert Muhammet Ali ÖZDEMİR, Yrd.Doç.Dr. Bayram ÖZHAN ve Yrd.Doç.Dr. Halil KOCAMAZ'a*

*Aynı çalışma ortamını paylaştığım ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma,*

*Bugüne kadar bana her türlü desteği, sevgiyi veren en kıymetlilerim ailem; sevgili babam, annem ve kardeşim'e*

*Ve tüm zorluklara benimle birlikte göğüs geren, her an yanımda olan, elimi bir an olsun bırakmayan eşim'e*

*Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...*

*Uzm. Dr. Huriye Begüm GÜNEY KÖSE*

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa No</b>
ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V- VI
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VII-VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	IX
TABLolar DİZİNİ .....	X
ÖZET .....	XI
SUMMARY .....	XII
GİRİŞ .....	1-2
GENEL BİLGİLER .....	2-14
AKUT LÖSEMİLER.....	3
Tanımı .....	3
Tarihçe.....	4
Sınıflandırma.....	5
Epidemiyoloji .....	6
Fizyopatolojisi .....	7-9
Tanı.....	10-11
Tedavi.....	12-13
Komplikasyonlar.....	13

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>FEBRİL NÖTROPENİ.....</b>	<b>15</b>
<b>Etiyoloji.....</b>	<b>15-19</b>
<b>Klinik.....</b>	<b>20-22</b>
<b><i>Tedavi Yönetimi.....</i></b>	<b>23-26</b>
<b>ENFEKSİYON BELİRTEÇLERİ.....</b>	<b>27</b>
<b><i>C-Reaktif Protein .....</i></b>	<b>27-31</b>
<b><i>Pentraksin-3.....</i></b>	<b>31-36</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>37-38</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>39-45</b>
<b>KORELASYONLAR.....</b>	<b>46-47</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>48-51</b>
<b>SONUÇLAR .....</b>	<b>52</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>53-65</b>
<b>EKLER</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CRP	<b>C-reaktif protein</b>
PTX-3	<b>Pentraksin 3</b>
µm	<b>Mikrometre</b>
AML	<b>Akut miyeloid lösemi</b>
ALL	<b>Akut lenfoblastik lösemi</b>
AFHL	<b>Akut farklılaşmamış hücreli lösemi</b>
HKH	<b>Hematopoetik kök hücre</b>
DNA	<b>Deoksiribonükleik asit</b>
LKH	<b>Lösemik kök hücre</b>
KML	<b>Kronik miyeloid lösemi</b>
TCR	<b>T-cell receptor</b>
AT-3	<b>Anti trombin 3</b>
MTHFR	<b>Metilen tetrahidro folat redüktaz</b>
EDTA	<b>Etilen diamin tetra asetik asit</b>
PAS	<b>Periyodik asit schiff</b>
MPO	<b>Miyeloperoksidaz</b>
PCR	<b>Polimeraz chain reaction</b>
BOS	<b>Beyin omurilik sıvısı</b>
EKG	<b>Elektrokardiyografi</b>
MSS	<b>Merkezi sinir sistemi</b>
KNS	<b>Koagulaz negatif stafilokok</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MİK	<b>Minimal inhibitör konsantrasyon</b>
ELİSA	<b>Enzyme Linked İmmuno Sorbent Assay</b>
PCT	<b>Prokalsitonin</b>
PCh	<b>Fosfokolin</b>
IL-1R	<b>İnterlökin 1 reseptör</b>
TNF- $\alpha$	<b>Tümör nekroz faktör alfa</b>
SLE	<b>Sistemik lupus eritamatozus</b>
SAP	<b>Serum amiloid protein A</b>
PTX-3	<b>Pentraksin 3</b>
NHL	<b>Non-hodgkin lenfoma</b>



<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>		<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1</b>	Hematopoetik kök hücre ve niş.....	8
<b>Şekil 2</b>	Lösemi oluşumunda lökomojenik etki.....	9
<b>Şekil 3</b>	.Enfeksiyona bağlı ortaya çıkan nötropenik ateş odaklarının görülme sıklığı	20
<b>Şekil 4</b>	C-Reaktif protein moleküler yapısı.....	25
<b>Şekil 5</b>	Pentraksin ailesi .....	28
<b>Şekil 6</b>	PTX-3 geni ve protein.....	29
<b>Şekil 7</b>	PTX-3'ün etki mekanizması.....	31

<b>TABLolar DİZİNİ</b>		<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b>	Akut lösemilerde morfolojik ve histokimyasal sınıflandırma	4
<b>Tablo 2</b>	Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni bakteriler(38).....	15
<b>Tablo 3</b>	Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni virüsler(38).....	16
<b>Tablo 4</b>	Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni mantar ve parazitler(38).....	17
<b>Tablo 5</b>	Ampirik antibiyotik tedavi protokolleri (36).....	22
<b>Tablo 6</b>	Febril nötropeni atakların değişkenlere göre genel analizi....	36
<b>Tablo 7</b>	Febril nötropeni atak 24-48-72'nci saatlerde CRP-PTX-3 değerleri karşılaştırması.....	37
<b>Tablo 8</b>	Febril nötropeni başlangıcı ve sonrasında değişken analizi..	38
<b>Tablo 9</b>	Kemoterapi alan ve almayan hastalara göre değişkenlerin istatistiksel analizi.....	39
<b>Tablo 10</b>	Antibiyotik tedavi kombinasyonlarına göre değişkenlerin istatistiksel analizi.....	41

## ÖZET

### **Çocuk Lösemi Hastalarının Febril Nötropeni Ataklarında Pentraksin-3 Düzeyinin C-Reaktif Protein İle Karşılaştırılması**

**Dr.Huriye Begüm GÜNEY KÖSE**

Pediyatrik akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında mortalitede başlıca belirleyici, febril nötropeni atakları olarak bilinmektedir. Hastalığın yönetimi, hastanede yatış süresinin kısaltılması, morbiditenin en aza indirgenmesini amaçlayacak şekilde antibiyotik tedavi rejiminin derhal başlanması konusunda febril nötropeni ataklarında erken tanı önem arz etmektedir. Günümüzde yapılan çalışmalarda rutin kullanımda olan CRP'in halen enfeksiyon konusunda sensitivitesini koruduğu bilinmektedir. Ancak enfeksiyon varlığında kanda geç dönemde yükselen CRP değerleri febril nötropenin erken tanı almasında ve uygun antibiyotik tedavilerinin başlanabilmesindeki rolü kısıtlayıcı olmaktadır. Bu nedenle hastalara çoğu kez ampirik tedaviler başlanarak febril nötropeniye bağlı mortalitenin azalmasına çalışılmaktadır.

Çalışmamızın amacı yeni enfeksiyon belirteçlerinden PTX-3'ün febril nötropeni ataklarındaki yükseliş paterninin CRP ile karşılaştırılmasıdır. Bu karşılaştırmayı hastanemizde izlenen ALL hastalarının febril nötropeni ataklarının başlangıcında ve takip eden 48'nci ve 72'inci saatlerdeki CRP değerleri ile eş zamanlı alınan serum örneklerinde PTX-3 değerlerini karşılaştırdık.

Sonuç olarak hastalardan alınan kan değerlerinde CRP de, febril nötropenin ilk gününden itibaren azalma eğilimi gözlenmiş ve bu durum antibiyotik tedaviye yanıt olarak değerlendirilmiştir. PTX-3'ün tedavi süresince ölçülen kan düzeylerindeki değişimler CRP ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler; Akut lenfoblastik lösemi, lösemi, pediatri, febril nötropeni, C-reaktif protein, pentraksin-3, enfeksiyon

## **SUMMARY**

### **Comparison of Pentaxin-3 Levels with C-Reactive Protein in Febrile Neutropenic Attacks of Childhood Leukemia Patients**

**Dr.Huriye Begüm GÜNEY KÖSE**

The major determinant of mortality in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients is known as febrile neutropenic episodes. Early diagnosis of febrile neutropenic episodes is crucial in the management of the disease, the shortening of the hospitalization period and the prompt initiation of the antibiotic treatment regimen aimed at minimizing morbidity. It is known that CRP, which is routinely used in current studies, still maintains sensitivity to infection. However, CRP values that are elevated in the late stage of infection are limiting the role of early diagnosis of febrile neutropenia and the initiation of appropriate antibiotic therapy. Therefore patients often start empirical treatments depending on the mortality reduction in the febrile neutropenia.

The aim of our study is to compare the rise pattern of PTX-3 which among the new infection markers with CRP in the febrile neutropenic attacks. We compared the PTX-3 values in serum samples taken at the beginning of the febrile neutropenic episodes of ALL patients followed in our hospital and at the following 48th and 72th hours in the same time as the CRP values.

As a result, there was a tendency for CRP to decrease after the first day of febrile neutropenia, and this was evaluated in response to antibiotic treatment. Changes in blood levels measured during treatment of PTX-3 were not statistically significant relative to CRP

Keywords; Acute lymphoblastic leukemia, leukemia, pediatrics, febrile neutropenia, C-reactive protein, pentraxin-3, infection

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı maligniteleri yaşamın ilk dekati sonrasındaki dönemlere doğru sıklığı değişiklik gösteren bir hastalık grubu olarak bilinmektedir. Çocukluk çağı malignansileri, 15 yaş altında 110-150/milyon hasta oranında görülmektedir(1). Uluslararası çocuk kanserleri sınıflamasına göre, çocukluk çağı kanserleri 12 ana grup altında incelenmektedir. Türk pediatri hematoloji derneğinin 2002-2008 yılları arasında yapılan pediatrik kanser kayıtlarına göre çocukluk çağı malignitelerinde, lösemiler %31,7 sıklık ile birinci sırada yer almaktadır. Akut lösemiler alt gruplarında ise ALL'lerin sıklığı %79,81 olarak saptandığı belirtilmektedir(2).

Akut lösemide tanı ve tedavi uygulamalarındaki yenilikler, destek tedavilerinin gelişmesi ve daha etkili ilaç birlikteliklerinin uygulamaya girmesi gibi son yirmi yıldaki gelişmelere bağlı olarak; hastaya özgü tedavilerin seçilmeye başlanması ile beraber daha uzun yaşam süresi ve daha az kemoterapi toksisitesi sağlanmaktadır (3).

Lösemi hastalığı seyrinde gözlenen nötropeni; nötrofil sayısının 500/mm<sup>3</sup>'den az olması veya nötrofil düzeyinin 500-1000/mm<sup>3</sup> arasında olup 24-48 saat içinde 500/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmaktadır(4). Çocukluk çağı lösemilerinde mortalite ve morbiditede belirgin role sahip olan Febril nötropeni, uluslararası kılavuzlarda; Nötropenik hastada ateşin, bir kez oral >38.3°C veya bir saat ara ile oral 2 kez >38°C diye belirtilirken, ülkemizde ise vücut ısısı genellikle aksiller veya kulak zarından ölçülmesinden dolayı bir kez aksiller >38°C veya en az bir saat süreyle aksiller >37.5°C olarak tanımlanmaktadır(5).

2011 yılında Vanska ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda; lösemi izleminde gelişen febril nötropeniye yönelik erken tanı ile antibiyotik tedavisi başlandığında mortalite ve morbiditede belirgin iyileşmelerinin sağlandığı gözlemlenmiştir(6). İmmun yanıtın oluşabilmesi için yeterli nötrofil sayısının olmaması nedeniyle, enfeksiyon bulgusu olmaksızın enfeksiyon kliniği gözlenebilmektedir. Febril nötropenik hastalarda; selülit olmaksızın deri enfeksiyonu, dinleme bulgusu veya radyolojik infiltrasyon olmaksızın pnömoni, beyin omurilik sıvısında pleositoz olmaksızın menenjit, lökositürisiz idrar yolu enfeksiyonu görülebilmektedir. Hastalık takibinde ateş, enfeksiyon kliniğinde elde edilen tek bulgu olabilmektedir(5). Bundan dolayı febril nötropeni erken tanıda laboratuvar belirteçleri ön plana çıkmaktadır. Fakat güncel çalışmalarda febril nötropenik hastalarda ciddi enfeksiyon veya sepsis

belirtilerini erken saptamada, laboratuvar belirteçlerinin bazı durumlarda yeterli olmadığı bildirilmektedir (6).

Laboratuvar belirteçlerinde ana sınıf olan pentraksinler, doğal immunitenin anahtar bileşenlerinden olup mikroplara karşı birinci basamak bağışık yanıtı sağlamaktadır(6).

Günümüzde en çok kullanılan belirteç olan CRP kısa pentraksin ailesinden bir belirteç olup birincil olarak karaciğerden üretilmektedir(7). Yapılan çalışmalarda 6 ila 48 saat içinde kanda ölçülebilecek değerlere yükseldiği bilinmektedir. Bununla birlikte tedavinin başlamasında enfeksiyon belirteçi olarak CRP tek başına dikkate alındığında tedavinin 2 güne kadar gecikebileceği bildirilmektedir (8).

Güncel çalışmalarda; PTX-3 uzun pentraksinlerin prototipi olarak ön plana çıkmaktadır. Endotelial hücreler ve fagositer hücrelerden, erken proinflatuar sitokinlere yanıt olarak salgılanan PTX-3 enfeksiyon ve enflamasyonun umut vadeden yeni belirteci olarak yer almaktadır. Deban ve ark. 2011 yılında yaptığı araştırmalarda enfeksiyon /enflamasyon kliniği ile PTX-3 kan düzeyinin uyumlu olduğu saptanmıştır(8). Yapılan çalışmalar, enflamasyon belirteçlerinden PTX-3'ün enfeksiyon ve enflamasyon durumlarında erken dönemde kanda ölçülebilir düzeye yükseldiği ve lokal enflamasyon durumlarında da enflamasyon belirteçi olarak kullanılabilirliğini göstermektedir(8).

Çocukluk çağı ALL tanısı ile izlenen febril nötropenik çocuklarda, erken tanı ile uygun antibiyotik tedavi başlanıldığında hastanede yatış sürelerinin kıaldığı gözlenmiştir. Sonuç olarak febril nötropenide erken tanı, mortalite ve morbiditenin azalmasına olanak sağlamaktadır. Febril nötropenik hastada ateş dışında enfeksiyon bulgusu saptanamayacağı için laboratuvar belirteçlerinde en erken dönemde ölçülebilir seviyeye ulaşan belirteçlerden CRP ve PTX-3'ün 0-48-72'nci saatlerdeki düzey ilişkisi karşılaştırılarak inceledik.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. AKUT LÖSEMİLER TANIM

Kelime anlamı 'kanda beyazlaşma' olan lösemi, normal miyeloid ya da lenfoid hematopoezin spesifik bir kademesindeki duraklama ve klonal çoğalma sonucu neoplastik hücrelerin kemik iliği ve diğer dokuları istila etmesi ve periferik kanda birikmesiyle karakterize, etiyojisi bilinmeyen ve tedavi edilmediğinde ölümlerle sonuçlanan geniş bir hastalık grubu olarak bilinmektedir(9, 10).

Normal hematopoetik öncü hücreler, karmaşık ve sıkıca denetlenen süreçler sonucunda olgun kan hücrelerinin oluşturan poliklonal hücrelerdir. Akut lösemiler ise normal denetimden kaçan ve bu nedenle farklılaşmayan monoklonal öncü hücrelerin kemik iliğinde, kanda ve diğer organlarda çoğaldığı malign hastalıktır. Diğer bir deyişle lösemi; Myeloid ve lenfoid hematopoezisin spesifik evrede duraklama göstermesi ile gelişen anormal progenitor hücrelerin sınırsız proliferasyon (klonal ekspansiyon) yeteneği kazanması sonucu ortaya çıkan klinik durumdur. Edinilmiş mutasyonlar sonucunda bu hücreler normal hücrelere karşı avantajlı hale gelmektedir. Mutasyon çoğu zaman normal çoğalma ve olgunlaşma süreçlerini kontrol eden gen bölgelerini (protoonkogen) içine alan dengeli-karşılıklı translokasyon şeklinde olmakta ve oluşan yeni füzyon genleri (onkogen) nedeniyle düzen bozulmaktadır(11).

### 2.2 LÖSEMİLER TARİHÇE

Tarihte ilk kez 1827 yılında Fransız hekim Alfred Velpau, ateş halsizlik yaygın ağrısı olan hastasının otopsisinde kanın püvy ile dolu olduğu bulgusunu kaydetmiştir. Dr.John Hughes Bennet ve Craigie tarafından 1845'te bu durum farklı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. 1847 de Virchow tarafından kelime kökeni olarak Leukos=Beyaz ve Heima=Kan olarak belirlenmiş Leuchemia=Lösemi tanımı ilk kez bu dönemde anılmıştır. 1891 yılında Erlich tarafından boyama yöntemlerinin geliştirilmesiyle lösemi alt tiplerinin ayırımına olanak sağlanmıştır. Bundan sonraki dönemlere kadar aynı hastalık olarak anılmakta olan splenik ve myeloid lösemi(12) Türk'ün 1903 yılında lenfatik lösemileri akut ve kronik olarak ayırmasının ardından Naegeli 1905 yılında miyeloblastı tariflemiş, 1913 yılında akut veya kronik / lenfatik veya myeloid olarak sınıflanmıştır. 1914 yılında lösemilerin başka alt tipleri tarif edilmeye başlanmıştır(3).

## 2.3 LÖSEMİLER SINIFLANDIRMA

Çocukluk çağı lösemileri akut, kronik ve konjenital olarak sınıflandırılabilir. Akut ve kronik terimleri hastalığın doğal seyirindeki rölatif süreyi yansıtır. Bununla beraber burada akut lösemide immatür hematopoetik ve lenfoid öncü hücrelerin hâkim olduğu, kronik lösemide ise matür kemik iliği elemanlarının hâkim olduğu anlatılmaktadır. Konjenital lösemide ise hayatın ilk 4 haftası içinde ortaya çıkan hastalığı tanımlamaktadır.

En eski sınıflamalar morfolojik ve histokimsiyal boyalar ile boyanma özelliklerine göre yapıldığı bilinmektedir. Akut lösemilerin morfolojik sınıflaması Tablo'1 gösterilmektedir(19).

**Tablo 1.** Akut lösemilerde morfolojik ve histokimyasal sınıflandırma (19)

BOYA	Lenfoblast	Miyeloblast	Monoblast	Eritroblast	Megakaryoblast
Romanowsky bovaları	-	-	-	-	-
Hücre büyüklüğü	Değişken	Büyük	Büyük	Büyük	Değişken
Çekirdek/Sitoplazma	Yüksek	Düşük	Düşük	Yüksek	Değişken
Sitoplazma	Orta-dar	Bazofilik orta derece	Gök mavisi – orta	Bazofilik-az	Değişken
Vakuol	0-orta derece	Yok	0-az	Az	Az
Granül	Seyrek	+	+	-	-
Auer çomağı	-	+	+	-	-
Çekirdek	Yuvarlak katlanmış	Yuvarlak	Lobule	Yuvarlak	Yuvarlak
Kromatin	Değişken	İnce	İnce	İnce	Değişken
Çekirdekçik	0-2	2-4	1-3	0-5	0-2
Periyodik asit schiff (PAS)	++	+/-	+/-	+++	+/-
Peroksidaz	-	+++	+	-	-
Sudan black	-	+++	+	-	-
Estaeraz (Naphtol AS-D)	+/-	+	+	-	-

\* Romanowsky bovaları: Wright, Wright-Giemsa, May-Grünwald-Giemsa

Akut lösemiler 15 yaş altı en sık gözlenen malin hastalık grubudur. Çoğalan hücreler morfolojik, sitokimyasal, immünolojik ve sitogenetik özelliklerine göre başlıca iki ana sınıfa ayrılmaktadır(9,10,13).



