



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

**KANSERLİ FEBRİL NÖTROPENİK ÇOCUKLARDA
SERUM İNTERLÖKİN-33 VE ST2 DÜZEYLERİNİN
BAKTERİYEL SEPSİS İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Merve Cansu POLAT

UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2018



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

KANSERLİ FEBRİL NÖTROPENİK ÇOCUKLARDA
SERUM İNTERLÖKİN-33 VE ST2 DÜZEYLERİNİN
BAKTERİYEL SEPSİS İLE İLİŞKİSİ

Dr. Merve Cansu POLAT

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Namık Yaşar ÖZBEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA /2018

ONAY SAYFASI

T.C. Sağlık Bakanlığı'na

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: **Prof. Dr. Namık Yaşar ÖZBEK**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Jüri Üyesi: **Prof. Dr. Emine DİBEK MISIRLIOĞLU**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü

Jüri Üyesi: **Doç. Dr. İkbal OK BOZKAYA**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Jüri Üyesi: **Prof. Dr. Gürses ŞAHİN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

TEŞEKKÜRLER

Birlikte çalışma şansını yakaladığım, eğitimimde ve tez çalışmamda desteğini ve katkısını esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Namık Yaşar ÖZBEK'e ,

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'ndeki pediatri asistanlığı eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Çalışmanın temelini oluşturan İnterlökin-33 ve ST2 düzeylerinin çalışılmasında desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Çiğdem SÖNMEZ'e,

Asistanlık eğitimine birlikte başladığım, her zaman büyük destekleri ile yanımda olan, eğitim sürecimizde tüm zorluklara beraber göğüs gerdiğimiz Dr. Aydan SEZGİN ERSOY, Dr. Meltem KÜRTÜL, Dr. Hande YİĞİT ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen çok sevgili aileme, her konuda koşulsuz sevgi ve desteğiyle yanımda olan canım eşim Dr. Mikail POLAT'a ve varlığı ile hayatımı güzelleştiren biricik oğlum Ege POLAT'a

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Merve Cansu POLAT

Kasım 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	2
2.2. Febril Nötropeni	9
2.2.1. Febril Nötropeni Tanımı.....	9
2.2.2. Risk Grupları.....	9
2.2.3. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Kategorileri.....	11
2.2.4. Etiyoloji	12
2.2.5. Klinik	15
2.2.6. Tedavi.....	17
2.3. Enfeksiyon Belirteçleri.....	25
2.3.1. C- Reaktif Protein.....	25
2.3.2. Prokalsitonin	26
2.3.3. İnterlökin-6 Ve İnterlökin-8.....	26
2.3.4. İnterlökin-33 / ST2	27
2.3.4.1. İmmünobiyoloji.....	27
2.3.4.2. İnterlökin-33/ ST2 Sinyal Mekanizması	29
2.3.4.3. İnterlökin-33 ve ST2'nin Sepsiteki Rolü	30
2.3.4.4. İnterlökin-33 ve ST2'nin Enfeksiyonlardaki Rolü.....	32
2.3.4.5. İnterlökin-33 ve ST2'nin Kanserdeki Rolü.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	37

4.1. Demografik Veriler	37
4.2. Klinik ve Ateş İzlemi	39
4.3. Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Değerleri	51
4.4. IL-33 ve ST2 İlişkili Sonuçlar	59
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	77
KAYNAKLAR	80
ÖZGEÇMİŞ.....	90



KISALTMALAR

AGA	: Aminoglikozit Antibiyotik
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALL-KG	: Akut Lenfoblastik Lösemi Kontrol Grubu
ALT	: Alanin Amino Transferaz
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
AST	: Aspartat Amino Transferaz
BFM	: Berlin–Frankfurt–Münster
BK	: Beyaz Küre
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CCL	: CC-Kemokin Ligand
CMV	: Sitomegalovirus
CR	: Kreatinin
CRP	: C-Reaktif Protein
CSF	: Koloni Stimulan Faktör
ÇG	: Çalışma Grubu
ERK	: Extrasellüler Sinyal İlişkili Kinaz
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
FAB	: French-American-British
FN	: Febril Nötropeni
GCSF	: Granülosit Koloni Stimulan Faktör
HGB	: Hemoglobin
IDSA	: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IL-1RAP	: IL-1 Receptor Accessory Protein
IRAK	: IL-1R-İlişkili Kinaz
IU	: İnternasyonal Unite
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
JNK	: Janus Kinaz