### **A) Akut Nonlenfoblastik veya Miyeloid lösemi (ANLL veya AML)**

Çocuk ve ergenlerde akut miyeloid lösemi (AML) tüm lösemilerin % 15-20'sini oluşturmaktadır. İnsidansı her yıl milyonda 5-7 olarak belirtilmektedir. İlk iki yaş insidansın en yüksek olduğu yaş olarak belirtilmektedir (milyonda 11). Dokuz yaşına kadar insidans çok azalır, adolesan dönemde yeniden artış gösterir (milyonda 9) ve daha sonra bu sıklıkta görülmeye devam ettiği belirtilmektedir. Kız ve erkeklerde eşit oranlarda izlenmektedir. Çocukların çoğunda AML gelişiminde bazı olgularda kalıtsal ve kazanılmış yatkınlaştırıcı risk faktörleri saptanabilmektedir. Bloom, Li-Fraumeni, Klinefelter, Diamond-Blackfan, Shwachman-Diamond, Kostmann ve Noonan sendromları, Fanconi anemisi, nörofibromatozis tip 1, diskerozis konjenita, AML'ye yatkınlığı olan ailesel trombosit bozukluğu (FDP/AML), konjenital amegakaryositik trombositopeni, ataksi telanjiektazi AML'ye yatkınlık yaratan hastalıklardan sayılmaktadır. En sık yatkınlık yaratan hastalık Down sendromu olarak belirtilmektedir. Kazanılmış risk faktörleri arasında iyonize radyasyon, petrol ürünleri, benzen gibi organik maddeler, herbisid ve pestisidler, aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri sayılabilmektedir. Özellikle alkilleyici ajan (siklofosamid, nitrojen mustard, ifosfamid, melfalan, klorambusil), topoizomeraz II inhibitörleri (etoposid) ve radyoterapi uygulanmış çocuklarda sekonder AML riski yüksek olduğu belirtilmektedir. AML miyeloid, eritroid, megakaryositik ve monositik hücre dizi öncülerinin çoklu gen mutasyonları ve kromozomların yeniden düzenlenmelerinden kaynaklanabilen klonal dönüşümü sonucu gelişen heterojen bir lösemi grubu olarak bilinmektedir(14).

### **B) Akut Lenfoblastik Lösemi**

ALL, çocukluk çağında en sık görülen kanser türüdür. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu, yeni tanı almış lösemilerin %75'ini, akut lösemilerin ise %80'ini oluşturmaktadır(13,15). ALL, lenfohematopoetik hücrelerin olgunlaşmaları aşamasındaki duraklama sonucu malin özellikteki klonların çoğalması ile karakterize olan heterojen bir hastalık olarak bilinmektedir. Farklılaşmadaki duraklama sonucu sıklıkla normal fonksiyonunu yapamayan immatür görünümlü lösemik hücreler başta kemik iliği ve periferik dolaşım olmak üzere retiküloendotelial sistem, merkezi sinir sistemi ve diğer vücut bölgelerinde birikmektedir. Kemik iliğinin kontrolsüz olarak çoğalan lösemik hücrelerle infiltre olması sonucu gelişen anemi, trombositopeni ve nötropeni sonucunda; solukluk, halsizlik, kanamalar, kemik ağrıları ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır, bu durumlarda tedavi uygulanmadığı

takdirde birkaç ay içinde ölüme yol açabilmektedir. Hastalığın kötü gidişi 50'li, 60'lı yıllarda neredeyse hiç değiştirilemezken, günümüzde modern tanı yöntemleri ve standardize edilmiş tedavi yöntemleri ile (kombine kemoterapiler) çocukların neredeyse %80'i bu hastalıktan kalıcı olarak tedavi edilmektedir (16-18).

Nadir olgularda, lösemik hücrelerin mevcut tekniklerle ayırımı yapılamamakta ve bu iki sınıftan birisine sokulamamaktadır. Böyle olgularda akut farklılaşmamış hücreli lösemi veya kök hücreli lösemiden söz edilmektedir(14).

## **2.4 LÖSEMİLER EPİDEMİYOLOJİ**

Çocukluk çağı lösemileri tüm çocukluk çağı malign hastalıkları içinde %31 oranında ve sıklıkla 15 yaşından önce görülmektedir(19).

Amerikada 2016 yılında yapılan epidemiyoloji çalışmalarına göre pediatrik yaş grubunda ALL tanı sıklığı %35 olarak belirtilmektedir(20). Türkiye'de yürütülen bir çalışmada 2002 -2008 yılları arasında 60'ın üzerinde merkezin katılımıyla tüm pediatrik kanser kayıtları bir veri tabanında toplanmıştır. 12 major tanı grubu olarak web de bildirilmiştir. Pediatrik malignitelerin arasında %31,7 oranında lösemiler ilk sırada yer almıştır. Lösemi alt grupları sıklık açısından sınıflandırıldığında; Tüm çocukluk çağı lösemilerinde ALL %79,81 ile birinci sırada yer almaktayken, AML %16,97, KML %1,85, diğer lösemiler %0,46, belirlenemeyen %0,9 olarak bildirilmektedir. Yaş aralıkları ele alındığında 0-4 ile 15-19 yaşları arasında görülme insidanslarında artış saptanmıştır. Ortalama 5 yıllık yaşam %70,3 olarak saptanmıştır. Lösemi alt gruplarına göre 7 yıllık yaşam analizinde ise ALL'de AML ve KML'ye göre daha yüksek yaşam oranları gösterilmektedir(2).

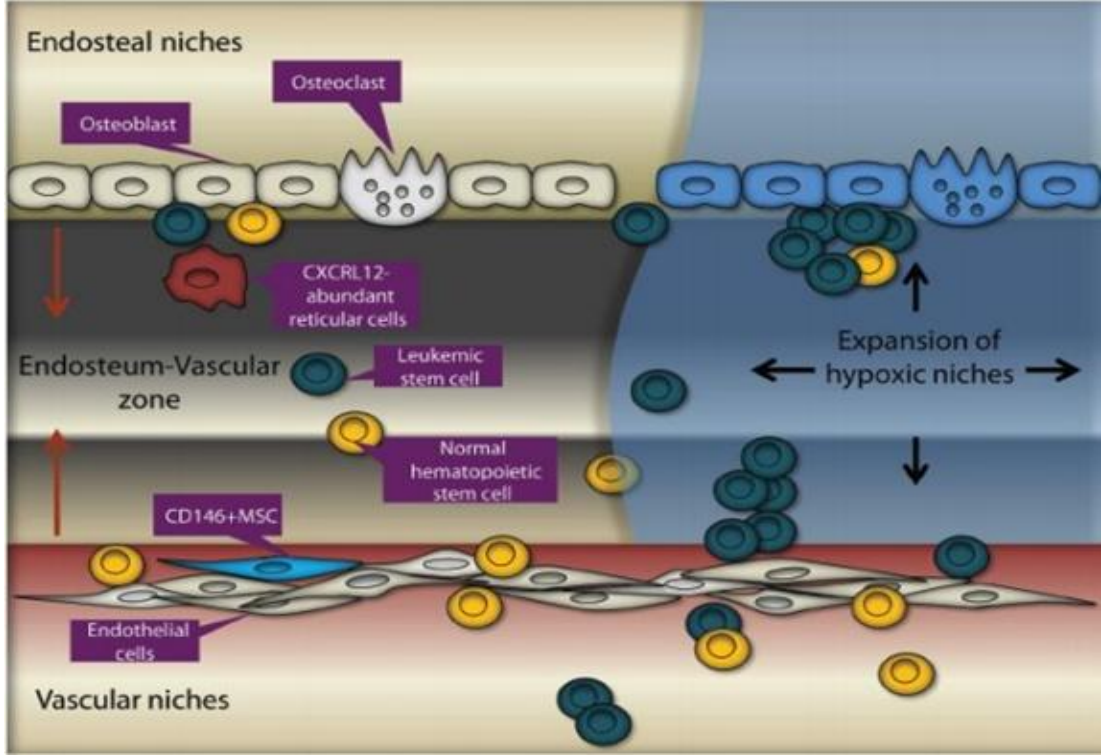
## **2.5 LÖSEMİ FİZYOPATOLOJİSİ**

Kemik iliğinde yer alan Hematopoetik Kök Hücre (HKH)'ler multipotent özellikte olup uygun koşullar ve uyaranlar altında periferik kanda yer alan hücreleri oluştururlar. Hematopoetik kök hücrelerin bir kısmı öncelikle hücre çoğalmasında rolü olan progenitör hücre tipine dönerler. Daha sonra kanın gereksinimine göre hızla bölünerek hemostazı sağlarlar. Diğer bir grup kök hücre ise daha yavaş bölünme özelliğine sahiptir (dormant stem cell-sessiz kök hücre). Hematopoetik kök hücrelerin kemik iliğinde bölünmeden sessiz konumda kalması için bazı uyaranlar ve metabolik olaylar gerekli olduğu bildirilmektedir. Normalde kök hücrelerinin kendi

kendilerini yenilemesini düzenleyen sinyal ileti sistemlerinde bir aksilik olursa tümör gelişmektedir, progenitör bölgeyi kaplamakta ve iyileşmeyi takiben tekrar nişlerine geri dönerek uyku dönemine geçmektedir(21).

Hematopoetik kök hücre sessizliği, yenilenme ve farklılığı intrensek ve ekstrensek mekanizmalarla düzenlenmektedir. İntrensek mekanizmalar hematopoetik kök hücrenin genetik/epigenetik durumunu etkiler, kromatin remodelleri (transkripsiyon faktörleri) ile kontrol edilmektedir. Ekstrensek mekanizmalar ise kök hücredeki değişiklikleri kapsamaktadır (21).

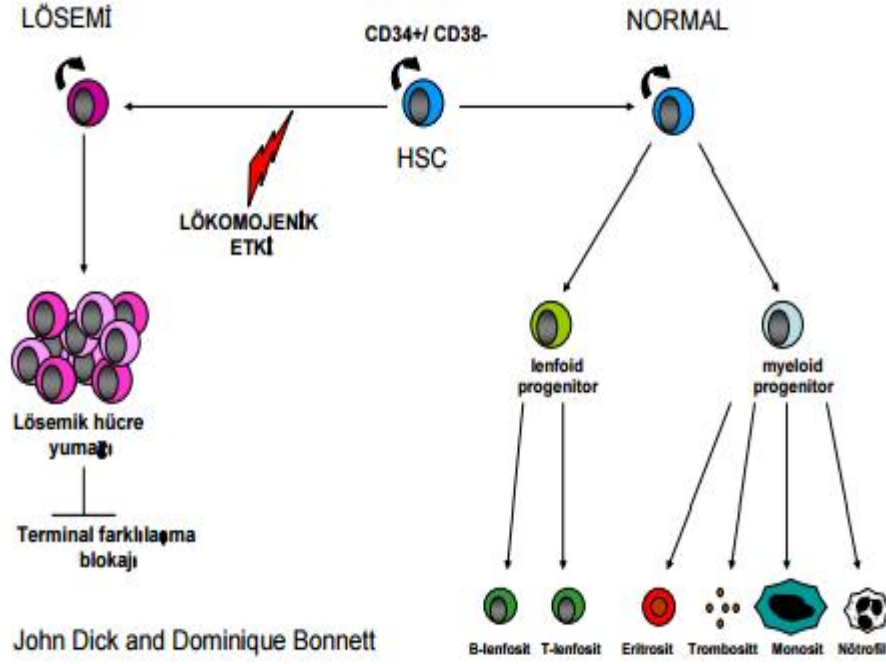
Kök hücreler kemik iliğinde uygun bir yuva (niş) içinde bulunmaktadır. Hematopoetik kök hücre için osteoblastik ve vasküler olmak üzere iki farklı niş tanımlanmıştır. Normal ve lösemik kök hücre (LKH) ya osteoblastik ya da vasküler nişte bulunmaktadır. Osteoblastik niş (trabeküler kemik kavitesi) hematopoetik kök hücrenin uyku döneminin devamı için esastır. Bu durum onları enfeksiyon, iyonize radyasyon, mutasyon ve kemoterapötik ilaçların sitotoksitesinden korumaktadır. Vasküler niş ise proliferasyon, farklılaşma ve HKH'nin göçünden sorumlu tutulmaktadır. Osteoblastik nişte ve endosteuma yakın bölgede bulunan osteoblastlar, osteoklastlar ve stromal hücreler hematopoetik kök hücre ve LKH mikroçevresini sağlamaktadır. Sinüoidler çevresinde vasküler nişte CD146(+) mezenkimal progenitörler transendotelial göç, yerleşim, çoğalma ve farklılaşmayı kolaylaştırmaktadır. Oksijen basıncı vasküler nişten osteoblastik nişe doğru dereceli olarak azalır ve nişteki hipoksik ortam LKH çoğalması ile sonuçlanmaktadır(21). (Şekil 1)



**Şekil 1:**Hematopoetik Kök Hücre ve Niş (21)

Lösemi, hematopoetik kök hücre ve kök hücreden oluşan progenitör hücrelerde ortaya çıkan mutasyonlar sonucunda transformasyon oluşması ile görülen bir hastalık olarak bilinmektedir. Kronik miyeloid lösemide (KML) olduğu gibi ya tek bir mutasyonla ("Philadelphia" kromozomu) ya da farklı lösemi türlerinde olduğu gibi birbirini tamamlayan mutasyonlar ile lösemi oluşmaktadır(21).

Niş içinde yerleşmiş olan sessiz kök hücreler mutasyona karşı en iyi korunan hücrelerdir, gereksinim durumunda hızlı çoğalma evresine girerler ki mutasyon olasılığının en fazla arttığı evre olan bu aşamada ortamda oksijen azlığı veya pH değişiklikleri gibi ani ve istenmeyen olaylar mutasyon olasılığını arttırmaktadır. Hızla çoğalan hücrede ortaya çıkabilecek en küçük bir sorun önemli bir hastalık nedeni olabilmektedir. Bu nedenle hematolojik kök hücrelerin olgun kan hücrelerine farklılaşması çok sıkı kontrol edilen bir süreçtir. Metabolik nedenler veya çevresel faktörlerle hücre çoğalmasını, farklılaşmasını kontrol eden genler ve gen kontrol mekanizmalarında ortaya çıkan her mutasyon kanser nedeni olabilmektedir. Lösemide normal hematopoeze benzer bir hiyerarşi var ise de farklılaşma blokajı olduğu bildirilmektedir. Lökogenez, farmakogenetik (yatkınlık) ve kimyasal mutajenler ve ionize radyasyon gibi çevresel faktörler arasındaki etkileşime bağlı olduğu bildirilmektedir(21). (Şekil 2)



Şekil2. Lösemi Oluşumunda Lökomojenik Etki (21)

## 2.6 LÖSEMİLER KLİNİK VE TANI

Akut lösemilerde klinik bulgular ortalama olarak tanıdan 2-6 hafta önce ortaya çıkar. Genellikle halsizlik, solukluk, ateş, kanama, çabuk morarma, lenf bezi büyümesi, kemik ağrıları, artralji gibi erişkindekinden farklı olmayan bulgularla hekime başvururlar. Kusma, baş ağrısı, döküntü, priapizm gibi belirtiler de olabilir. Nadiren hiperkalsemi, hipoglisemi, siklik nötropeni, eosinofili, eritroid hipoplazi, aplastik anemi, pulmoner nodüller, böbrek yetmezliği bulguları, hemofagositik sendrom gibi tablolarla da karşımıza çıkabilmektedirler(19).

### 2.6.1 Akut Lenfoblastik Lösemi

#### a) Klinik

İlk olarak fizik muayene, kan sayımı, periferik (çevresel) yayma, kemik iliği ve BOS'un sitolojik araştırılması ile ALL tanısını konulmaktadır. Eğer kemik iliğindeki çekirdekli hücrelerin % 25 ve daha fazlası lenfoblast ise ALL tanısı kesinlik kazanır. Kİ aspirasyonu rutinde önceliklidir. Ancak; gerekirse, örneğin iliğin alınamadığı olgularda, Kİ biyopsisi de yapılmaktadır. Öyküde; kemik ağrısı, eklem ağrısı, eklem şişliği, bulguların ortaya çıkış süresi, çabuk yorulma, kolay morarma, uzun süren kanama, sık enfeksiyon, sebebi bilinmeyen ve antibiyotik tedavisine rağmen uzun

süren ateş sorgulanmalıdır. Fizik muayenede; Solukluk, Halsizlik, Ateş, Kanama, Solunum sıkıntısı, Karın şişliği, Hepatosplenomegali, Lenfadenomegali, Görme bozukluğu, Testislerde sertlik ve şişlik, Konvülsiyon, Pleji (Felç), Böbrek yetmezliği olarak sıralanabilir. Kemik iliği tutulumuna bağlı fizik muayene bulguları: Solukluk, peteşi, purpura, ekimozlar. Nötropeniye bağlı enfeksiyon bulguları. Kemik iliği dışı tutulumuna bağlı fizik muayene bulguları: Lenf düğümlerinde infiltrasyon ve buna bağlı lenfadenomegali, karaciğer, dalak büyümesi. Testiste ağrısız tek veya çift taraflı büyüme ve nörolojik bulguları içerir. Nadiren solunum sıkıntısı yaratacak kadar büyük mediastinal kitle de bulunabilmektedir(14).

**b) Tanı:**

ALL tanıda yapılacak incelemeler;

Kan sayımı: Lökosit sayısı, periferik (çevresel) yayma, mutlak blast sayısı, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı.

Virus serolojisi: HBV, HCV, TORCH, HIV, Parvovirüs B19, EBV.

Biyokimyasal tetkikler: Glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, fosfor, kalsiyum, elektrolitler, AST, ALT, Total Protein, GGT, T. Bilirubin, Albumin, LDH.

Protrombotik defektlerin araştırılması: Tromboz ve kanama riski en fazla olarak indüksiyon fazı sırasında görülse de reindüksiyon fazı sırasında da risk yüksektir. Tromboz gelişirse veya ailede tromboz öyküsü var ise PT, aPTT, fibrinojen, AT-III, Protein-S, Protein-C, Faktör V Leiden, protrombin mutasyonu ve MTHFR polimorfizmi çalışılmalıdır. Ayrıca ailede tromboz öyküsü varsa ek olarak lipoprotein a, homosistein, von Willebrand faktör düzeyi çalışılması önerilmektedir(14).

Kemik iliğinde Miyelogram; 500 çekirdekli hücre incelenmelidir ve FAB sınıflandırmasına karar verilir. İncelenecek kemik iliği preparatı iyi boyanmış olmalı, hücrelerin çekirdek ve sitoplazmaları boya kalitesi yönünden iyi olmalı ve tam değerlendirilebilmeli. Periferik (çevresel) yayma ve kemik iliği yaymaları doğrudan alınan örneklerden yapılmalı, EDTA'lı tüp ve/veya heparinli tüplere alınan örnekler kullanılmalıdır. Kİ preparatlarının konvansiyonel sitokimyasal boyalar ile boyanarak tanının desteklenmesi önerilmektedir (Sudan Black, PAS, MPO, NACE, NaF) (14).

Kemik iliğinde tüm çekirdekli hücrelerde lenfoblast sayısı  $\geq$ % 25 ise ALL tanısı konulmaktadır. Tanıda immunfenotipleme akış sitometrisi ile yapılmaktadır. Ayrıca DNA indeksi (hipo/hiperdiploidi) çalışılabilir. Genetik: G band tekniği ile karyotip analizi hala altın standart olarak bildirilmektedir. Moleküler olarak: t(9:22), t(12:21), t(4:11), t(1;19) ile hipo ve hiperdiploidilerin de değerlendirilmesi önerilmektedir. FISH ve Reverse Transkriptaz PCR, Real Time PCR gibi moleküler tekniklerden de yararlanılabileceği bildirilmektedir. Bu belirteçlerden hastanın tedavisinin planlanması ve prognoz için önemlidir. Kemoterapinin başlangıcından hemen önce Lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir(14).

Görüntülemeler: Tüm olgulara akciğer grafisi (ön-arka ve yan), sol el bilek grafisi (kemik yaşı) , lomber vertebraların yan grafisi alınmalıdır. Ayrıca kemik ağrısı olan bölgenin fizik muayene bulgularına göre (şişlik, patolojik kırık şüphesi vb) doğrudan grafi ve/veya MRI ile tetkiki gerekebilir. Ön-arka ve yan akciğer grafisinde 5. torasik vertebra hizasından en fazla olan mediastinal genişlik ölçülür. Genişleme olan olgular toraks tomografi ve/veya MRI ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Yine lomber grafide lezyon var ise lezyonun olduğu yere MRI ile inceleme yapılmasının uygun olduğu bildirilmektedir. Eğer nörolojik bulgular varsa ve/veya BOS'da lökosit saptanmış ve MSS tutulumu düşünülüyor ise kranial MR ile görüntüleme yapılması önerilmektedir(14). EKG ve ekokardiografi kemoterapiye başlamadan önce yapılmasının uygun olduğu bildirilmektedir ve protokol sırasında kardiyotoksitenin değerlendirilmesi amacı ile tekrar edilmesi ve hasta erkek ise testis tutulumu şüphesinde testis US uygulanması önerilmektedir(14).

## **2.6.2 Akut Miyeloid Lösemi**

### **a) Klinik**

AML'de hastaların çoğunda kemik iliği ve ekstramedüller lösemik infiltrasyona bağlı bulgular ön plandadır. Ateş, solukluk, halsizlik, kanama, kemik ağrısı, kilo kaybı ve enfeksiyon bulguları vardır. Olguların %15 kadarında MSS tutulumu olduğu bildirilmektedir. Ekstramedüller lösemik infiltrasyon lenfadenopati, hepatosplenomegali, deri, gingiva, orbita, epidural alan, miyeloid tümör şeklinde olabilir. Kloromalar özellikle FAB AML M2, M4 ve M5'de görülür. Testis tutulumu nadirdir. Hiperlökositozlu ve lökostatlı olgularda tümoral beyin kitleleri gelişebilir. Konvulsiyonlar nadirdir. MSS tutulumunun tanısı beyin omurilik sıvısının mikroskopik incelemesi ile yapılır. MSS tutulumu süt çocuklarında, FAB AML-M4 ve M5'li ve

hiperlökositozlu olgularda sıktır. Anemi, lökopeni, trombositopeni sıktır. Periferik kan yaymasında olguların çoğunda blastik hücreler görülebilir. Özellikle APL'de yaygın damar içi pıhtılaşması gelişebilir. AML-M4, M5 de renal tubuler disfonksiyonun sonucu olarak hipokalemi, hipofosfatem, hipokalsemi ve hipoalbuminemi olabilir. Hiperürisemi ve mediastinal kitle seyrek görülmektedir(14).

## 2.7 TEDAVİ

Günümüzde pek çok ülkede ulusal ve uluslararası düzenlemeler ile çoklu ilaç tedavileri kullanarak yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. ALL'de tedavi, hastalığın biyolojik ve klinik özellikleri yanında seyri etkileyen en önemli etmen, yani başarıyı belirleyen en önemli ölçüt haline gelmiştir(22).

Lösemi tanısı almış çocuklarda kemoterapi rejimlerinin geliştirilmesi önce ortalama yaşam süresi 2-3 ay iken ilk kez 1948 yılında Farber-Diamond ve ark.nın folik asit antagonisti aminopterinin tedavide kullanılması ile sağkalım oranlarında artma sağlandığı belirtilmektedir. Berlin-Frankfurt-Münster grubunun 1970 yılından günümüze yürüttükleri birbirini izleyen çok merkezli çalışma ALL tedavisinde önemli bir yer edinmiştir. 1970 yılından bu yana güncellemeler ile son halini BFM-70 protokolü olarak isimlendirilen son protokolda kemik iliği nükslerinin azalmasına bağlı olarak tedavi başarısında %20'lik bir ilerleme sağlanmıştır. Bu düzenlemeden günümüze yapılan çeşitli değişiklikleri ile biyolojik belirteç ve başlangıç klinik bulgularına göre ALL'ler düşük, orta, yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadırlar. Bu gruplama sistemine göre düşük risk grubundaki hastalarda daha az kemoterapi uygulanabilmesi mümkün olmaktadır. Koruyucu radyoterapi uygulanmaksızın olaysız sağkalım % 94'lere ulaşmaktadır. Orta risk grubunda olaysız sağkalım %84 bulunmuştur. Alman grubunun lösemideki bu başarısı dünyada ilgi çekmiş ve pek çok ülkede bu protokol akut lösemi tedavisinde tercih edilmektedir(3).

2000 yılına kadar değiştirilmiş BFM-86 düzenlemesi uygulamaya konulmuş ve düşük riskte %91, orta riskte %78 alevlenme olmadan sağkalım elde edilmiştir. Bu ilerleme, yoğun "endüksiyon" ve "reendüksiyon" tedavilerinin aksamadan uygulanması, tam dozların hedeflenmesi ve destek bakımına önem verilmesi ile elde edilmiştir. Türkiye'de 22 merkezin 2000 yılında ortak kullandıkları düzenleme TRALL 2000 olarak belirlenmiştir(3).



## 2.8 LÖSEMİ KOMPLİKASYONLARI

Çocukluk çağı akut lösemilerinde son yıllarda uygulanan risk grubuna uygun, yoğun kemoterapi protokolleri ve destek tedavilerdeki gelişmeler ile erken ölümler azaltılmış, hastalısız yaşam süreleri uzamıştır. Bununla birlikte erken ve geç komplikasyonların görülme oranı arttığı bildirilmektedir (23).

Hastalığın tedavisi ile uzun sağ kalım sürelerinin elde edilmesi sonucu ortaya çıkan yeni problem kısa ve uzun dönemde görülen sekeller olarak gözlenmektedir.

Malignite tanılı çocuklarda kemoterapi – radyoterapi – cerrahi ile küratif tedavi sonrası uzun dönem psikososyal ve medikal olası geç yan etkiler; endokrin-metabolik-sosyal-kardiyak-santral sinir sistemi sorunları başlıkları ile sekonder malignensi olarak belirtilmektedir(23). Diğer uzun dönem yan etkiler; erken mortalite, infertilite, gelişme geriliği, kardiyomyopati, pulmoner fibrozis, osteoporoz, nörokognitif gelişme geriliği, ruhsal problemler, gecikmiş sosyal gelişim olarak tanımlanabilmektedir(23).

Endokrin sisteme ait geç yan etkiler, diğerlerinden daha sık görülmektedir. Endokrin sistemde görülen etkiler başlıca 3 bölge üzerinde toplanmaktadır; Hipotalamo-hipofizer bölge, tiroid bezi ve gonadlar etkilenmektedir(24). Büyüme, üreme, laktasyon ve metabolik denge etkilenmekte ve büyüme bozuklukları (Boy kısalığı, erken/geç puberte; İnsülin direnci ve obezite, Tiroid sorunları, Üreme sistemi ile ilgili sorunlar, Kemik sorunları gibi klinik durumlar karşımıza çıkmaktadır(25).

Çocukluk çağı hematolojik malignitelerinin mortalite ve morbiditesinin erken dönemde ise en büyük problemlerinden biri hastalığın kendisine bağlı olarak veya kemoterapi sürecinde eş zamanlı olarak gelişen nötrofil sayısındaki düşüşler ve buna bağlı olarak enfeksiyonlara olan eğilimin artması nedeniyle daha sıklıkla ortaya çıkan sepsis tabloları olarak dikkat çekmektedir. Bu tablolar febril nötropeni tabloları olarak isimlendirilmektedir.

## 3. FEBRİL NÖTROPENİ

### 3.1 TANIM:

Febril nötropeni; nötropenik bir hastada herhangi bir çevresel faktör olmaksızın oral ateş ölçümünün 38,3<sup>0</sup> C ten daha yüksek olmasıdır(12).Çocukluk

çağı lösemilerinde mortalite ve morbiditede belirgin role sahip olan Febril nötropeni, uluslararası kılavuzlarda; Nötropenik hastada ateşin, bir kez oral  $>38.3^{\circ}\text{C}$  veya bir saat ara ile oral 2 kez  $>38^{\circ}\text{C}$  diye belirtilirken, ülkemizde ise vücut ısısı genellikle aksiller veya kulak zarından ölçülmesinden dolayı bir kez aksiller  $>38^{\circ}\text{C}$  veya en az bir saat süreyle aksiller  $>37.5^{\circ}\text{C}$  olarak tanımlanmaktadır(5).Nötropeni; nötrofil sayısı  $<500/\text{mm}^3$  veya  $500-1000/\text{mm}^3$  arasındaki nötrofil sayısının 48 saat içinde  $<500/\text{mm}^3$  e düşmesi beklenen şartlar olarak tanımlanmaktadır(26).

Hematolojik maligniteli hastalarda morbidite ve mortalitede önemli rolü bulunan nötropeni tablosuna eklenen enfeksiyon nedeniyle saptanan ateş yüksekliği durumlarında; febril nötropeni tabloları ön plana çıkmaktadır. Yaşamı tehdit eden febril nötropeni kliniği solid tümörlü hastalarda %5 mortalite belirtilmekte iken hematolojik maligniteli hastalarda %10'a ulaşan mortalite oranları raporlanmıştır(27).

### 3.2 ETİYOLOJİ

Nötropeni ve enfeksiyon ilişkisinin tanımlanmasından bu yana, kaydedilen tüm gelişmelere rağmen, nötropenik hastalarda enfeksiyonlar hala en sık ölüm nedenidir(28). Özellikle ciddi ve uzun nötropeni dönemleri olan akut lösemi hastalarındaki ölümlerin yaklaşık %70'inden enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır(29).

Tüm nötropenik hastalarda ateşin kaynağı enfeksiyonlar olmamakla birlikte; bu hasta grubunda ateş, enfeksiyonun en önemli hatta bazen tek bulgusu olabilmektedir(28). Ateşi olan nötropenik hastaların en az %60'ında daha sonra klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanabilen enfeksiyon ortaya çıkmaktadır(30). Bu yüzden aksi ispatlanıncaya kadar nötropenik hastalardaki ateş, enfeksiyon bulgusu olarak kabul edilmektedir(30,31). Nötropenin derinliği, mutlak nötropeniye giriş hızı, nötropeni süresi, altta yatan hastalık ve nötropenik hastaların hastanede yatış süresi enfeksiyon riskini arttıran faktörler olarak bilinmektedir(32). Akut lösemiler, nötropeni derinliği daha fazla olan, yüksek riskli hematolojik malignitelerdir. Bu yüzden akut lösemilerin, diğer nötropenik ateş atakları ile seyreden hastalıklardan ayrı değerlendirilmeleri daha uygun olacaktır(33).

Febril nötropenide farklı patojenler enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilmektedir. Erken dönemde bu etkenler sıklıkla bakterilerdir(34). Zaman içinde enfeksiyon etkeni olarak gösterilen bakteriyel patojenlerin predominant kategorileri değişiklik göstermektedir(35). 1950-60 yılları arasında s.aureus başlıca etken iken

1960 lı yılların sonunda gram negatif bakteriyel ajanlar ( *Esherichia coli*, *Klebsiella spp.* Ve *pseudomonas spp.* ) febril nötropeniden daha yüksek oranlarda saptanmaya başlanmıştır. 1960 yıllarının sonlarından başlamak üzere, 1970-90 yıllarını içine alan süreçte gram pozitif ajanlar tekrar ön plana çıkmıştır(26). 1970li yıllarda Gram negatif %71, Gram pozitif %29 iken 1990 lı yıllarda Gram negatifler %33, Gram pozitifler %67 olarak saptanmış, ve Gram pozitif enfeksiyon etkenlerinde artış gözlenmiştir(36). Ancak 2000 li yıllardan itibaren gram negatif mikroorganizmaların yeniden varlığını hissettirdiği görülmüştür(37).

Günümüzde ise başlıca etkenler gram pozitif bakterilerden; koagülaz negatif streptokok, *S.aureus*, viridan streptokoklar ve enterokoklar iken; gram negatif olarak ise *E.coli*, *Klebsiella spp.* , *enterobakter spp.* ve *pseudomonas aureginosa* dır(36). (Tablo2)

**Tablo 2:** Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni bakteriler(38).

Sık rastlananlar	Seyrek rastlananlar
<b>Gram pozitif bakteriler</b>	<i>Corynebacterium spp.</i>
Koagülaz negatif stafilokoklar	<i>C.jejkeium</i>
<i>S. aureus</i> Streptokoklar (oral streptokoklar) (alfa-hemolitik streptokoklar)	<i>Bacillus spp.</i>
Enterokoklar	<i>Bacillus cereus</i>
	<i>C.difficile</i>
	<i>Streptococcus bovis</i>
<b>Gram negatif bakteriler</b>	<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>Klebsiella spp</i> , <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> ) <i>Serratia spp.</i>	<i>Plesiomonas spp.</i>
<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Salmonella spp.</i>
	<i>Campylobacter spp.</i>
	<i>Capnocytophaga spp.</i>
	<i>Rhodococcus equi</i>
<b>Anaerop bakteriler</b>	<i>Mycobacterium spp.</i>
<i>Bacteroides spp. (Bfragilis)</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp. Clostridium spp.</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Herpes simpleks primer ya da reaktivasyonu en sık görülen viral enfeksiyondur (29,39,41).

Yapılan bir çalışmada influenza-parainfluenza-adenovirüslere %20-29 oranında rastlanmış olup ajanların gerçek enfeksiyon etkeni olup olmadığı kesinlik kazanmadığı belirtilmektedir(42,43).

CMV'nin özellikle lösemi ve kemik iliği nakli yapılan olgularda başta akciğerler olmak üzere çoklu organ tutulumu ile giden ağır enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir(33,42-44). (Tablo3)

**Tablo 3:** Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni virüsler(38).

RNA VİRÜSLERİ	DNA VİRÜSLERİ
<i>Influenza</i>	<i>Herpes virus Grubu</i>
<i>Parainfluenza</i>	<i>Herpes simplex</i>
<i>Enteroviridae</i>	<i>H.Zoster</i>
<i>Kızamık</i>	<i>Cytomegalovirus</i>
<i>Hepatit A</i>	<i>Epstein Barr virus</i>
<i>Respiratory-Syncytial virus</i>	<i>Adenovirus</i>
	<i>Papovavirus</i>
	<i>Hepatit B</i>

*Pneumocystis Carinii*; pediatrik lösemili olgular başta olmak üzere immün supresif tedavi alanlarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Sıklıkla interstisyel pnömoni yapar, trimetoprim sulfametoksazol profilaksi verilmesinin önemli ölçüde koruduğu gözlenmiştir. Bu uygulama rutin tedavi protokollerine girmiştir (45).

Fungal etkenler daha çok uzamış nötropeni durumlarında ortaya çıkar. Ön planda yer alan mikroorganizmalar *Candida spp.* ve *Aspergillus spp.* olarak sıralanmaktadır (26,46). Nötropenik hastalarda uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı; uzun süreli hastanede yatış, kortikosteroid kullanımı ve kateter fungal enfeksiyonların gelişmesine neden olabilmektedir. *Candida spp.* yaklaşık %60 ve *Aspergillus Spp.* yaklaşık %30 oranında görülmektedir. *Candida albicans* kandidiyal enfeksiyonların büyük kısmını oluşturmaktadır. *Candida crusei* de son yıllarda artış görülmekte, genetik olarak flukonazole rezistan olması nedeniyle önemlidir. Nötropenik olgularda *C.glabrata*, *C.topikalıs*, *C.lusitaniae*, *C.guilliermondi*, *C.parapsilozis* sıklıkla izole edilen diğer patojenler olarak ön plana çıkmaktadır(47,48). (Tablo-4)

Mukozitlerde ciddi enfeksiyon sonunda invazyonlar ile ülserasyonlar gelişebilir. Oral ülserasyon, gingivitis şeklinde olabilen bu lezyonlar özefagus kadar ilerleyebilir.

**Tablo 4:** Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni mantar ve parazitler(38).

MANTARLAR	PARAZİTLER
<i>Candida spp.</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>C.albicans, C.krusei</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>C.tropicalis, C.glabrata</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>C.parapsilosis</i>	
<i>Aspergillus spp.</i>	
<i>A.fumigatus</i>	
<i>A. flavus</i>	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	
<i>Alternaria fusarium</i>	
<i>Pseudoallescheria boydi</i>	

### 3.3 KLİNİK

Febril nötropeni tablosu; nötropenik bir hastada herhangi bir çevresel faktör olmaksızın ateş ölçümünün 38.3 C°'den daha yüksek olmasıdır(12). En az bir saat süre ile ateşin sebat etmesi febril konum olarak adlandırılır(49).

Bu hastalarda enfeksiyon bulguları olmaksızın enfeksiyon kaynağı mevcut olabilir. Bunun nedeni nötrofillerin yokluğunun, yeterli bir immun yanıtın gösterilmesinde negatif etkisi olmasındandır. Bu nedenle nötropenik hastalar ayrıntılı bir anamnez ile sorgulanmalı ve çok dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Buna rağmen enfeksiyon odağı net olarak belirlenemeyebilir(50).

Klinik değerlendirilmede en değerli bulgular düzenli günlük olarak yapılan fizik muayenede kaydedilen belirtiler olmaktadır. Dikkatli bir fizik muayenede; cilt, mükoz membranlar, sinüsler ve perianal bölge mutlaka kontrol edilmelidir. Bütün santral ve venöz kateter sahaları enfeksiyon odağı açısından dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir(51).