kg	: Kilogram
KİKM	: Kemik İliği Kaynaklı Makrofaj
KNS	: Koagulaz Negatif Stafilokok
KTE	: Klinik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon
L	: Litre
LPS	: Lipopolisakkarit
LTB	: Lökotrien B
maks	: Maksimum
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz
MASCC	: Multinational Association of Supportive Care in Cancer
mcg	: Mikrogram
mg	: Miligram
min	: Minimum
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MOTE	: Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon (MOTE):
MyD88	: Miyeloid Proliferasyon Primer Yanıt Protein 88
NBA	: Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA):
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NF-κB	: Nükleer Faktör KappaB
ng	: Nanogram
PAAG	: Posteroanterior Akciğer Grafisi
PGD	: Prostaglandin D
PİP-TAZ	: Piperasilin-Tazobaktam
PLD	: Fosfolipaz D
PLT	: Platelet
S-KG	: Sağlıklı Kontrol Grubu
SPHK	: Sfingokinaz
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TLR	: Toll-Like Reseptör
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TS	: Trombosit Süspansiyonu
VZV	: Varicella Zoster Virüs

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Çocukluk Çağında Lösemiye Yatkınlığa Neden Olan Faktörler	4
Tablo 2.2. Çocukluk Çağı ALL’de Sık Görülen Kromozomal Anomaliler.....	7
Tablo 2.3. Çocukluk Çağı ALL Hastalarında Prognostik Faktörler	8
Tablo 2.4. MASSC: Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği Sınıflaması.....	11
Tablo 2.5. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Bakteriler	15
Tablo 2.6. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Virüsler	16
Tablo 2.7. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Mantar Ve Parazitler	17
Tablo 2.8. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği 2010 Yılı Febril Nötropenili Olguya Yaklaşım Önerileri	18
Tablo 2.9. Ampirik Antibiyotik Tedavi Protokolleri	20
Tablo 2.10. Nötropenik Ateş Başlangıç Tedavisinde Glikopeptit Ekleme Endikasyonları.....	21
Tablo 2.11. Febril Nötropenik Hastalarda IDSA ve ECIL Kılavuz Önerileri	25
Tablo 2.12. ASCO’nun CSF Kullanma Önerileri	27
Tablo 4.1. Hastaların Örneklem Sırasında Buldukları Tedavi Evresi.....	38
Tablo 4.2. Kan Ürünü Kullanım Durumuna Göre Ateş, Nötropeni ve Yatış Süresi..	43
Tablo 4.3. Kültür Üremesine Göre Ateş, Nötropeni ve Yatış Durumu.....	45
Tablo 4.4. Tedavi Değişimine Göre Ateş, Nötropeni ve Yatış Durumu.....	47
Tablo 4.5. Hastaların Antibiyotik Takip Çizelgeleri.....	48
Tablo 4.6. Çalışma Grubu ve Kontrol Gruplarının Hemogram Parametreleri.....	53