Düzenli fizik muayene kontrollerine rağmen ateş odağı saptanamayabilir. Bunun nedeni febril nötropenik çocuklarda; dokuda enflamasyon oluşturmaya yetecek lökositin olmaması nedeniyle enflamasyonun klinik özelliklerini taşınamamasıdır. Yeterli immun yanıt ancak yeterli nötrofil sayısı ile sağlanabileceğinden bundan yoksun olan çocuklarda enfeksiyonun tek bulgusu ateş yüksekliği olabilmektedir. Başka bir deyişle selülit olmaksızın deri enfeksiyonu, dinleme bulgusu veya radyolojik infiltrasyon olmaksızın pnömoni, BOS ta pleositoz olmaksızın menenjit ve idrarda lökosit olmaksızın idrar yolu enfeksiyonu görülebilmektedir(36).

Kan, Kemik iliği, idrar, diğer vücut sıvıları ve BOS kültürü yapılır. Kateter giriş yerinden, ağız ve perirektal bölgede lezyon varsa, lezyonun derinliklerinden kültür alınır. En az iki kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürü için BACTEC otomatik kan kültürü cihazları kullanılmaktadır. Febril nötropenili olguların kan kültüründe %30-40 oranında üreme olmaktadır. Üremelerin çoğunluğunu KNS oluşturur. Funguslar kan kültüründe düşük oranda izole edilmesine rağmen postmortem doku kültüründe (%10-65) yüksek oranda saptanmaktadır(33,44).

Kültürler bütün periferik ve santral kateter giriş yerlerinden alınmalıdır. Kateter kültürü deriye giriş yerinden 5 cmlik bölümü steril makasla kesilerek steril bir kapta laboratuvara ulaştırılmalıdır. Kateter parçası kanlı besiyerine ekilerek laboratuvara ulaştırılmalıdır(36).

Solunum sistemi enfeksiyonu tanısı balgam, direkt endotrakeal aspirasyon, bronkoalveolar lavaj ve transtorasik iğne aspirasyonu ile örnekler alınarak yapılır. Boğaz salgısının enfeksiyon kaynağının belirlenmesi için gerekliliği tartışmalıdır. Solunum yolundan alınan örnekler kanlı agar ve MacConkey besiyerine ekilmelidir. Yara ve lezyonlardan alınan örnekler anaerob besiyerlerine ekilmelidir. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri ve MİK değerleri saptanmalıdır. ELISA ve PCR ile *candida* ve *aspergillus* antijenleri saptanabilir, *candida* için mannan, *aspergillus* için galaktomannan antijenine bakılır(36).

Akciğer grafisi belirgin pulmoner foksionları olmayan hastalardan da istenmelidir. Akciğer grafisi erken dönemde normal olabilir. Ancak bu olguların HRCT'sinde %30-60 oranında pnömoni saptanmaktadır. Hastaların %10-15'inde solunum bulguları varken akciğer grafisi normal olabilir(52).

Akciğer grafisi bulguları;

Diffüz interstisiyel, alveoler infiltrasyonlar: P.carinii, HSV, HZV, CMV ve invazif mantar enfeksiyonu bu görüntüyü vermektedir.

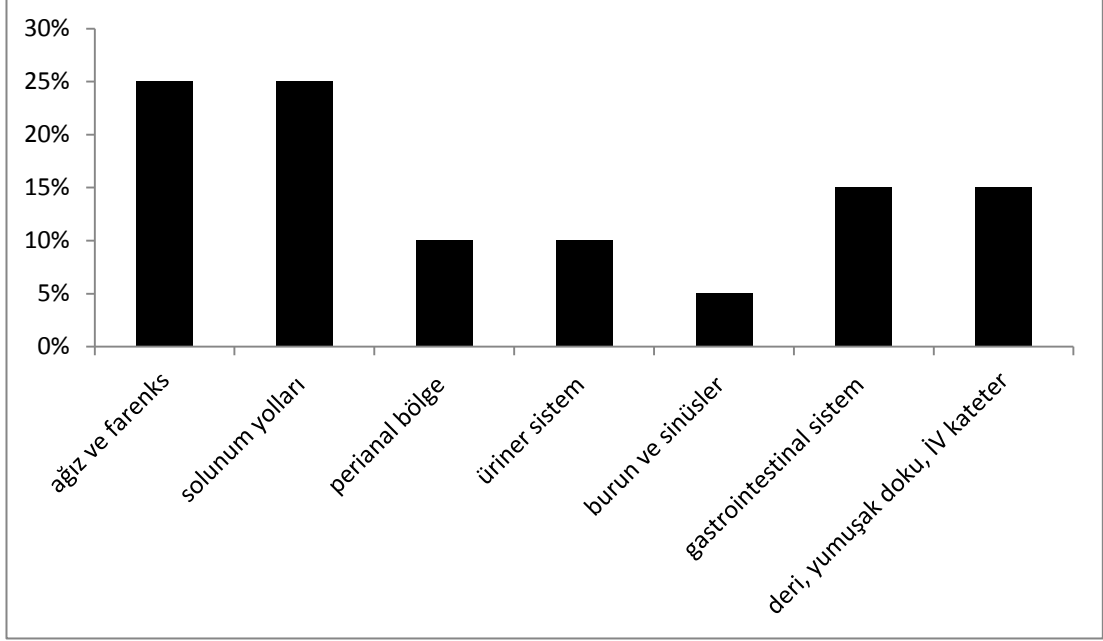
Lober, lobuler konsolidasyon: Akut klinik tablo ile beraber bu görüntü varsa S.aureus, S.pneumoniae, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, E.coli enfeksiyonu düşünülür. Klinik bulgular iki hafta içinde gelişirse öncelikle *Aspergillus*, Mikobakteriler ve Nocardia düşünülmesi önerilmektedir. Nodüler infiltratlar, kaviter lezyonlar ve abse formasyonu; Akut gelişen olayda bakteriler düşünülür, S.aureus, Candida'ya bağlı septik embolide parankimal nodüller görülebilir. Subakut nodüller *Aspergillus*, *Nocardia* ve *Cryptococ spp.* enfeksiyonundagörülür(61).

Kaviter lezyonlar S.aureus, Gram negatif bakteriler, *Aspergillus* ve mukorallere bağlı gelişebilir. Arter invazyonu sonucu oluşan akciğer infarktı mantar miçellerinin oluşturduğu topu yarım ay gibi çevreleyen bir kavitasyon oluşturur. Bu görüntüye aircrescent (Halo Belirtisi) bulgusu olarak bilinmektedir.

Nötropenik hastalarda inflamasyona cevap yetersizliği olduğundan, enfeksiyon tablosunun silik belirtilerle seyrettiği bilinmektedir(52).

Febril nötropeni tanılı pediatrik hastalarda ateş ve halsizlik tek bulgu olabileceği gibi sepsis semptomları olan hipotansiyon, kardiyo pulmoner yetmezlik de klinikte gözlenebilir. Eğer lokal belirti ve bulgular varsa ileri görüntüleme teknikleri teşhis konusunda yardımcı olacaktır(50,51). Yoğun kemoterapi sonrasında olguların %80' den fazlasında ateş yüksekliği gelişir. Maligniteli olgularda tümör nekrozu, ilaç reaksiyonu, kan transfüzyonu, metastatik hastalık veya radyoterapiye bağlı ateş yüksekliği görülebilir. Ateş yüksekliği nötropenik olgularda enfeksiyonun tek bulgusu olabilir. Yine de olguların %50-60'ında enfeksiyon odağı bulunamamaktadır(45,53-55).

Ateş yüksekliğine yönelik odak saptanması önemlidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda en sık saptanan ateş odağı olarak orofarenks ve solunum yollarından kaynaklandığı gösterilmektedir(56,57). (Şekil 3.)



Sekil 3.:Enfeksiyona bağlı ortaya çıkan nötropenik ateş odaklarının görülme sıklığı (56,57).

### 3.4 TEDAVİ YÖNETİMİ

Febril nötropeni enfeksiyonların mortalite ve morbiditede belirleyici rolü vardır. Bu nedenle febril nötropeni hastalarında uygulanacak antibiyotik tedavileri en olası enfeksiyon etkenlerine yönelik seçilmektedir.

Hematolojik maligniteli çocuklarda nötropeni ve enfeksiyon risk değerlendirilmesi hastalık yönetiminde önemlidir. Bu değerlendirmeler sadece febril nötropeniye girme risklerinin yanında olası ciddi komplikasyonları da öngörme konusunda yardımcı olacaktır. Düşük riskli bireylerin oral antibiyoterapi ile tedavi edilmesi sağlanabilecektir. Böylece risk tanımlaması ile hem gereksiz ilaç kullanımından kaçınılmış olacak hem de sağ kalım oranları artırılmış olacağı bildirilmektedir(34).

Enfeksiyon tanısının konmasının ardından antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi ölüm oranlarının artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle pediatrik yaş grubunda febril nötropeni durumlarında standart tedavi hastaneye yatışı yapılarak geniş spektrumlu antibiyoterapi düzenlenmesidir. Hastaların ateş semptomları gerilemeden veya mutlak nötrofil sayısında düzelme olmadan taburculukları yapılmamaktadır(51).



Ölçülen veya olası nötropeni durumlarında ateş yüksekliği eşlik ediyorsa kan-kateter-yara yeri kültürleri alınarak beklenen en sık görülen mikrobiyal etkene yönelik ampirik antibiyoterapi başlanarak takip edilmesi önerilmektedir(51).

Ampirik antibiyotik seçiminde genel yaklaşım risk modellemesi yapılarak akılcı antibiyoterapi başlanmasını sağlamaktır. Risk modellemelerinin temelinde hasta-hastalık- tedavi ve tedavi ilişkili gelişen nötropeni ve bu nötropeni durumuyla ilişkili komplikasyonlar yer almaktadır(58).

Tüm diğer bulgular ve tetkikler ile birlikte yine de sadece %20-30 pediatrik febril nötropenik hastada bakteriyel enfeksiyon saptanabilir(51). Bakteriyel enfeksiyonun yanında ateşin yükselmesinde rolü olan diğer nedenler; viral enfeksiyonlar, kan ürünleri transfüzyonu, sitostatik ilaçlar, malignensinin kendisinden kaynaklanan ateş ve mukozit göz önünde bulundurulmalıdır. Bu gibi ateş nedenlerinde antibiyoterapi gereksinimi yoktur. Ve bu durum 'febril nötropeni tanılı ateş yüksekliğinin tedavisinde fazla antibiyotik kullanımına neden olabilir mi?' Sorusunu gündeme getirmiştir. Bu fazla tedavi ile hospitalizasyon, süresinin uzaması ve hasta çocuklar ve aileleri için hayat kalitesinin düşmesine neden olan fazladan invaziv medikal prosedürler ortaya çıkarmaktadır. Bunların dışında artmış sağlık giderleri, dirençli patojenlerin gelişmesi, olumsuz yan etkilerin gözlenmesi, nazokomiyal enfeksiyonların gelişmesi de eklenmelidir(59).

Fizik muayene, klinik, laboratuvar bulgularından herhangi birinde farklılık saptanması ile hızla ampirik antibiyotik başlanması hastaların mortalite ve morbiditesinde belirgin olumlu etkilere sahiptir. Yakın zamanda yapılan çalışmalara göre önceden gram negatif bakteriler nötropenik hastalardan izole edilen en sık sepsis etkeni olarak belirtilmekte iken günümüzde sık antibiyotik kullanımı, venöz kateter kullanım sıklığının artması ile bu sıklık gram pozitif bakteriyemi hakimiyetinde artış gözlendiğini göstermiştir. Yapılan çalışmalarda %46 gram pozitif bakteriyemi, %42 gram negatif bakteriyemi, %12 polimikrobiyal olarak raporlanmıştır(60). Buna rağmen İsrail, Singapur ve Türkiyede Gram negatif bakteriyemi sıklığının hala birinci sırada olduğu belirtilmektedir(61).

Tüm ateşli nötropenik çocuklarda hızlı detaylı fizik muayene yapıp, kan, idrar ve şüpheli tüm odakların kültürü alındıktan sonra acilen hastaneye yatırılarak intravenöz (iv) yoldan ampirik antibiyotik tedavisine başlanması önerilmektedir. Seçilecek antibiyotik rejimi geniş spektrumlu olmalı, serumda yüksek bakterisid ilaç

seviyeleri sağlanmalı, toksisitesi düşük ve uygulanabilirliği kolay olmalıdır(36). Ampirik tedavide hastanın klinik seyir ve kültürlerine göre %20-59 oranında tedavi değişikliği gerekmektedir(62). Glikopeptidlerin, çok özel şartlar dışında (çok ağır mukozit, şok gibi) başlangıçta ampirik tedaviye eklenmesi düşünülmez. Ateşin ve nötropeninin 5-7.gün devam etmesi durumunda ampirik antifungal tedavi önerilmektedir(62,63). Her sağlık merkezinin kendi florasına yönelik ampirik antibiyoterapi protokolü belirlemesi gerekmektedir.

Seçilen ampirik antibiyoterapi izlenmekte olan klinik enfeksiyon odağında en sık gözlenen bakteri gruplarına yönelik olarak başlanmalıdır. Bunlar arasında Gr + kok ve basiller ile Gr- kok ve basillerin olması nedeniyle 3. ve 4. Kuşak sefalosporinler ile pseudomonasa yönelik aminoglikozidler ampirik antibiyoterapide kullanılmaktadır. (36). (Tablo 5)

**Tablo 5:** Ampirik antibiyotik tedavi protokolleri (36).

REJİM TİPİ	ANTİMİKROBİYAL AJAN TİPİ
Kombine terapi	
Antipsödomonal $\beta$ -laktam + Aminoglikozid	Seftazidim ya da sefepim, piperasilin, azlosilin, sefpirom, aztreonam, imipenem,meropenem
+	
Aminoglukozid	Amikasin, tobramisin, netilmisin, gentamisin
Florokinolonlar + Aminoglikozid	Siprofloksasin + netilmisin
	Siprofloksasin + azlosilin
ya da $\beta$ -laktam	Siprofloksasin + penisilin G
Monoterapi	
Antipsödomonal penisilin + $\beta$ -laktamaz inhibitörü	Tikarsilin/klavulonat ya da piperasilin/tazobaktam
Üç ya da dördüncü .kuşak sefaloporin	Seftazidim, sefepim, sefpirom
Karbapenemler	İmipenem ya da meropenem

Etken mikroorganizma tesbit edilene kadar 2 ilacın etkisiyle geniş antimikrobiyal etkinlik sağlamada etkinliğinin belirgin olduğu ve bazı bakterilere karşı kombinasyon tedavisinde ilaçların sinerjik etki göstermeleriyle bakterisidal aktivitede artış sağladığı bilinmektedir. Kombine tedavi ile, monoterapiye bağlı erken dönemde görülebilen direnç gelişimini önlemenin mümkün olduğu bilinmektedir. Bu nedenle febril nötropeni kliniğinde ampirik tedavi olarak kombine tedavi tercih edilmektedir. (36).

#### 4. ENFEKSİYON BELİRTEÇLERİ

Febril nötropeni acil ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir klinik tablodur(64). Nötropenik hastalarda akut inflamatuvar yanıtın en önemli elemanı olan nötrofillerin sayısı azalmıştır. Akut faz reaktanları ve endojen pirojenler yeterince oluşturulmadığı için enfeksiyon kliniği silik belirtilerle seyretmektedir. Ajan patojenler sıklıkla endojen kaynaklı ve polimikrobiyal olduğundan, nötropenik hastalarda genellikle enfeksiyon odakları veya etkenleri tespit edilememektedir(64,65).

Febril nötropeni hastalarında enfeksiyon bulgularının olmayışı, enfeksiyon dışı nedenlerin de ateş sebebi olabilmesi ve empirik tedaviye yanıtızsızlık gibi sorunlar, tanıya yardımcı serolojik parametrelerin önemini arttırmaktadır. Bu nedenle nötropenik ateşin nedeni olan enfeksiyonların tanımlanmasında güvenilir parametrelere ihtiyaç vardır. Akut faz proteinleri veya proinflamatuvar sitokinler gibi enfeksiyona bağlı mediyatörlerin serum ve plazma konsantrasyonlarının mikrobiyal patojenlerin varlığını yansıttığı düşünüldüğünden nötropenik hastalarda enfeksiyonların erken serolojik göstergelerinin araştırılmasında bu mediyatörler primer hedef olmuştur(66).

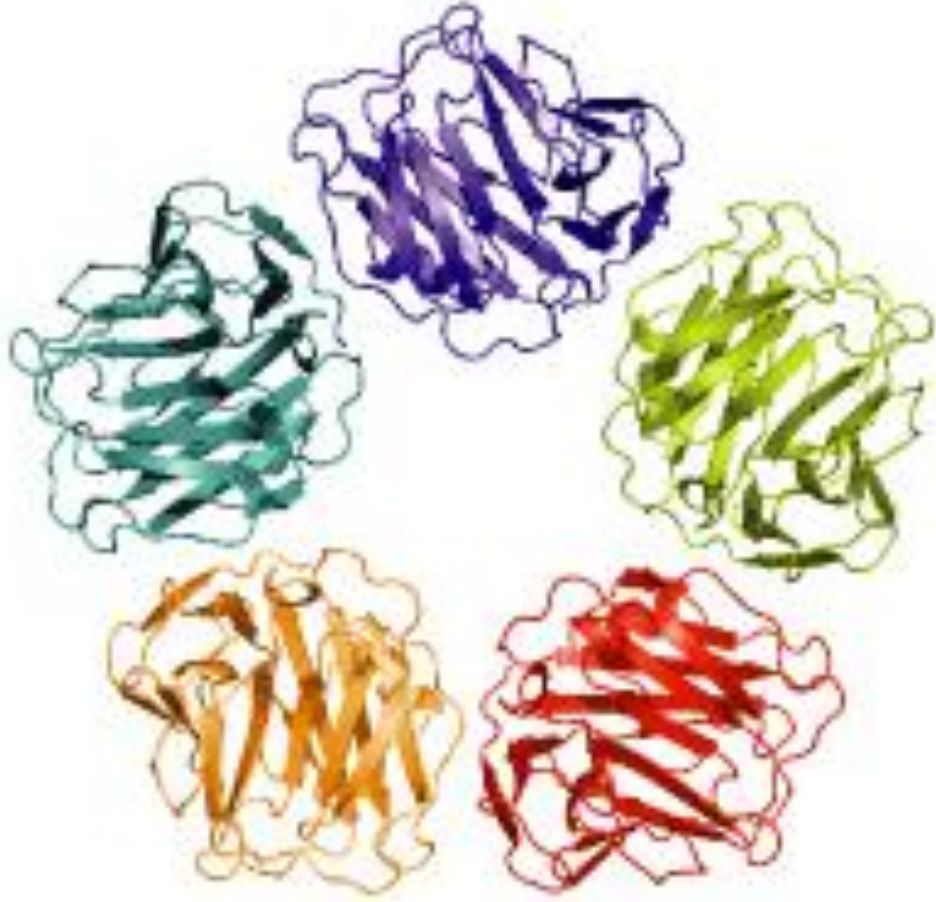
Güncel enfeksiyon belirteçleri; CRP-PCT-IL-6 ve IL-8 olup yapılan çeşitli çalışmalarda herbirinin febril nötropenin erken tanısında çeşitli nedenlerden yetersiz kaldıkları gösterilmektedir(67).

Riskle ilişkili laboratuvar belirteçleri ile ilgili bugün için bir fikir birliği bulunmamaktadır ve CRP, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  ve diğerleri ile ilgili araştırmalar devam etmektedir ve bu belirteçler için de, günümüzde hala sınır değerler belirlenememiştir(68).

Febril nötropeni risk sınıflamasında anahtar basamak hastaları erken dönemde enfeksiyon nedenlerinin ispatlanmasıdır. Burada kan kültürleri altın standart olmasına rağmen öncelikli nötropenik hastaların kan kültürlerinde üremelerin düşük olmasına bağlı olarak düşük sensitivitede olması gibi belli faktörler tarafından sınırlanmaktadır(69).

#### 4.1 C-REAKTİF PROTEİN

CRP, 120 kDa ağırlığında, nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan "pentraxin" ailesinden, bir prototip "akut faz proteini" olup(şekil-4) bu yapısal düzen, serum amiloid protein(SAP) gibi diğer akut faz proteinlerdeki ile benzerlik göstermektedir(70). Bu protein ailesinin özelliği siklik pentamerlerden oluşması olarak bilinmektedir. Diskoid yapıda, oldukça stabil bir protein olup. proteolize oldukça dirençli olduğu bildirilmektedir(71).



**Şekil 4.** CRP Moleküler Yapısı.

CRP; Karaciğer tarafından üretilmektedir. Plazma konsantrasyonları normalde çok düşük düzeydedir ama travma, inflamasyon ve doku hasarı sonrası düzeyi birkaç kat artar. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar saatler içinde CRP düzeylerinin hızla yükselmesine yol açar ve aynı zamanda CRP'nin salınımı için güçlü bir uyarıcı olduğu bilinmektedir(71).

İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir(72,73).

Birçok mikroorganizmanın kapsüler polisakkaridi ve çoğu biyolojik zarın yapısal bileşeni olan fosfokolin (PCh) ile kalsiyum aracılı bağlanma kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir. Kalsiyum aracılı bağlanma ile "CRP-Ca-PCh" kompleksi oluşur. Ligand bağlı CRP kompleksinin Clq tarafından tanınması, C3 konvertaz oluşumunu sağlar ve böylece klasik kompleman yolunu aktive eder. Klasik yolun aktivasyonu ile, fosfokolin içeren mikroorganizmaların, ölü ve hasarlı konak hücrelerinin fagositozuna yol açmaktadır(74). CRP'nin patojenleri tanınması, onların klasik kompleman yolu ve fagositik hücreler ile etkisiz hale getirilmesini sağlaması, doğal konak savunmasının ilk hattını oluşturmaktadır(75).

Kalsiyum bağımlı membran hasarı, inflamatuvar sitokin indüksiyonu, L-selektin ekspresyonunun inhibisyonu ile endotele lökosit adezyonunun önlenmesi, IL-1R antagonistlerinin stimülasyonu gibi biyolojik etkinliğe sahiptir. Doku hasarı ile giden hastalıklarda da bazen yeterli yükselme görülmeyebilir. CRP' nin konak immun savunmasında rol oynadığı kabul edilmektedir. Ciddi enfeksiyonların oldukça güvenilir bir göstergesi olarak bilinmektedir(76).

CRP pahalı olmayan, kantitatif veya semi-kantitatif metotlarla her zaman ölçülebilen ve laboratuarda otomatik olarak değerlendirilen bir test olarak bilinmektedir. Enfeksiyöz olayın başlamasından 4-6 saat sonra CRP salınımı başlar ve inflamasyon gerileyince miktarı azalmaktadır. Tedavinin başlaması ile birlikte CRP düzeyleri düşmeye başlar ve bu düşüş, tedavinin seyrinin ve etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir. CRP'nin yenidoğan enfeksiyonunu göstermede en çok seri ölçümler sonucunda faydalı olduğu görülmüştür. Bunun için de en fazla 12-24 saat ara ile, en az 2 ölçüm yapmak gerekmektedir(77).

En başta enfeksiyon olmak üzere yaralanma, cerrahi, travma, tümör ve doku nekrozu gibi inflamatuvar veya ateş durumlarına cevap olarak karaciğerde sentezlenir. CRP üretimi için major uyarıcı IL-6'dır. Bunun yanında IL-1 ve TNF-alfa, CRP üretimini stimüle ettiği bildirilmiştir(14,78). Bakteriyel enfeksiyon da güçlü uyarıcı olarak bilinmektedir. 6 saatte >5mg/L seviyelerine ulaşır. Yarılanma ömrü:19 saat olup kan düzeyini belirleyen sentez oranıdır. Sonuç olarak CRP düzeylerinin yüksek seyretmesi patolojik süreçlerin şiddetini yansıtır(70).

Akut faz yanıtında hızlıca yükselmesi, 24-48 saat içinde artabilmesi, hızlıca eski seviyelerine inmesi, diüurnal varyasyon göstermemesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi çarpıcı biyolojik özelliklerindendir(79).

CRP değerleri hastaların yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişir, serum ve plazma düzeyleri enfeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylarda (romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar) nonspesifik olarak yükselir, ancak inflamatuvar hastalıkların tümünde yükselmeyebilir (SLE, ülseratif kolit ). Offidani ve ark. hematolojik maligniteli febril hastalarda fungal pulmoner infiltrasyonlarda nonfungal pulmoner infiltrasyonlara göre CRP seviyesinin anlamlı derecede yüksek bulunduğunu göstermişlerdir(80).

Enfeksiyon ya da doku harabiyetinin başlamasından sonraki 4-6 saat içinde sentezi başlar ve her 8 saatte bir iki katına çıkar. Enfeksiyonda CRP yüksekliğinin duyarlılığı %56-100, özgüllüğü ise %60-96 arasında değişmektedir. Ancak anlamlı artış için uzun süre gerekmesi (24-48 saat) ve primer hastalıkla CRP arasında etkileşim olması gibi dezavantajlara sahiptir(81,82).

CRP'nin ön plana çıkan eksiklikleri, geç yükselmesi ve enfeksiyon dışı inflamasyonlarda da artmasıdır. IL-6 ve IL-8; ciddi enfeksiyonlarda erken ve duyarlı belirteçler olarak bilinirler ve febril nötropenik hastalarda CRP'den daha üstün oldukları vurgulanmaktadır. Ancak bu belirteçlerin de uygulamadaki başlıca eksiklikleri, doku hasarından da etkilenmeleri, özgüllüklerinin düşük olması ve maliyetlerinin yüksek olması olarak belirtilmektedir(83).

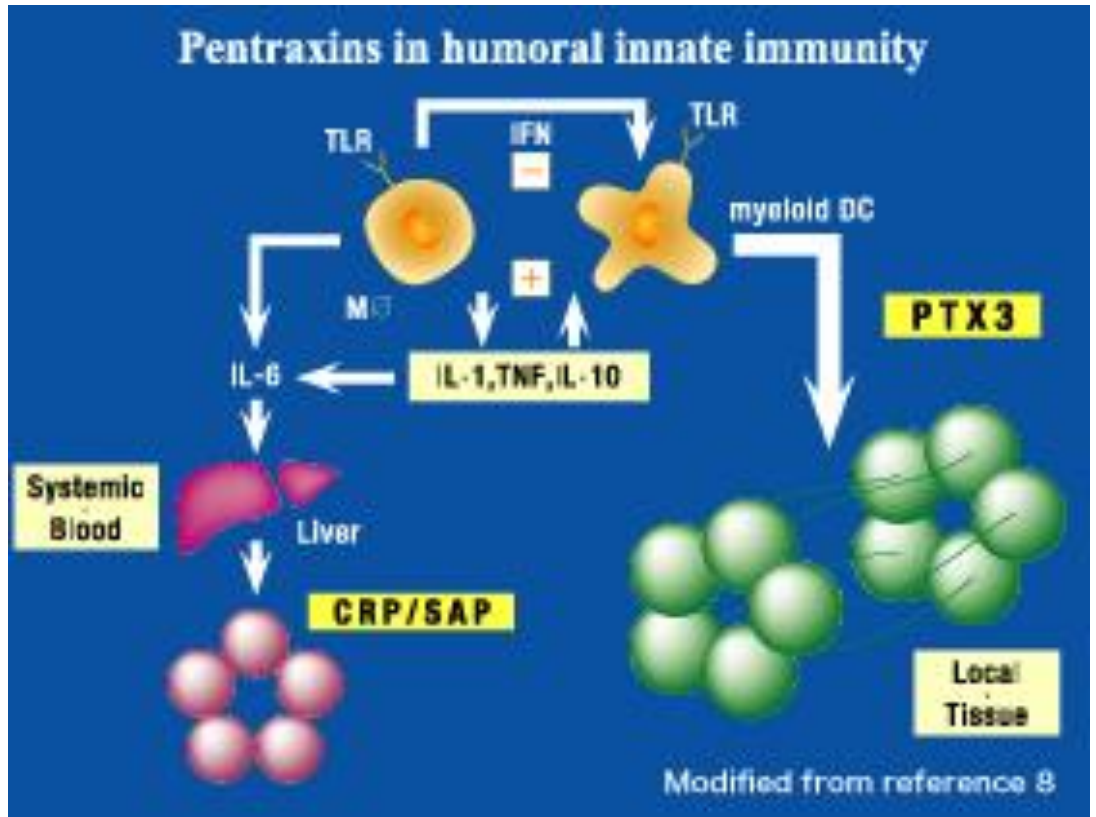
CRP ye yönelik yapılan bir çalışmada; 237 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Bu hastaların %37 akut lösemi tanısı mevcut olup hastaların %73 ünde FN atağı tanısı ile izlenmekteymiş. Hastalar risk gruplarına göre sınıflandırıldığında yüksek risk tanımlanan hastalarda CRP >15mg/dl saptanmış. Pozitif prediktif değeri yüksek olarak yorumlanan bu çalışmada CRP' in spesifitesi hakkında net bilgi elde edilememiştir(84). Febril nötropenik hastalardaki enfeksiyonu göstermedeki rolü üzerine yapılan diğer bir çalışmada, 53 atakta IL-6 ve prokalsitonin düzeylerinin sepsisi göstermede CRP'den daha güvenilir olduğu bulunmuştur(85). Yapılan diğer bir çalışmada 447 febril nötropeni atağı değerlendirilmiş. Atağın ilk 24 saatinde laboratuvar bulgularından CRP >90 mg/L ve IL-8 >300 pg/ml olarak saptanmış. Ciddi sepsis tanımlamasında faydalı olarak değerlendirilmiştir(86).

CRP'nin günlük ölçümünün sepsisin tanımlanmasında tomografi ve beyaz küre sayısı takibinden daha değerli olduğu bildirilmektedir(71).

#### 4.2 PENTRAKSİN-3

Pentraksinler evrimsel süreçte atnalı yengecine benzer protein yapısına sahip olan eski bir grup protein ailesidir. Pentraksinler yapısal homolojilerine, pentamerik yapıları ve kalsiyum bağımlı tutunma paternlerine göre tanımlanmaktadır(87).

Alt yapılarına göre kısa ve uzun pentraksinler olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Kısa pentraksinler ailesinin en bilinen üyeleri CRP ve SAP' dır (88,89). (Şekil1)



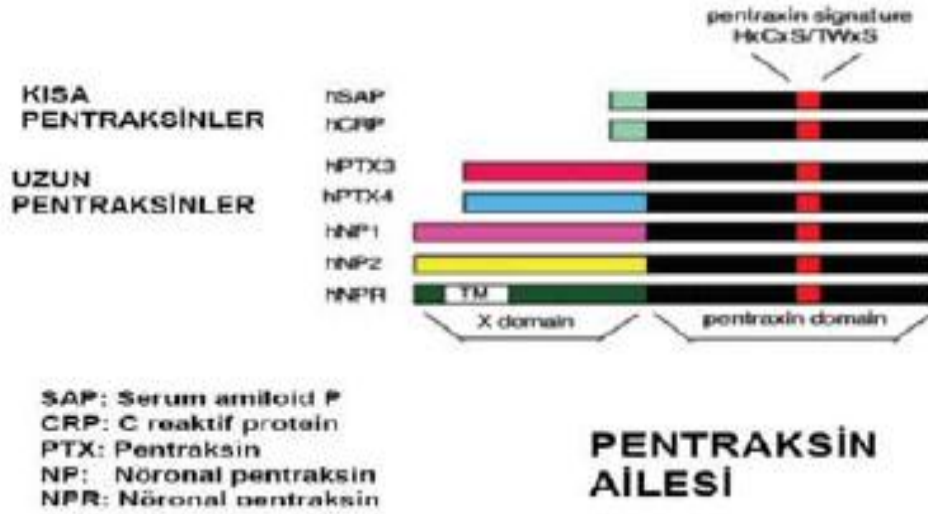
Şekil 5. Pentraksin ailesi

Uzun pentraksin ailesinin prototip üyesi olan PTX-3 yeni bulunan, yapısal olarak kısa pentraxine benzeyen, CRP ve SAP gibi multimerik enflamatuvar mediatör olarak bildirilmektedir(8). PTX-3, vasküler endotelial hücreler ve makrofajları içeren değişik doku ve hücrelerde üretilmektedir(90). Başlıca üretildiği yerler; endotelial hücreler, mononükleer fagositler, dendritik hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve adipositler olarak sıralanmaktadır. Bu hücrelerden



inflamatuvar sitokinlere yanıt ile ve toll-like reseptörlerin uyarılması ile epitelyal hücrelerden üretilmektedir. (90-92).

PTX-3 yapısal olarak kısa pentraksinler ile ortak C terminale sahiptir. PTX-3 ün başlıca yapısal özelliği CRP ve SAP tan farklı olarak pentraksin alanına eşleşmiş, 174 aminoasitlik bir aminoterminal alanı bulunmasıdır(88).



**Şekil 6.**PTX-3 geni ve protein(88).

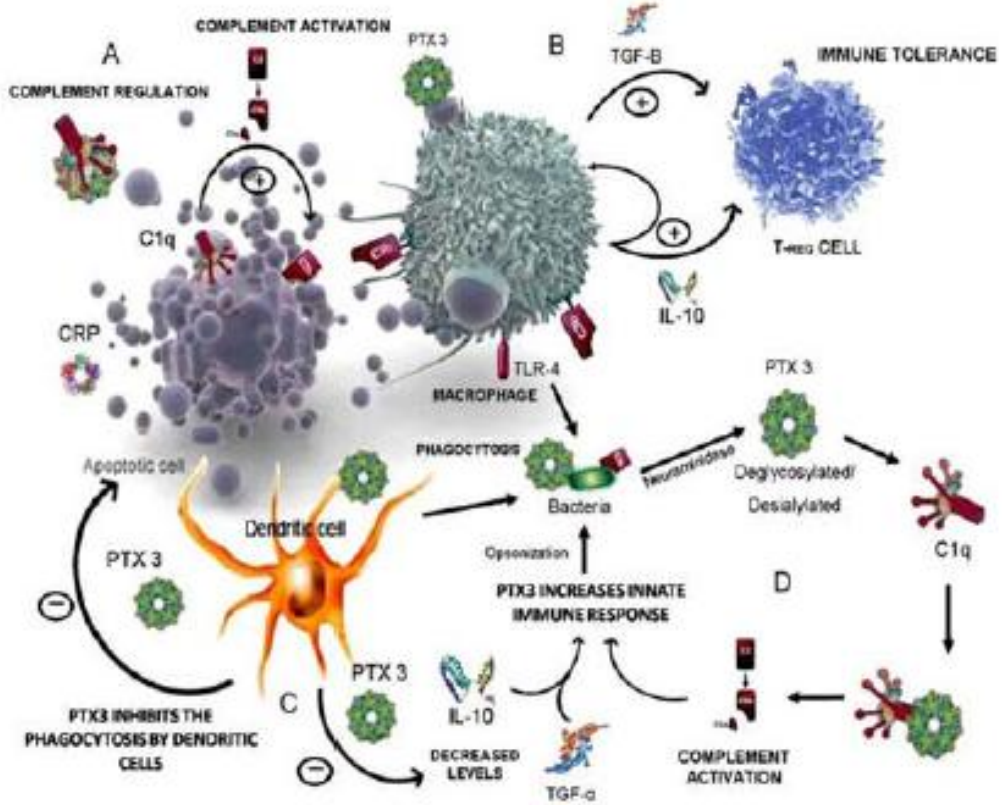
İnsan PTX-3 geni, insan kromozomu 3 bandı q25'te lokalize olup, 2 intron tarafından 3 ekzona ayrılmıştır. İlk 2 ekzon kodu sırasıyla lider peptid için ve proteinin N-terminal alanı içindir. 3. Ekzon pentraksin alanını kodar ve pentraksin ailesinin diğer üyelerini kesin olarak ayırt etmemizi sağlar(90). PTX-3 proteini 17 aminoasitlik bir sinyal peptidi içeren 381 aminoasit uzunluğundadır. Olgun salgılanan protein yaklaşık 40,165 dalton moleküler ağırlıktadır. Diğer bilinen aminoasitlerle ilişkisiz, 178 aminoasitlik N-terminal parça ile eşlenmiş 203 aminoasitlik C-terminal pentraksin benzeri bölgeden oluşmaktadır. Korunmuş aminoasitlerin %57'si ile ve özdeş aminoasitlerin %17' sini içeren önemli bir sıra, PTX-3 C-terminal bölgesi ve klasik kısa pentraksinler arasında gözlenmiştir. C-terminal bölgesi klasik kısa pentraksinlere benzemektedir. PTX-3 ün 210 ve 217' nci aminoasit pozisyonundaki 2 sistein, pentraksin ailesinin tüm üyelerinde korunmuştur(91). Doğal koşullar altındaki jel elektroforez PTX-3 promoterlerinin multimerik formlarının biraraya gelmesi ile oluştuğunu göstermiştir. İnsan ve mürin PTX-3'ü kromozom 3'ün (q24-28) aynı bölgesinde lokalize olarak yüksek oranda

korunmuştur. Her iki protein 381 aminoasit uzunluğunda ve %82 özdeş aminoasit, %92 korunmuş aminoasiti paylaşmaktadır. Modele göre, PTX-3 pentraksin alanı ile SAP'ın 3 bükümünde "  $\beta$  Strain" ve "  $\alpha$  helikal" segmentlerinin hemen hemen tümü korunmuş olarak birbiri ile uyumludur(93,94). Promoter bölgesi transkripsiyon faktörleri için potansiyel bağlanma alanları içermektedir. Bu transkripsiyon faktörlerinden biri; nükleer faktör kappa beta(NF- $\kappa$  $\beta$ ) dir ve aynı zamanda interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) promoter bölgesi için de indükleyicidir. IL-6 ile uyarılan kısa pentraksinlerin aksine PTX-3 yapımı lipopolisakkaritler, dış membran Protein A (OmpA), IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  ve toll like reseptör (TLR) ailesinin diğer agonistleri ile uyarılmaktadır. Mononükleer fagositler, dendritik hücreler ve fibroblastlardaki IL-10 ve PTX-3 ekspresyonu, doku tamiri ve yeniden yapılanmada ana düzenleyici olarak rol oynamaktadır(89-95).