Tablo 4.7. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması*	54
Tablo 4.8. Çalışma Grubu ve Kontrol Gruplarının Biyokimya Parametreleri.....	55
Tablo 4.9. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması*.....	56
Tablo 4.10. Çalışma ve Kontrol Gruplarında CRP, IL-33 ve ST2 Düzeyleri.....	58
Tablo 4.11. Çalışma ve Kontrol Gruplarının CRP, IL-33 ve ST2 Düzeylerinin Karşılaştırılması*.....	58
Tablo 4.12. Hastalarımızın IL-33 ve ST2 Düzeylerinin Klinik Verilere Göre Dağılımı.....	61
Tablo 4.13. Kan Kültürü (0. Gün) Üremesine Göre Değerlerin Dağılımı.....	62
Tablo 4.14. Port Kültüründeki (0. Gün) Üremeye Göre Değerlerin Dağılımı.....	63
Tablo 4.15. Kültürde Üremeye Göre Değerlerin Dağılımı.....	64
Tablo 4.16. Kan Ürünü Alma Durumlarına Göre IL-33 ve ST2 Değerlerinin Dağılımı.....	66
Tablo 4.17. Tedavi Değişikliğine Göre IL-33 ve ST2 Değerlerinin Dağılımı.....	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Febril Nötropeni Ampirik Tedavi Algoritması	20
Şekil 2.2. Başlangıç Tedavisi ile 3. Gün Ateşi Hala Devam Eden Hastaya Yaklaşım.....	21
Şekil 2.3. IL-33'ün Hücresel Kaynakları ve Hedefleri	28
Şekil 2.4. IL-33/ST2 Sinyal Yolağı.....	30
Şekil 4.1. Hastaların Ateş Dağılımı.....	40
Şekil 4.2. Hastaların Beş Günlük Ortalama Ateş ve MNS Değerlerinin Dağılım Grafığı.....	41
Şekil 4.3. Beş Günlük İzlemede CRP, IL-33 ve ST2 Değişimi.....	57
Şekil 4.4. Beş Günlük İzlemede IL-33, ST2 ve MNS Değişimleri	59

ÖZET

POLAT M.C. Kanserli febril nötropenik çocuklarda serum interlökin-33 ve ST2 düzeylerinin bakteriyel sepsis ile ilişkisi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Uzmanlık Tezi, Ankara 2018

Amaç: Febril nötropeni (FN) kanserli hastalarda acil ve çok yönlü yaklaşım gerektiren bir klinik tablodur. Tanı konduğunda hızlıca geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ancak nötropenik hastalarda ateş etkeni sadece bakteriyel enfeksiyonlar değildir. Febril nötropenide erken tanı ve gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmek amacıyla çeşitli enfeksiyon belirteçleri ile çok sayıda çalışma yapılmaktadır. İnterlökin-33 (IL-33) ve reseptörü olan ST2 yeni tanımlanan, enfeksiyon ve travma durumlarında serum seviyesi yükselen bir sitokindir. Bu çalışmada, çocukluk çağı lösemileri seyrinde gelişen FN’de IL33/ST2 düzeylerinin FN atağını belirleme ve gidişini değerlendirmede belirteç olarak kullanılabilirliğini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada kliniğimize FN ile başvuran ve antibiyotik tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesi, 1 ve 5. günlerdeki örnekler çalışılarak kan düzeylerinin FN’yi erken dönemde tahmin edebilirliği değerlendirilmiştir. Belirlenen süre içerisinde çalışmaya 1-18 yaş arasında FN atağı geçiren akut lenfoblastik lösemili (ÇG) 30 hasta, nötropenik olmayan akut lenfoblastik lösemili (ALL-KG) 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü (S-KG) dahil edildi. Çalışma grubundaki hastalardan tedavi başlamadan önce 1 ve 5.günlerde; kontrol gruplarından başvuru anında rutin kan tetkiklerine ek IL-33 ve ST2 için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Çalışma grubundaki (ÇG) hastaların ortalama IL-33 değeri tanı anında, 1 ve 5. günlerde sırasıyla 25.31 ± 21.33 ng/L, 30.55 ± 23.41 ng/L ve 31.43 ± 23.45 ng/L olarak saptandı. Beş günlük izlemde ortalama IL-33 değerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Kontrol gruplarında ise başvuru anında ölçülen ortalama IL-33 değeri ALL-KG’nda 39.02 ± 26.40 ng/L iken, S-KG’nda 26.43 ± 22.01 ng/L olarak bulundu. Her üç grup birbiri ile karşılaştırıldığında ALL-KG’da ortalama IL-33 değerinin anlamlı yüksek olduğu bulundu. Çalışma grubundaki hastaların