PTX-3, endotelial hücrelerde IL-1 uyarıcı gen ve fibroblastlarda TNF- $\alpha$  uyarıcı gen tarafından kodlanmaktadır(96). PTX-3 inflamasyon sonucu endotel hücrelerinden, aterosklerotik lezyonlardan, makrofaj ve nötrofillerden salınan akut faz proteinidir. Serum düzeyi inflamasyon başlamasından hemen sonra yükselmeye başlamaktadır. Ortalama 7,5 saat sonra en yüksek değerine ulaşmakta ve 3-5 gün içinde normale dönmektedir(97). PTX-3 direk hasarlı doku tarafından salınmakta, vasküler yapının inflamatuvar durumunu direk yansıtmakta iken buna karşılık CRP karaciğerden salgılanmakta ve lokal inflamasyona sistemik yanıt göstermektedir(95).

PTX-3;

1. C1q ile etkileşime geçerek kompleman klasik yoldan aktive olmakta ve C3-C4 birikiminde artış göstermektedir.
2. Patojenlerin fagositler tarafından tanınmasını kolaylaştırmaktadır.
3. Geç apoptotik hücelere spesifik olarak bağlanmakta ve dendritik hücreler tarafından alımını inhibe etmektedir.
4. Fibroblast büyüme faktörünü inhibe etmektedir.
5. Doku faktörünün endotel hücrelerindeki reseptörlerini arttırmaktadır.
6. Vasküler endotel ve düz kas hücreleri; okside LDL içeren enflamatuvar sinyallere yanıt olarak PTX-3'ü bol miktarda üretmekte ve PTX-3 ölü köpük hücrelerinin fagositozunu arttırmaktadır(98). (Şekil-7



Şekil 7: PTX-3'ün etki mekanizması(98).

CRP'nin tersine karaciğer dışı sentezinden dolayı, PTX-3 düzeylerinin hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız göstergesi olduğuna, PTX-3'ün enflamasyon bölgesinde üretildiği ve hemen endotele bağlandığına inanılmaktadır(99).

Pentraxinler çözünebilir hafıza moleküllerinden olup patojenik bakterilere karşı konak savunmasında en erken ve önemli rollere sahip oldukları bilinmektedir. Kompleman yolunun aktive olmasını sağlayarak ve Fc  $\gamma$  reseptörlerine bağlanarak, patojenlerin opsoninleri olarak görev yapmaktadırlar. Pentraksinler ayrıca zarar görmüş hücrelerin yüzeyindeki membran fosfolipitleri ve nükleer komponentleri hafıza etme yeteneğine de sahip oldukları bilinmektedir(87).

Sağlıklı bireylerde PTX-3'ün plazma seviyeleri oldukça düşük düzeylerde dir. Fakat inflamasyon durumlarında seviyeleri hızlıca yükselmektedir(100).

Yapılan bazı çalışmalarda PTX-3'ün enfeksiyonun ciddiyetini değerlendirmede kullanılabilirliği gözlenmiştir.66 Yüksek PTX-3 düzeyleri ciddi akut

durumlar ile ilişkilendirilmiştir. Pentraksinin seri ölçümleri ile persiste eden yüksek PTX-3 düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir(101).

PTX-3 klinikte romatizmal hastalıkları otoimmün hastalıklar, küçük kan damarları tutan vaskülitler, kadın infertilitesi, preeklampsi, erken membran rüptürü ve intraamniyotik enfeksiyonların tanısı, myokardiyal hastalıklar, akut myokard infarktüsü, ateroskleroz, enfeksiyöz hastalıklar, hipoksik iskemik beyin hasarı, obezite gibi çok çeşitli hastalıklarda takip ve tedaviyi yönlendirmede kullanılmaya başlanmıştır. PTX-3'ün yüksek plazma düzeyleri sepsis, akut myokard enfarktüsü ve küçük damarların vaskülitleri ile giden otoimmün hastalıklarda saptanmaktadır(91,92).

PTX-3'ün enfeksiyona yanıtı hematolojik hastalarda da incelenmiştir. Buna rağmen febril nötropenik hastalarda komplikasyonları öngörmeyi sağlayacak pentraksin düzeyi hakkında henüz bir çalışma yapılmadığı gözlenmiştir(102). PTX-3'ün enfeksiyondaki düzeyinin alta yatan diğer hastalıklar ile etkilenebildiği bilinmektedir. Yine de önceki çalışmalardan elde edilen bilgilere göre PTX-3'ün bakteriyemik veya septik hastalarda mortalite hakkında bilgi verme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir(103). Aynı zamanda hematolojik nedenlerle febril nötropenik tablolarda izlenen hastalarda ciddi komplikasyonları öngörmeye ve tedavi seçeneklerinin en iyi şekline getirmede kullanılabilmektedir(103).

Erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada PTX-3'ün hematolojik maligniteli hastalarda febril nötropeni durumlarında komplikasyonların önceden tahmin edilebilmesinde yararlı olabildiği gösterilmiş. Ancak kandaki seviyelerinin malignite tanısı ile değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir(103).

Güncel çalışmalardan birinde PTX-3'ün 15ng/ml kan düzeyiyle %72 lik sensitivite ve %81 spesifiteyle bakteriyemik hastalardaki fatal yanıtların tahmininde kullanılabileceği saptanmıştır. Benzer kan düzeyi (PTX-3;11,5 ng/ml) AML tanılı hastalarda da saptandığı belirtilmektedir. Ancak NHL tanılı hastalarda PTX düzeyinin 115µg/L olarak saptandığı belirtilmektedir(103).

PTX-3 sepsis ve hastalığın ciddiyetiyle ilişkili umut vadeden bir erken belirteçdir(104).Sağlıklı kişilerde kandaki pentraksin düzeyi 2ng/ml olarak saptanmış olup enfeksiyon ve enflamasyon durumlarına cevap olarak hızlıca yükseldiği gösterilmektedir(105,106).

Pentraksinin enfeksiyonun ciddiyetinin saptanması ve değerlendirilmesinde kullanılabilirliğine yönelik yapılan bazı çalışmalar mevcuttur(104). CRP gibi PTX-3'de enfeksiyonunu nonspesifik belirteçlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır(103).

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1 Gereç

Ekim 2015 ile Eylül 2016 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Servisi'nde ALL tanısıyla izlenen 30 febril nötropeni atağı çalışma kapsamına alındı. Her hastaya ait febril nötropeni atakları ayrı ayrı incelendi. Aynı hastanın farklı febril nötropeni atakları yine aynı yöntemle kan analizlerine dahil edildi.

Hastalarımızın febril nötropeni ataklarında; Yaş, tanı, kemoterapi alıyor olma durumu, mevcut febril nötropeniye yönelik antibiyotik tedavileri, febril nötropeni öncesi ve sonrası ateşli gün sayıları, febril nötropeni tanı anındaki ve tedavi sonrasındaki lökosit, nötrofil, hemoglobin, MCV, RBC, trombosit değerleri, toplam nötropenik gün sayıları, kan-idrar ve diğer kültür sonuçları, ile febril nötropeni tanı başlangıcı kabul edilen 0-24 saatlerdeki CRP ve PTX-3 değerleri ile 48-72.saat CRP ve pentraksin-3 değerleri incelendi.

### 5.2 Yöntem

Febril nötropeni kriterlerini taşıyan hastalardan enfeksiyon odağını araştırmak üzere ayrıntılı bir öykü ve tam fizik muayene yapıldıktan sonra akciğer grafileri çekilmiş, günlük tam kan sayımı, CRP, ateşli gün sayısı değerlendirilmiştir.

Çalışma kanları vakumlu jelli düz biyokimya tüpüne 2cc venöz kan örneği olacak şekilde toplandı. Ayrılan kanlardan santrifujlenen serumlar; PTX-3 çalışma kanları olarak antibiyotik tedavisi 0-24'üncü saatte birinci örnek, 48'inci saatte alınan ikinci örnek ve 72'inci saatte alınan üçüncü kan örnekleri olarak toplandı. 1. ve 2. Kan örnekleri febril nötropeni atak başlangıcı, 3'üncü kan örneği tedavi süresinde alınan izlem kan değerleri olarak çalıştırıldı.

Çalışma kanlarının tamamı çocuk lösemi hastalarının 30 febril nötropeni atağından alınan 2 ml venöz kandan santrifüj edildi ve serum kısmı ayrılarak çalışma başlayana kadar - 80 derecede numuneler muhafaza edildi. Örneklerde PTX-3 düzeyleri incelendi. Bu çalışmada bu rutin çalıştırılan CRP belirteçe ek olarak PTX-3 düzeyi bakmayı amaçladık.

### 5.3 İstatistiksel İnceleme

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak incelendi. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Friedman Testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle incelendi. İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 programı kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

## 6. BULGULAR

Yaşları 1 – 16(ortalama 8 yaş) arasında değişen 8 kız, 3 erkek tamamı ALL tanısıyla izlenmekte olan 11 hastanın 30 febril nötropeni atağı çalışmaya alındı. Ataklara ait genel özellikler tablo 6'da görülmektedir. Ateşi 24 saat süren 30 atağın tamamı ile 48 saat süren 9 atak ve ateşi 72 saat süren 6 atak saptandı. Bu ataklar sırasında ortalama ateş süresi ortalama  $4,17 \pm 2,97$  (1 - 10) gün saptanmıştır. Atak süresince CRP maksimum değeri atak süresince ortalama  $2,39 \pm 2,31$ (0,11 - 8,6mg/dl)olarak saptandı. PTX-3 düzeyinin atak süresince alınan maksimum değerleri ortalama  $3,87 \pm 5,32$ (0,74 - 19ng/ml) olarak hesaplandı. Her iki akut faz reaktanının da febril nötropeni atağı süresince yükseldiği gözlemlendi ancak her iki belirtecin de farklı paternlerde yükselme düzeyleri gösterdi belirlendi. Sonuç olarak genel tabloda incelendiğinde febril nötropeni atağının başlangıcında ve tedavi süresince CRP-PTX-3 değerleri arasında febril nötropeni başlangıcı ile tedavi sırasında alınan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi.

**Tablo 6:** Febril Nötropeni Atakların Değişkenlere Göre Genel Analizi.

	Ortalama $\pm$ Std Sapma	Medyan (min - maks)
Yaş (n=30)	$7,57 \pm 5,84$	8 (1 - 16)
AteşTÖ (n=30) gün	$4,17 \pm 2,97$	4,5 (1 - 10)
AteşTS (n=14) gün	$3,43 \pm 2,24$	3 (1 - 7)
WbcTÖ (n=30)	$1380,33 \pm 1267,63$	800 (110 - 4380)
WbcTS (n=29)	$2954,83 \pm 3045,46$	2030 (430 - 16200)
NeuTÖ (n=30)	$283 \pm 273,86$	210 (10 - 1000)
NeuTS (n=29)	$967,59 \pm 1147,64$	550 (20 - 4490)
hgbTÖ (n=30)	$9,34 \pm 1,73$	9,5 (3,06 - 11,7)
hgbTS (n=29)	$9,81 \pm 1,67$	9,6 (6,6 - 12,9)
pltTÖ (n=30)	$108800 \pm 115717,07$	79500 (13000 - 608000)
pltTS (n=29)	$129275,86 \pm 128067,2$	75000 (10000 - 544000)
nötgünsayı (n=30)	$6,8 \pm 3,09$	7 (1 - 17)
Crp (n=30)	$2,39 \pm 2,31$	1,6 (0,11 - 8,6)
Ptx (n=30)	$3,87 \pm 5,32$	1,8 (0,74 - 19)

\*TÖ: febril nötropeni tanısı konduğu gün alınan tedavi öncesi 0-24.saatlerde alınan değerler

\*\*TS:febril nötropeni tanısı sonrası tedavi süresince alınan 48-72.saatlerdeki değerler



Febril nötropeni atak süresince çalışmamızda incelediğimiz akut faz reaktanları, CRP ve PTX-3 Tablo 7 de karşılaştırılmıştır. Hastanın 0. saatteki alınan CRP ve pentraksin değerleri ile 48 ve 72.saatte alınan CRP ve pentraksin değerleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. CRP değerlerinde 0-48-72.saatlerdeki ölçümler arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,0001). İlk 72 saat değerleri ilk gün ve ilk 48 saat değerlerine göre anlamlı şekilde düşük gözlenmiştir. Tedavi yanıtı olarak değerlendirildi. Pentraksin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgular saptanamamıştır. CRP ve pentraksin arasında 24-48 ve 72.saat alınan kan değerlerinde anlamlı bulgular saptanamamıştır.

Febril nötropeni atağının başlangıcındaki CRP değerleri ile PTX-3 değerleri karşılaştırıldığında tablo 7 de görüldüğü gibi aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ancak ortalama değer açısından incelendiğinde 0-48-72.saatlerde alınan CRP ve PTX-3 değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif veya negatif ilişki saptanamamıştır.

**Tablo 7. Febril nötropeni atak 24-48-72.saatlerde CRP-PTX-3 değerleri karşılaştırması**

	İlk 24 Saat		48 Saat		72 Saat		p
	Ortalama ± Std Sapma	Ortanca (Min - Maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min - Maks)	Ortalama ± Std Sapma	Ortanca (Min - Maks)	
CRP	4,4± 6,58	2,95 (0,03 - 36,05)	2,5 ± 3,07	1,6 (0,11 - 15)	1,51 ± 1,98	0,66 (0,05 - 8,6)	0,0001 *
PTX-3	2,54± 3,6	0,82 (0,72 - 18,41)	2,9 ± 4,7	1,16 (0,72 - 19,16)	2,36 ± 3,6	1,06 (0,66 - 19,64)	0,875

Febril nötropeni atak başlangıcı ve 48-72.saat CRP-PTX-3 değişkenlerin istatistiksel olarak analizi tablo 8' de değerlendirilmiştir. Bu analize göre febril nötropeni atak başlangıcına göre 48-72.saatte alınan kan değerlerinde anlamlı farklılık gösteren değişkenler; beyaz küre sayısı(p:0,002), nötrofil düzeyleri (p:0,001) ve CRP maksimum değerleri (p:0,009) olarak gözlemlendi. Bu bulgular febril nötropeni atağının başlangıcına göre tedavi süresince ve sonrasında WBC-nötrofil ve CRP maksimum düzeylerinde tedavi yanıtını destekleyen anlamlı bulgular olarak yorumlandı. Bununla birlikte pentraksin maksimum değerlerinde febril nötropeni atak başlangıcı ve sonrasındaki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,781).

**TABLO 8:** Febril nütropeni başlangıcı ve sonrasında değişken analizi

	Febril Nütropeni 0-24 Saatler		Febril Nütropeni 48-72 Saatler		Grup içi p
	Ortalama ± Std Sapma	Medyan (Min - Maks)	Ortalama ± Std Sapma	Medyan (Min - Maks)	
WBC 10 <sup>0</sup> /mm <sup>3</sup>	1411,72 ± 1278,15	800 (110 - 4380)	2954,8 ± 3045,46	2030 (430 - 16200)	0,002*
NEU 10 <sup>0</sup> /mm <sup>3</sup>	287,93 ± 277,35	230 (10 - 1000)	967,59 ± 1147,64	550 (20 - 4490)	0,001*
HGB g/dl	9,35 ± 1,76	9,5 (3,06 - 11,7)	9,81 ± 1,67	9,6 (6,6 - 12,9)	0,275
MCV µm <sup>3</sup>	86,39 ± 6,55	87 (76,3 - 101,3)	86,48 ± 6,59	84,7 (75,8 - 103,6)	0,913
RBC 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	3,44 ± 1,16	3,27 (2,36 - 9)	3,32 ± 0,6	3,3 (2,16 - 4,38)	0,946
PLT 10 <sup>0</sup> /mm <sup>3</sup>	109655,1 ± 117668,81	78000 (13000 - 608000)	129275,86 ± 128067,2	75000 (10000 - 544000)	0,387
CRP mg/dl	5,13 ± 7,07	2,87 (0,1 - 36,06)	2,39 ± 2,31	1,6 (0,11 - 8,6)	0,009*
PTX ng/ml	3,4 ± 4,67	1,52 (0,73 - 19,16)	3,87 ± 5,32	1,8 (0,74 - 19)	0,781

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Araştırmamızda kemoterapi mevcudiyetine göre nütropenik ataklar tablo 9 da incelenmiştir. Kemoterapi alan vakalarda gözlenen febril nütropenik atakların başlangıç düzeyleri ile tedavi süresince(48-72.saatlerde) WBC düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmiştir.(p:0,08) Toplam beyaz küre sayısı kemoterapi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir.(p:0,008) Tedavi yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde kemoterapi alan (p:0,01)ve kemoterapi almayan gruplar (p:0,038) antibiyotik tedavi öncesi ve sonrasında nötrofil sayısında artışlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bununla birlikte aynı değişken gruplar kendi içinde incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p:>0,05) Kemoterapi alan grup kendi içinde incelendiğinde CRP maksimum değerlerindeki düşme oranı istatistiksel olarak anlamlı olarak yorumlanmıştır. (p:0,028) Kemoterapi alan ve almayan her iki grup kendi içinde incelendiğinde antibiyotik tedavi sonrası CRP maksimum değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği saptanmıştır.(p:0,024) PTX-3 değerinin her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermediği gözlendi.(p:>0,05)

**Tablo 9:** Kemoterapi alan ve almayan hastalara göre değişkenlerin istatistiksel analizi.

KEMOTERAPİ		0-24 Saat		48-72 Saat		Grup içi p
		Ortalama± Std Sapma	Medyan (Min - Maks)	Ortalama± Std Sapma	Medyan (Min - Maks)	
WBC	Yok(n=10)	2182 ± 1451,19	2135 (110 - 4380)	3306 ± 1443,98	2715 (2010 - 6210)	0,11
	Var (n=20)	979,5 ± 973,49	580 (130 - 3970)	2770 ± 3644,23	1350 (430 - 16200)	0,008*
	Gruplar arası p		0,031*		0,019*	
NEU	Yok(n=10)	268 ± 309,94	180 (10 - 1000)	1075 ± 1288,36	570 (50 - 4280)	0,038*
	Var (n=20)	290,5 ± 262,29	210 (30 - 890)	911,05 ± 1099,57	550 (20 - 4490)	0,01*
	Gruplar arası p		0,559		0,875	
HGB	Yok(n=10)	8,99 ± 2,35	9,4 (3,06 - 11)	9,77 ± 1,29	9,55 (7,4 - 12,1)	0,259
	Var (n=20)	9,51 ± 1,37	9,55 (6,3 - 11,7)	9,83 ± 1,87	9,8 (6,6 - 12,9)	0,602
	Gruplar arası p		0,846		0,933	
MCV	Yok(n=10)	83,28 ± 5,03	82,1 (76,3 - 89,4)	84,23 ± 4,64	84,85 (75,8 - 89,1)	0,209
	Var (n=20)	88,05 ± 6,59	87,8 (77,4 - 101,3)	87,66 ± 7,25	84,7 (77,5 - 103,6)	0,749
	Gruplar arası p		0,055		0,188	
PLT	Yok(n=10)	139900 ± 172699,13	83500 (29000 - 608000)	192300 ± 180981,31	140000 (10000 - 544000)	0,432
	Var (n=20)	93250 ± 74477,04	78500 (13000 - 292000)	96105,26 ± 75945,81	65000 (22000 - 292000)	0,886
	Gruplar arası p		0,559		0,286	
CRP	Yok(n=10)	8,28 ± 10,74	4,55 (0,4 - 36,06)	3,99 ± 2,92	3,91 (0,3 - 8,6)	0,139
	Var (n=20)	3,56 ± 3,73	1,98 (0,1 - 13,36)	1,59 ± 1,44	1,27 (0,11 - 5,6)	0,028*
	Gruplar arası p		0,155		0,024*	
PTX	Yok(n=10)	4,17± 5,55	1,3 (0,75 - 18)	5,65 ± 7,09	2,36 (0,76 - 19)	0,672
	Var (n=20)	3,09 ± 4,28	1,515 (0,73 - 19,16)	2,98 ± 4,1	1,755 (0,74 - 19)	0,925
	Gruplar arası p		0,746		0,422	

\*p&lt;0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Febril n6tropeni atakta izlenen antibiyotik tedavi rejimlerinde g6zlenen farklılıklar temelde iki sınıfa ayrıldı. Merkezimizde ilk atakta başlanılan tedavi seftazidim-amikasin antibiyotik kombinasyonu; tedavi1 olarak ele alındı. Hastanın takibinde dirençli ateş ile seyreden febril n6tropeni ataklarında başlanılan tedavi kombinasyonları (teikoplanin-meropenem-amfoterisin B -flukonazol) tedavi2 olarak değerlendirildi. Bu iki tedavi grubuna g6re değişkenler ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi tablo-10 da yapılmıştır. Bu tabloya g6re tedavi 6ncesi ateşli g6n sayısı her iki grupta tedavi 6ncesinde tedavi 2 alan hastalarda anlamlı saptanmıştır. Tedavi 1 alan hastalarda antibiyotik tedavi 6ncesine g6re sonrasında anlamlı artış saptanmıştır. Her iki antibiyotik tedavi protokol6 alan hastalarda n6trofil sayısı istatistiksel olarak anlamlı d6zeyde y6kselme g6zlenmiştir. Hemoglobun değeri tedavi 2 alan hastalarda tedavi sonrası belirgin y6kselme g6zlenmiştir. Akut faz reaktanlarında CRP maksimum değeri tedavi 1 alan hastalarda tedavi sonrası anlamlı d6ş6ş g6sterirken diğer durumlarda istatistiksel fark saptanamamıştır.

**Tablo 10:** Antibiyotik Tedavi kombinasyonlarına göre değişkenlerin istatistiksel analizi.

TEDAVİ		Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası			Grup içi p
		Ortalama ± Std Sapma	Medyan (Min - Maks)	Ortalama ± Std Sapma	Medyan (Min - Maks)			
WBC	Tedavi-1	1156,15	± 1121,36	800 (110 - 3970)	3684,17 ± 4165,84	2465 (1110 - 16200)	0,004*	
	Tedavi-2	1551,76	± 1377,44	1110 (130 - 4380)	2440 ± 1902,46	1960 (430 - 6640)	0,102	
	Gruplar arası p		0,563			0,347		
NEU	Tedavi-1	233,08	± 174,66	190 (10 - 540)	1065,83 ± 1201,07	535 (20 - 4280)	0,01*	
	Tedavi-2	321,18	± 330,89	230 (20 - 1000)	898,24 ± 1140,51	560 (50 - 4490)	0,039*	
	Gruplar arası p		0,934			0,616		
HGB	Tedavi-1	10,04	± 1,07	10 (8,3 - 11,7)	9,56 ± 1,6	9,3 (7,3 - 12,1)	0,239	
	Tedavi-2	8,8	± 1,97	8,9 (3,06 - 11)	9,98 ± 1,74	10,2 (6,6 - 12,9)	0,025*	
	Gruplar arası p		0,053			0,51		
MCV	Tedavi-1	88,03	± 7,34	88,4 (77,9 - 101,3)	86,88 ± 8,76	85,1 (75,8 - 103,6)	0,434	
	Tedavi-2	85,25	± 5,59	83,1 (76,3 - 96,1)	86,19 ± 4,8	84,7 (78,8 - 96,3)	0,31	
	Gruplar arası p		0,249			0,785		
PLT	Tedavi-1	77692,31	± 38049,06	81000 (24000 - 140000)	119083,33 ± 118746,07	62500 (34000 - 385000)	0,583	
	Tedavi-2	132588,24	± 147637,67	74000 (13000 - 608000)	136470,59 ± 137386,37	83000 (10000 - 544000)	0,636	
	Gruplar arası p		0,621			0,711		
CRP <sub>MAX</sub>	Tedavi-1	5,44	± 4,87	5,3 (0,1 - 15)	2,61 ± 2,57	1,6 (0,22 - 8,6)	0,028*	
	Tedavi-2	4,9	± 8,53	2 (0,1 - 36,06)	2,22 ± 2,15	1,27 (0,11 - 6,4)	0,163	
	Gruplar arası p		0,32			0,773		
PTX <sub>MAX</sub>	Tedavi-1	2,87	± 4,78	0,8 (0,73 - 18)	2,79 ± 4,64	1,56 (0,74 - 18)	0,859	
	Tedavi-2	3,89	± 4,68	1,8 (0,75 - 19,16)	4,69 ± 5,78	2,6 (0,75 - 19)	0,906	
	Gruplar arası p		0,145			0,113		

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık;

(\*\*) sayı yetersizliğinden dolayı inceleme yapılamadı

\*\*\* TEDAVİ-1:seftazidim-amikosin

\*\*\*\*TEDAVİ-2:teikoplanin-meropenem-flukonazol-amfoterisinB-trimetoprim sulfometoksazol kombinasyonları içeren tekrarlayan atak tedavileri.

## 8.TARTIŞMA

Febril nötropeni olgularında enfeksiyonlar etkin ve erken tedavi edilmedikleri durumda ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedirler(107-109). Kanser tanılı hastalarda enfeksiyonların sık gelişmesinde sorumlu en önemli risk faktörü nötropeni olarak kabul edilmektedir(110) Nötropenik durumda olan hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerekmektedir(109). Bu durum uzun hastanede yatış süreleri gerektirebilmekte ve bu durumda dirençli flora ve nazokomiyal patojenlerle karşılaşma açısından riskin artması anlamına gelmektedir. Bu nedenle febril nötropeni yönetiminde ilk ve en önemli adım erken tanı ile tedavinin etkin bir şekilde başlanması olarak bildirilmektedir(109).

Talcott 1992'de retrospektif olarak klinik değişkenleri kullanarak sepsis için yüksek ve düşük risk populasyonlarını güvenilir olarak tanımlamanın mümkün olmadığı bildirmiştir(111). Febril nötropeni için yüksek riskli hastaların ve hatta bu yüksek riskli hastalarda nötropenin derinliğinin, süresinin ve sepsise gidişin erken tespit edilebilmesi bazı ek girişimlere imkan sağlayabilir. Bunlar hastaların kemoterapilerinde doz azaltımına gidilmesi, febril nötropeni süresini kısaltabilecek koloni stimulan faktörlerin rasyonel kullanımı, erken kombine antibiyotik kullanımı ve erken hospitalizasyon olarak bildirilmektedir. Dolayısıyla yüksek morbidite ve mortalitesi, yüksek maliyeti ve yetersiz klinik bulguları nedeniyle kanser hastasında enfeksiyonun erken tanı ve tedavisini mümkün kılmaya yönelik mevcut diagnostik metotlardan daha iyi diagnostik metotlara ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Klinik verilerle desteklenecek laboratuvar parametreleri bu konuda daha kullanışlı olduğu tanımlanmaktadır. Bu amaçla febril nötropeni sürecinin çeşitli klinik evrelerindeki serum sitokin ve CRP düzeylerinin tespit edilmesi ve bu parametrelerle klinik ve mikrobiyolojik veriler arasındaki ilişkinin ortaya konulması, riskin erken tespitini, yeni tedavi yaklaşımlarını ve prognoz tayinini mümkün kılacağı belirtilmektedir(111).

Febril nötropenide serum sitokin düzeylerinin araştırılması, nötropenik olmayan bakteriyel enfeksiyonlarda sitokin düzeylerinin tespit edildiği ilk çalışmalardan sonra ortaya atılmıştır. Nötropenik olmayan hastalarda yapılan ilk çalışmalarda bakteriyel enfeksiyon sırasında serum IL-6 ve IL-8 düzeylerinin akut faz proteinleri ve özellikle CRP'den daha erken yükseldiği ve artmış IL-6 ve IL-8 düzeylerinin ateşin yükselmesinden hemen önce yakalanabileceği ancak ateş öncesi bu yükselme döneminin oldukça kısa olduğu bildirilmiştir (112-116).

Çalışmamızda febril nötropeni erken tanısında yardımcı olacak laboratuvar parametrelerinden rutinde kullanılmakta olan CRP' in tedavi başlangıcındaki değeri diğer çalışmaları destekler nitelikte yüksek saptanmıştır. Ancak çalışmamızın asıl amacı olan CRP-PTX-3 ün karşılaştırması dikkate alındığında PTX-3' ün CRP' e göre febril nötropenin erken tanı ile değerlendirmesinde üstünlüğü olmadığını göstermiştir.

Sonuçları itibariyle benzerlikleri göz önüne alındığında febril nötropenide özellikle bakteremi veya ateş sırasında serum sitokin değişikliklerinin sepsisli nötropenik olmayan hastalardakine benzer olması gerektiği düşünülmüştür. Ancak diğer taraftan, monositik ve lenfositik hücreler proinflamatuvar sitokinlerin major kaynağı olarak bilinmektedir(117). Bu nedenle aşırı lökopeni durumunda proinflamatuvar sitokinlerin üretimi baskılanmış olabilir düşüncesini gündeme getirmiştir. Fakat yapılan çalışmalarda febril nötropeni süresince proinflamatuvar sitokinlerin daima ölçülebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir(118-124). De Bont ve ark. febril nötropenik hastalardaki farklı lökosit sayıları ile sitokin düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir(124).

Sonraki çalışmalarda bu sitokinlerin gerektiğinde özellikle vasküler endotel olmak üzere birçok dokuda yapılabildiği gösterilmiştir. Ostermann ve ark. 1994'te kemoterapiye bağlı nötropeni gelişmiş AML hastalarda yaptıkları çalışmada ciddi sepsis veya septik şok kriterleri taşıyanlarda, komplike olmayan febril hastalara göre TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin belirgin yüksek olduğunu ve nötropenin bu sitokinlerin artışına engel olmadığını göstermişlerdir(123).

Çalışmamızda CRP' in ve PTX-3 ün değişken düzeylerde seyrettiği ancak her ikisinin de nötropenik hastaların febril ataklarında yüksek değerlerde saptanmıştır, önceki çalışmalara ait bulguları destekler nitelikte veriler elde edilmiştir.

Daha önce yapılmış çok sayıdaki çalışmada nötropenik olan ve olmayan hastalardaki farklı enfeksiyonlarda serum sitokin ve CRP düzeyleri arasında farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalara bakarak sitokinler ve CRP için prediktif eşik değerler belirlemek mümkün görünmemektedir. Aynı çalışmada aynı artış eğrisi çizen ancak farklı düzeylerde ölçülen sitokinler özellikle prediktivite için bu testlerin rutin kullanımının önündeki en büyük engel gibi görünmektedir(125).

Sitokinlerin serum düzeylerinde görülen bu bireysel farklılıkların nedenlerinden biri sitokinlerin çok hızlı üretim ve yıkım özellikleridir. Daha önemlisi de bireyler

arasındaki sitokinlerin ve doğal immun cevabın öteki komponentlerinin üretiminde gözlenen genetik farklılıklardır. İnfeksiyona karşı verilen klinik cevaptaki kişisel farklılıkların en önemli nedeni de bu olmalıdır(125).

Çalışmamızda febril nötropeni atak sırasında eş zamanlı alınan her iki reaktanın da farklı yüksekliklerde saptanması ve her iki akut faz reaktanının da farklı paternlerde düşüş seyrinde görülmesinin nedeni olarak genetik farklılıkların rolü olabilir mi? Sorusunu düşünürmüştür.

Nötropeni sırasında ateş gelişen hastalarda ciddi enfeksiyonu veya ateş sebebini ayırmak çoğu zaman mümkün değildir. Enflamasyon ve enfeksiyon beklenenden daha sili klinik belirti ve bulguyla seyredir. Böyle bir durumda enfeksiyonun tek belirtisi ateş olabilir. Bu nedenle enfeksiyonun varlığını ortaya koyabilecek veya ekarte edilmesine yardımcı olacak hızlı ve basit göstergelere ihtiyaç duyulmuş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Geçmişte, CRP'nin bakteriyel enfeksiyonu saptamada yararlı bir parametre olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır. CRP güvenilir bir akut faz reaktanıdır. Enfeksiyonda CRP yüksekliğinin duyarlılığı %56-100, özgüllüğü ise %60-96 arasında değişmektedir. Ampirik tedavi olarak kombine tedavi tercih edilmektedir. CRP kanser hastalarında en iyi bilinen inflamasyon belirleyicilerindedir. (126).

Çalışmamızda CRP' in febril nötropeni başlangıcında alınan değerlerinin yüksek saptanmış olması bu bulguları desteklemektedir. Karşılaştığımız PTX-3 ün de yüksek olarak saptandığı ama izleyen günlerde alınan kan değerlerinin farklı paternlerde yükseliş ve düşüşler gösterdiği bu nedenle erken tanı ve izlemde CRP' e göre üstünlüğü konusunda olumlu bir sonuç alınamamıştır.

Anlamlı artış için uzun süre gerekmesi (24-48 saat) ve primer hastalıkla CRP arasında etkileşim olması gibi dezavantajlara sahiptir(81,82). Diğer bir deyişle; inflamasyonun başlangıcından en erken 24 saat sonra artması ve alttaki malignite ve doku hasarının derecesiyle serum konsantrasyonunun artış göstermesi CRP için önemli dezavantajlardır(127-129). Manian ilk kez 1995'te nötropenik hastalarda seri olarak günlük CRP tayinleri ile dökümanente edilmiş enfeksiyonu olan hastalarda ateşin 1. gününde duyarlılık ve özgüllük olarak CRP düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu gösterdi(130). Ancak daha önce yapılan çalışmalardan bu dahil hiçbirinde ateş öncesi CRP artışı bildirilmemiştir. Yani CRP'nin febril nötropeni için prediktif bir değeri gösterilememiştir(128-130). Yapılan başka bir çalışmada enfeksiyon tespit



edilen olgularda başlangıç CRP ile son CRP arasında anlamlı farklılık gözlenirken mortalite görülen olgularda anlamlı farklılık saptanamamış. Tek başına enfeksiyonu veya mortaliteyi göstermede yetersiz kalsa bile bir izlem parametresi olarak tedavi modifikasyonu veya tedavinin sonlandırılması kararını vermede yararlı olabileceği bildirilmiştir(131).

Çalışmamızda CRP nin tedavi süresince alınan değerlerinde anlamlı düşüş saptanmış olup bu verileri desteklemektedir. Karşılaştırılan parametre PTX-3' ün değişken patern göstermesi nedeniyle izlemde CRP' e göre üstünlüğü konusunda olumlu bulgu saptanamamıştır.

Güncel çalışmalarda erken inflamasyon belirteci olarak ön plana çıkan PTX-3 yeni bir akut faz reaktanı olarak değerlendirilmektedir. Büyükkaya E ve ark.nın yaptığı bir çalışmada yavaş koroner akım olan hastalarda hastalarda inflamatuvar durumu yansıtmada bir belirteç olduğu bildirilmektedir(132). PTX-3'ün CRP ile karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada; meningokok enfeksiyonu nedeniyle izlenmekte olan çocuklarda mortalite ve hastanede yatış süresi ile anlamlı ilişki bulunmamış. Başvurudaki PTX-3 düzeyi ile pik seviyelerdeki düzeyinin fibrinojen ile negatif korelasyon olduğu bildirilmiş. Ve meningokokkal hastalıkta şokun erken belirteci olarak CRP den farklı bir paternde gözleendiği belirtilmiş (133). Lokal enflamasyon durumlarında artışlarının gösterildiği bir çalışmada Koroner arter ektazisi olan hastalarda PTX-3 yüksek bulunduğu bildirilmiş (134). Akut koroner sendromlarda da bu özelliği ile diğer çalışmalarda yer alarak erken belirteç olarak ön plana çıkan Pentraksin-3'ün lösemik çocukların febril nötropenik ataklarında CRP'ye üstünlüğünü ölçen herhangi bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda pediatrik lösemi hastalarının febril nötropenik ataklarında CRP ile arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Bununla birlikte CRP'nin yüksek saptandığı tedavi öncesi dönemlerde PTX-3'ün de yüksek değerlerde seyrettiği ve CRP'nin düşüşe geçtiği antibiyotik tedavisinin devam ettiği günlerde yüksek değerlerinin korunduğu gözlenmiştir. Kanda erken dönemde yükseldiği bilinen PTX-3'ün enfeksiyon ve enflamasyonun devam ettiği dönemde kanda CRP'den daha uzun süre yüksek seyredebildiğini düşündürmüştür. Hasta ve atak sayısının kısıtlı olması, hasta takibinin kısıtlı sürede yapılabilmesi çalışmamızda kısıtlayıcı rol oynamıştır. Tüm bu olumsuzluklara rağmen pediatrik febril nötropeni ataklarında PTX-3 ile CRP'nin karşılaştırması bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

## 9.SONUÇ

Febril nötropeni atağının ilk 48 saatinde bakılan CRP değerleri, enfeksiyonu olan ve mortalite görülen ataklarda anlamlı olarak daha yüksektir. Bu durum, prognostik değeri olduğunu düşündürmektedir. İnfeksiyonu veya mortaliteyi göstermede belirli bir CRP değeri vermek olası değildir. İnfeksiyonu saptanan olgularda başlangıç seviyelerine göre tedavi sonrası CRP değerlerinde belirgin bir azalma gözlenebilir. CRP'nin önemli bir parametre olarak rutin kullanımının enfeksiyonu ve mortaliteyi göstermede yararlı olabileceği bilinmekle birlikte enfeksiyonu takiben 24-48 saat içinde yükselme eğiliminde olması nedeniyle tanıda gecikmelere sebep olabilmektedir.

Sonuç olarak febril nötropenik hastalarda sitokin serum düzeylerinin günlük takiplerinin etkinlik-maliyet açısından uygun olmadığı düşünülecek olursa en önemli bilginin ateş öncesi nötropenik dönemde elde edilen bilgi olduğu bir gerçektir.