ortalama ST2 değeri tanı anında, 1 ve 5. günlerde sırasıyla 185.3±371.49 ng/ml, 165.75±347.2 ng/ml ve 47.8±133.6 ng/ml olarak bulundu. Beş günlük izlemde ortalama ST2 değerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Kontrol gruplarında ise başvuru anında ölçülen ortalama ST2 değerleri ALL-KG'nda 41.96±142.4 ng/ml iken S-KG'da 3.33±2.34 ng/ml olarak bulundu. Çalışma grubunda tanı anında diğer gruplarda başvuru anında ölçülen ortalama ST2 değerleri karşılaştırıldığında ÇG'nda anlamlı yüksek saptandı. Ancak ST2 düzeyleri ile ateş süresi, nötropeni süresi, yatış süresi ve kültürde üreme arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: FN hastalarında Il-33 düzeyi tanı ve prognoz göstergesi olarak değerli bulunmadı. ST2 düzeyi FN'li hastalarda belirgin yükselse de CRP'ye üstünlüğü ortaya konulamadı.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, febril nötropeni, İnterlökin-33, ST2

ABSTRACT

POLAT M.C. The relationship between serum interleukin-33 and ST2 levels with bacterial sepsis in children with febrile neutropenic cancer, Health Sciences University Ankara Children's Health and Diseases Hospital, Department of Hematology and Oncology Hematology, Ankara 2018

Aim: Febrile neutropenia (FN) requires an urgent and multifaceted approach in cancer patients. When the diagnosis is made, empirical antibiotic therapy should be started rapidly. However, in neutropenic patients, fever is not caused by bacterial infection. Interleukin-33 (IL-33) and its receptor, ST2, are newly defined cytokines with increased serum levels in infection and trauma. In this study, we aimed to determine the use of IL33 / ST2 levels in FN as a marker for evaluating FN attack and evaluating the course of childhood leukemia.

Method: Thirty patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who underwent FN between the ages of 1-18 were included in the study (study group) and 30 patients with non-neutropenic acute lymphoblastic leukemia (ALL- control group) and 30 healthy volunteers (healthy control group) were included in the study. Patients in the study group before treatment on the 1st and 5th days; Blood samples were collected from the control groups for additional IL-33 and ST2 for routine blood tests at admission.

Results: The mean IL-33 values of the patients in the study group were 25.31 ± 21.33 ng / L, 30.55 ± 23.41 ng / L, and 31.43 ± 23.45 ng / L, respectively, at the time of diagnosis on the 1 and 5 days. No significant change in mean IL-33 was observed during five days of follow-up. In the control groups, the mean IL-33 value measured at the time of admission was 39.02 ± 26.40 ng / L in the ALL- control group and 26.43 ± 22.01 ng / L in the healthy- control group. When all three groups were compared with each other, it was found that the mean IL-33 value was significantly higher in ALL-control group. The mean ST2 value of the patients in the study group was 185.3 ± 371.49 ng / ml, 165.75 ± 347.2 ng / ml and 47.8 ± 133.6 ng / ml at the time of diagnosis on the 1st and 5th days. At the 5-day follow-up, no

significant change in mean ST2 was observed. In the control groups, mean ST2 values measured at the time of presentation were 41.96 ± 142.4 ng / ml in the ALL-control group and 3.33 ± 2.34 ng / ml in healthy control group. When all three groups were compared with each other, it was found that the mean ST2 value was significantly higher in study group. However, there was no correlation between ST2 levels and duration of fever, duration of neutropenia, length of stay and culture.

Conclusion: Interleukin-33 level was not found to be valuable as a diagnostic and prognostic marker in FN patients. Although ST2 level was significantly increased in patients with FN, its superiority to CRP could not be demonstrated.

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia, febrile neutropenia, interleukin-33, ST2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), normal lenfoid hematopoezin özgün bir evresinde duraklama ve klonal çoğalma sonucu oluşur. Çocukluk çağıının en sık görülen hematolojik malign hastalığı olup tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu oluşturmaktadır [1,2]. Nötrofillerin sayısında azalma nedeniyle gelişen febril nötropeni (FN), bu hastalarda acil ve çok yönlü yaklaşım gerektiren bir klinik tablodur. Son yıllarda geliştirilen kılavuzlar sayesinde FN'ye bağlı morbidite ve mortalite oranları çok düşmüştür [3, 4]. Febril nötropeni hastalarında çoğu zaman enfeksiyon bulgularının silik olması, enfeksiyon dışı nedenlerin de ateşe yol açabilmesi ve ampirik tedaviye yanıtızsızlık gibi sorunlar, tanıya yardımcı güvenilir serolojik parametrelerin gerekliliğini arttırmaktadır. Son yıllarda akut faz proteinleri [C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), prokalsitonin], proinflatuar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , IL-8) ve solubl adezyon molekülleriyle (solubl E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1, intersellüler adezyon molekülü-1) FN ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur [5-7].