Bu nedenle güncel çalışmalarda erken enfeksiyon ve enflamasyon göstergeleri arasında gösterilen PTX-3 isimli akut faz reaktanının çocuk febril nötropeni vakalarında kan değerleri ile rutin laboratuvarında bakılan CRP değerleri arasındaki korelasyonu inceledik. Sonuç olarak; lösemi tanısı ile izlenmekte olan febril nötropenik hastalarımızda CRP ve PTX-3 değerleri arasında pozitif ya da negatif anlamda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ancak izlemde her ikisinin de febril nötropeni varlığında değerlerinin nötropenin ilk gününde yükseldiği ve bu yüksekliklerin 4 gün süresince devam ettiği gözlemlendi. Yine de pentraksin için bilinen bir sınır değer olmaması ve literatürde pediatrik lösemi hastalarının febril nötropeni ataklarında yapılmış benzer bir karşılaştırma olmaması çalışmamızda kısıtlayıcı olmaktadır. Bu anlamda çalışmamız çocuk lösemi hastalarının febril nötropeni ataklarında CRP ve PTX-3 düzeylerinin antibiyotik tedavi rejimleri- kemoterapi alma durumlarına göre ve tedavi süresince alınan kan değerlerine göre karşılaştırmasını yapan ilk çalışma özelliği kazanmaktadır. Öncesine ait başka bir çalışma yapılmamış olduğundan çalışmamızda yapmış olduğumuz karşılaştırmalarımız sonraki çalışmalara ışık tutacak niteliktedir.

## 10. KAYNAKLAR

1. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanser Epidemiyolojisi; İÜ Cerrahpaşa tıp fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri sempozyum Herkes İçin Çocuk Kanserlerinde Tanı Dizisi ;2006;49:11-15
2. Yeşilipek MA. TPOG/TPHD pediatrik kanser kayıtları 2002-2008.([http://tphd.org.tr/files/11\\_07\\_2013/Losemi\\_Verileri\\_2002\\_2012%23Mehmet\\_A\\_kif\\_YESILPEK.pdf](http://tphd.org.tr/files/11_07_2013/Losemi_Verileri_2002_2012%23Mehmet_A_kif_YESILPEK.pdf))
3. Apak H.. Çocukluk çağı lösemileri Türk Pediatri Arşivi 2006; 41: 189- 96
4. Rabin S. Febril Nötropenik Hastalarda Değerlendirme Ankara 2010: 97-102
5. Sarper N; çocukluk çağında febril nötropenide epidemiyoloji, klinik bulgular ve tanı, 4.pediatrik hematoloji sempozyumu konuşma özetleri ve bildiriler kitapçığı, 2014;6-8
6. Vanska M, Koivula İ, Hamalainen S, Pulkki K. High Pentraxin3 level predicts septic shock and bacteremia at the onset of febrile neutropenia after intensive chemotherapy of haematologic patients haematologica 2011; 96(9)
7. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. J Biol Chem. 2004;279(47):48487–90.
8. Deban L, Jaillon S, Garlanda C, Bottazzi B, Mantovani A. Pentraxins in innate immunity: lessons from PTX-3. Cell Tissue Res. 2011;343(1):237–49.
9. Poplack DG, Morgolin. Management of common cancers of childhood. In: Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology I. Philadelphia: Saunders, 1997:409-504
10. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia In: Oski FA, Nathan DG editors. Hematology of Infancy and Childhood II. Philadelphia; Saunders, 1993:1249-1353
11. Başlar Z. Erişkinlerde akut lösemiler. Hematolog olmayanlar için hematolojik maligniteler sempozyum dizisi. İÜ Cerrahpaşa Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, No:245 S:171
12. UZUNHAN T., KARAKAŞ Z., Çocukluk çağı ALL, Çocuk Dergisi 12(1):6-15,

13. Lanzkowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). Manual of Peadiatric Hematol and Oncol 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, 2000; 14: 359-41
14. Türk Hematoloji Derneği; Ulusal tedavi klavuzu 2011;4. ve 5. Bölümler
15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Fladrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C, French - American-British (FAB) Cooperative Group: The Morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. Br J Heamatol 1981; 47: 533-561
16. Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, Harms D, Schrappe M, Michaelis J: Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium. Cancer 2001; 92: 1977
17. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig W, Henze G, et al: Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster. Leukemia 2000; 14: 2205
18. Pui C, Schrappe M, Masera G, Nachman J, Gadner H, Eden O, et al: Ponte di Legno Working Group. Leukemia 2004; 18: 1043
19. Apak H. Çocukluk çağında akut lösemiler, İÜ Cerrahpaşa Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, No:45 S:155-159
20. A SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. National Cancer Institute; 2015. Surveillance, Epidemiology and End Results, seer. cancer.gov. Accessed: July 7, 2015
21. Patiroğlu T. Lösemi kök hücresi ve patogenez; Türk pediatrik hematoloji derneği; 9. Ulusal Pediatrik hematoloji kongresi konuşma metinleri kitapçığı
22. PuiC H,Crist WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1994; 124: 491- 503
23. Fulbright JM, et al. Late effects of childhood leukemia therapy. Curr Hematol Malig Rep. 2011 3: 195-205
24. Brougham M.F.H. et al The late endocrine effects of childhood cancer treatment. Pediatric rehabilitation, 2002 Nandagopal R, et al Endocrine Late effects of

Childhood cancer therapy: A report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 2008;69: 65-74

25. Cindy I. S, et al Editors, *Survival of childhood and adolescent cancer*, 2005; Chapter 5: 51-79

26. Gabay M., Tanzi M. Guidelines for the management of febrile neutropenia *clinical oncology* 2010;1;115-122

27. F. Marti Marti<sup>1</sup>, M. H. Cullen<sup>1</sup> & F. Roila<sup>2</sup> On behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*Management of febrile neutropenia:2009 clinical recommendations: ESMO Clinical Recommendations *Annals of Oncol* 20 (Supplement 4): iv166–iv169,

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

29. De Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th edition. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2000. 3090

30. Akova M: İmmun sistemi baskılanmış hastalarda infeksiyonlar: Temel İç Hastalıkları 1. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi 1996, s:2149-52

31. Akova M, Akalın HE: Nötropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Dergisi* 21: 71, 1988

32. Akova M. Kanserli nötropenik ateşli hastaya yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1995;26 (1): 31-36

33. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *NEngl J Med* 1993; 328 (18):1323-1332

34. National Comprehensive cancer network clinical practice guidelines of oncology. Prevention and treatment of cancer related infections. (v.2.2009) [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Accessed November 10, 2009

35. Ellis M. Febrile Neutropenia . *Ann NY Acad Sci*. 2008;1138:329-350

36. Çelebi S; Çocuklarda febril nötropeni *UÜTF Dergisi* 29 (2) 35-41, 2003

37. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practices Guidelines in Oncology Prevention and treatment of cancer related infections. [http://ncnn.org/professionals/phisicians\\_gls](http://ncnn.org/professionals/phisicians_gls)
38. Gürler N. Febril nötropenili çocuklarda mikrobiyolojik tanı yaklaşımı. *Ankem Derg* 2001; 15 (3): 500-7.
39. Stoupis A, Zinner SH. Approach to fever in the neutropenic host. Management of Infectious Complications Cancer Patients. Boston, Kluver Academic Publishers; 1998. 77
40. 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.
41. De Pauw. A survey of the use of teicoplanin in patients with haematological malignancies and solid tumors. *Infection* 1998; 44: 389-395
42. Yurdakök M, Ceyhan M. Ateşli nötropenik hastayı değerlendirme. *Pediatride yeni bilgiler ve görüşler*. I. Baskı;1995:181-190
43. Finkbiner KL, Ernst TF. Drug therapy management of the febrile neutropenic cancer patient. *Cancer Practice* 1993; 1(4): 295-303
44. Pizzo PA, Rubin M. Infectious complications in children with haematologic disorders: *Oski Pediatric Haematology*. 4th edition; 1994: 1730-1749
45. Swertloff JN, Filler SG, Edwards JE. Severe candidal infections in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (2): 457-67.
46. Annaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14(1):43-53.
47. Bodey GP, Buckley M, Sathe Y, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996; 64: 328- 340.
48. Rolston KVI: New trends in patients management. Risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 199; 29: 515-521.

49. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002 03/15;34(1537-6591; 6):730e5)
50. Walji N., Chan AK, Peake DR. Common Acute oncological emergencies; diagnosis, investigation and management. *Postgrad Med J*.2008;84 (994):418-427
51. Adelberg DE, Bishop MR. Emergencies related to cancer chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Emerg Med Clin N Am*. 2009;27(2):311-331
52. Akova M: Özel konakta infeksiyonlar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1997:291-9.
53. Bodey GP. Dermatologic manifestations of infections in neutropenic patients. *Med. Clin North Am* 1994; 8: 665-675
54. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (1): 43-53
55. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive aspergilosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15: 139-147
56. Giamarellou H. Infection in febrile neutropenia. In: Cunha BA (ed): *Infectious Diseases in Critical Care Medicine*; 1998. 563
57. Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious Complications of Febrile Leukopenia. In; Robert C, Moellering (ed). *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders Company; 2001. 457-482
58. Lyman GH, Risk assesment in oncology clinical practice. From risk factors to models. *Oncology (williston park)* 2003; 17 (suppl 11):8-13
59. Karin G. et al Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients e A national multicentre study *European Journal of Cancer* (2016) 53:16e24
60. D.KÖSE, M.Emiroğlu, Y.Köksal, High Risk Febrile Neutropenia and It's Management in Children with Solid tumors and Lymphoma; *Turk J Med Sci* (2015-45:655-662)

61. Vural S, Erdem E, Güleç SG, Yıldırım Y, Kebudi R. İmipenem-Cilastatin versus Piperacillin-Tazobaktam as monotherapy in Febrile Neutropenia
62. Kebudi R. Febril nütropenili çocuklarda empirik tedavi yaklaşımı. *Ankem Derg* 1998; 12 (3): 360-364
63. Kebudi R. Düşük riskli ateşli nütropenik çocuklarda ampirik tedavi. *Ankem Derg* 2001; 15 (3): 508-514
64. Öktenli Ç, Doğanel L: İnfeksiyöz sorunu olduğu düşünülen özel konağın değerlendirilmesi. Özsüt H. İnfeksiyon Acilleri. 1. baskı, İstanbul, Türk İnfeksiyon Vakfı Yayınları, 2002, s:155-9
65. Karahocaçıl M, Buzğan T, İrmak H, Evirgen Ö; Akut Lösemili Hastalarda Nütropenik Ateş Ataklarının Değerlendirilmesi: *Van Tıp Dergisi*, Ekim/2002, 9/4
66. Batirel A, Genç S, Özer S. Febril nütropenik hastalarda serum amiloid A (SAA) ve C-reaktif protein (CRP)'in infeksiyon ve mortalite göstergesi olarak incelenmesi. 5. Febril Nütropeni Simpozyumu. 20-23 Şubat 2003, Antalya. Poster no: P-46
67. Richter ME1, et al, Biomarker candidates for the detection of an infectious etiology of febrile neutropenia. 2015 Aug 15
68. Freifeld AG, et al., Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-93
69. Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(12):751-60
70. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1805-12
71. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24(10): 1052-6
72. Larsson S. C-reactive protein levels after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Rel Res* 1992; 275: 237-42



73. Scherer MA, Neumaier M. C-reactive protein in patients who had operative fracture treatment. *Clin Orthop Rel Res* 2001; 393: 287-93.96
74. A. Şişman C-Reaktif Protein: Klinik Önem, Ölçüm Yöntemlerindeki Gelişmeler, Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler, *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007; Cilt 5, Sayı 1, Sayfa(lar) 033-041
75. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999; 284: 1313-18
76. Mackowiak PA. Temperature Regulation and the Pathogenesis of Fever. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practise of Infectious Disease*. Sixth ed. Pennsylvania: Elseiver Churchill Livingstone Inc, 2005. pg. 703-15
77. Topuzoğlu S. Yenidoğan sepsisinin tanı ve izleminde c-reaktif protein ile prokalsitonin değerlerinin karşılaştırılması.
78. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr*. 1988;112:761-7
79. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-30
80. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, et al. Diagnostic value of C-reactive protein in discriminating fungal from nonfungal pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2006;14(8):874-7
81. Katz JA, Mustafa MM, Bash RO, Cash JV, Buchanan GR. Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11: 708-12
82. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16: 735-46
83. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(4): 533-40
84. Juan F. CRP and the MASCC risk index identify high risk patients with febrile neutropenia and heamatologic neoplasms

85. Lilienfeld-Toal von M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al. 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
86. Santolaya M. Et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and High Risk Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Aug 29
87. Terry W, Du Clos. Pentraxins: Structure, Function and role in inflammation. *ISRN inflammation* Volume 2013, article ID:379040
88. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Pentraxin3 a non redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity; *Vaccine* 2003;21(2):43-47
89. Ortega-hernandez OD, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya JM, The long Pentraxin3 and it's role in autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39: 38-54
90. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Martinez de la Torre Y & Latini R: The long pentraxin PTX-3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 326-330
91. Botazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, et al. The long pentraxin PTX-3 as a link among innate immunity, inflammation and female fertility. *J Leukoc Biol*. 2006;79(5):909-12.
92. He X, Han B, Liu M. Long pentraxin PTX-3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;292(5):1039-49
93. Hsu YC, Perin MS. Human neuronal pentraxin 2 (NPTX2): conservation, genomic structure and chromosomal localisation, *Genomics* 1995;28:220-7
94. Breviario F, d'Aniello EM, Golay J, Peri G, Botazzi B, Bairoch A et al. Interleukin-1 inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem* 1992;267(31):22190-7
95. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Botazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX-3. *J Clin Immunol*, 2008; 28:1-13

96. Lee GW, Lee TH, Vilcek J. TSG-14 a tumor necrosis factor and IL-1 inducible protein, is a novel member of pentraxin family of acute phase proteins. *J Immunol* 1993;150:1804-12
97. Mauri T, Coppadoro A, Bellani G, Bombino M et al. Pentraxin3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. *Crit Care Med*, 2008;36(8):2302-8
98. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Botazzi B, Mantovani A. Circulating levels of the long pentraxin PTX-3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29:1404-7
99. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, D'Auria F, Praderio L, Ciboddo G, Sabbadini MG, Manfredi AA, Mantovani A, Querini PR: PTX-3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12): 2841-2850
100. Doni A, Garlanda C, Botazzi B, Meri S, Garred P, Mantovani A. Interactions of the humoral pattern recognition molecule PTX-3 with the complement system. *Immunobiology* 2012;217:1122-8
101. Mauri T., Bellani G., Patroniti N, et al. Persisting high levels of plasma Pentraxin3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality *Intensive Care Med*. 2010;36: 621-9
102. Al-Ramadi BK, Ellis M, pasqualini F, Mantovani A. Selective induction of Pentraxin3 , a soluble innate immune pattern recognition receptor, in infectious episodes in patients with haematological malignancy *Clin. Immunol* 2004;112;221-4
103. Auni juutilainen et al. Pentraxin3 predicts complicated course of febrile neutropenia in haematological patients, bt the decision level depends on the underlying malignancy. *European Journal of Hamatology* 87(441-447)
104. De Kruif MD, Limper M, Sierhuis K, et al. PTX-3 predicts severe disease in febrile patients at the emergency department. *J.infect* 2010;60: 122-7
105. Levy M. et al.international sepsis definition conference; 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis

106. Yamasaki K. Et al. Determination of physiological plasma Pentraxin3 (PTX-3) levels in healthy populations. *Clin. Chem. Lab Med* 2009; 47:471-7
107. Bjeknes R, Bruserud O, Solberg C. Hematologic malignancy. In: Armstrong D and J. Cohen J (eds.) *Infectious Disease*. Mosby, London, 1999:p 4.5.1-4.5.26
108. Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7: 937
109. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14: 619-627
110. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328
111. 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
112. Hack CE, de Groot ER, Felt-Bersma RJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989;74: 1704
113. Hack CE, Hart M, van Schijndel RJ, et al. Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immun* 1992;60: 2835
114. Lindemann A, Tamm I, Tanodi K, Mertelsmann R. Interleukin-8 serum levels for early detection of infections episodes in neutropenic patients. *J Infect Dis* 1995;172:610 Arşiv, 2003 Büyükberber ve Türk 17
115. Nijsten MW, de Groot ER, ten Duis HJ, et al. Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet* 1987;2: 921
116. Schonbohn H, Schuler M, Kolbe K, et al. Plasma levels of IL-1, TNF alpha, IL-6, IL-8, G-CSF, and IL1-R A during febrile neutropenia: results of a prospective study in patients undergoing chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1995;71: 161

117. Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, et al. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;29: 414
118. Waage A, Remick D, Steinshamn S, Deforge L, Lamvik J. Interleukin 8 in serum in granulocytopenic patients with infections. *Br J Haematol* 1994; 86:36. Arşiv, 2003 Büyükberber ve Türk 18
119. Herrmann JL, Blanchard H, Brunengo P, et al. TNF alpha, IL-1 beta and IL-6 plasma levels in neutropenic patients after onset of fever and correlation with the C-reactive protein (CRP) kinetic values. *Infection* 1994; 22:309.
120. Engervall P, Granstrom M, Andersson B, Björkholm M. Monitoring of endotoxin, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations in neutropenic patients with fever. *Eur J Haematol* 1995; 54:226
121. Engervall P, Andersson B, Björkholm M. Clinical significance of serum cytokine patterns during start of fever in patients with neutropenia. *Br J Haematol* 1995; 91:838
122. Pechumer H, Wilhelm M, Ziegler-Heitbrock HW. Interleukin-6 (IL-6) levels in febrile children during maximal aplasia after bone marrow transplantation (BMT) are similar to those in children with normal hematopoiesis. *Ann Hematol* 1995 Jun; 70:309
123. Ostermann H, Rothenburger M, Mesters RM, et al. Cytokine response to infection in patients with acute myelogenous leukaemia following intensive chemotherapy. *Br J Haematol* 1994; 88:332
124. de Bont ES, Vellenga E, Swaanenburg JC, et al. Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicaemia among cancer patients with fever and neutropenia. *Br J Haematol* 1999;107:375
125. Büyükberber N, Türk M. Febril nötropenide serum sitokin düzeylerinin önemi. *Gaziantep üniversitesi Tıp fakültesi arşiv* 2003;12:8
126. Mackie PH, Crockson RA, Stuart J. C-reactive protein for rapid diagnosis of infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1979;32: 1253

127. Heney D, Lewis IJ, Evans SW, et al. Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 1992;165:886
128. Engel A, Mack E, Kern P & Kern WV. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998; 26:213
129. Katz JA, Mustafa MM, Bash RO, et al. Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis* 1992; 11:708
130. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1995; 21:114
131. Şahin S, Gençer S, Doğan M, Demirhan G. Febril nötroenik olgularımızda C-Reaktif proteininin infeksiyon ve mortalite göstergesi olarak incelenmesi. *Flora infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji dergisi*.
131. Büyükkaya E. Et al; Koroner yavaş akım olan hastalarda pentraksin-3 düzeyi artmıştır. *Abant Med J*. 2013; 2(3): 185-190 .
133. Sprong T1, Peri G, Neeleman C, Mantovani A, Signorini S, van der Meer JW, van Deuren M.;Pentraxin3 and C-reactive protein in severe meningococcal disease. *Shock*. 2009 Jan;31(1):28-32.
134. Mustafa Kurt et al. Koroner arter ektazisinde serum pentraksin-3 seviyelerinin incelenmesi. *Kosuyolu Kalp Derg* 2013;16(2):87-92 .