İnterlökin-33 (IL-33) IL-1 sitokin ailesinin bir üyesi olup hücre içi etkilerini reseptörü olan ST2 yoluyla sağlar. Endotel kaynaklı IL-33, T hücreleri, bazofiller, eozinofiller, mast hücreleri, lenfoid hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi çeşitli immün hücreleri hedefler. Bu sitokin enfeksiyon veya travma nedeniyle ortaya çıkabilir [8–11]. Kanser dışı nedenlerle sepsis geliştiren erişkin hastalarda IL-33 ve/veya solubl ST2 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir [12–14]. IL-33 ve ST2 düzeylerindeki değişimler erişkin kronik lenfoid lösemili olgularda ve akut miyeloid lösemili (AML) farelerde çalışılmış olmakla birlikte, ne çocukluk çağı lösemileri seyrinde, ne de bu hastalarda gelişen FN sırasında bu belirteçlerin düzeylerini araştıran bir çalışma yoktur [14, 15].

Bu çalışmada, çocukluk çağı lösemileri seyrinde gelişen FN'de IL33/ST2 düzeylerinin FN atağını belirleme ve gidişini değerlendirmede belirteç olarak kullanılabilirliğini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

Lösemi, hematopoetik kök hücredeki genetik bozukluklar nedeniyle normal hematopoezin belli bir evresinde duraklama ve anormal hücrelerin klonal çoğalması sonucu gelişen bir hastalıktır. Blast adı verilen bu hücrelerde hem çoğalma kapasiteleri artmış, hem de spontan apoptoz azalmıştır. Sonuçta kontrolsüz şekilde çoğalan bu hücrelerin kemik iliği ve diğer dokuları istila etmesi ve periferik kanda birikmesiyle hastalığın semptom ve bulguları oluşur [16].

Lösemiler, 15 yaş altındaki çocuklarda görülen malignitelerin yaklaşık %31'ini oluşturur. ABD'de 15 yaş altında yıllık insidans 4-5/100.000 olgudur [16]. Türkiye'de 2002 -2008 yılları arasında yapılan, 60'ın üzerinde merkezin katılımıyla tüm pediatrik kanser kayıtları bir veri tabanında toplayan bir çalışmada çocukluk çağı kanser olgularının %31,7'inin lösemi olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada lösemi alt grupları sıklık açısından sınıflandırıldığında; tüm çocukluk çağı lösemilerinin %79,8'ini ALL olgularının oluşturduğu bildirilmiştir [17].

Yaş gözetmeksizin tüm lösemi hastaları değerlendirildiğinde ALL ve akut miyeloid lösemi (AML) insidansının hemen hemen eşit olduğu gözlenirse de, ALL çocukluk döneminde, AML ise erişkin dönemde daha siktir. Gelişmiş ülkelerde ALL en sık 2-5 yaş arasında görülür [18]. Pubertal dönemde daha belirgin olmakla birlikte, erkeklerde daha yüksek insidansla görülmektedir [19].

Akut lenfoblastik lösemnin etiyojisi tam belli değildir, ancak yatkınlığı artıran bir takım faktör ve hastalıklar mevcuttur (Tablo 2) [16,19,20]. In utero ve çocukluk çağında radyasyona maruz kalma ALL insidansını artırırken, benzen gibi kimyasal maddeler, alkalizan ajanlar daha çok AML riskini artırmaktadır. İlk yaş içinde ALL gelişen bir çocuğun tek yumurta ikizinde ALL gelişme riski %70'den fazladır [16].

Tablo 2.1. Çocukluk Çağında Lösemiye Yatkınlığa Neden Olan Faktörler

<p>Genetik Faktörler</p> <ul style="list-style-type: none">• Down sendromu• Fanconi anemisi• Diamond-Blackfan sendromu• Shwachman-Diamond sendromu• Nörofibromatozis• Bloom sendromu• Poland sendromu• Konjenital agamaglobulinemi• Ağır kombine immün yetmezlik• Paroksizmal nokturnal hemoglobüri• Ataksi telenjektazi• Kostmann hastalığı• Li-Fraumeni sendromu (p53 mutasyonu)
<p>Çevresel Faktörler</p> <ul style="list-style-type: none">• İyonize radyasyon• İlaçlar (alkilleyici ajanlar, epipodofilotoksin, nitrözüre, radyoterapi)• Kimyasal maddeler (benzen, pestisitler)• Enfeksiyonlar (EBV, HTLV, HIV)

Akut lenfoblastik lösemi, tek bir mutasyondan değil, ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan, sonsuz çoğalma yeteneği olan ancak olgunlaşamayan blastik hücrelerin anormal çoğalması ile gelişir. Lenfositlerin düzenli ve programlı gelişimi sırasında ortaya çıkan onkogen veya tümör baskılayıcı genlerdeki somatik mutasyonlar, ALL'deki anormal klonal proliferasyona ve olgunlaşmada duraklamaya neden olabilmektedir [22]. Bazı özel genleri aktive eden kromozomal translokasyonlar lösemilerin, özellikle de ALL'nin tanımlayıcı bir özelliğidir (Tablo 2) [19, 23].

Akut lenfoblastik lösemnin klinik bulguları lenfoblast infiltrasyonunun neden olduğu kemik iliği yetersizliğinin derecesi ve ekstramedüller organ infiltrasyonu ile

belirlenmektedir. Bu çocukların üçte ikisinde bulgular tanıdan önce bir aydan daha az sürede izlenir, ancak birkaç aylık (1-9 ay) bir öykü de alınabilir. İlk semptomlar genellikle özgün olmayıp letarji, geçmeyen bitkinlik, kemik ağrısı veya iştah kaybıdır. Anemi, kanama ve enfeksiyonlar gibi daha özgün semptomlar lenfoblastların kemik iliği infiltrasyonu sonucunda gelişir. Organ infiltrasyonu nedeni ile lenfadenopati, hepatosplenomegali, testislerde büyüme, solunum sıkıntısı ve santral sinir sistemi bulguları gelişebilir [1, 16, 19].

Akut lenfoblastik lösemide laboratuvar bulguları incelendiğinde hemogloblin değerleri sıklıkla düşük ve normokrom normositer bir anemi mevcuttur. Retikülosit sayısı düşüktür [24]. Aneminin ağırlığı tanı öncesinde lösemi süresinin uzunluğuna işaret edebilir. Beyaz küre sayısı düşük, normal veya yüksek olabilir. Hastaların %95'inde trombositopeni vardır. Periferik kan yaymasında blastlar görülebilir, ancak özellikle lökopenik hastalarda periferik kan yaymasında blast izlenemeyebilir [1, 16, 20]. Bu hastalarda elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, laktat dehidrogenaz ve ürik asit düzeyleri değerlendirilmelidir. Lösemik hücre yükü fazla olan hastalarda sık görülen yüksek ürik asit seviyeleri, lenfoblastların parçalaması ile ortaya çıkan pürinlerden kaynaklanır. Hiperüriseminin en önemli komplikasyonu olan tümör lizis sendromunda ürik asit nefropatisi ve ardından gelen böbrek yetmezliği izlenebilir [1].

Kemik iliği yetmezliğine ait bulgular ve periferik kan bulgularıyla lösemi tanısı düşünüldükten sonra hastalığın tanısını doğrulamak ve tipini belirlemek amacıyla kemik iliği aspirasyonu incelenmelidir. Akut lenfoblastik lösemi tanısı için kemik iliğindeki blast sayısı %25'in üzerinde olmalıdır. Sınıflama blastların morfolojisi, sitokimyasal boyalar, immün fenotiplendirme, sitogenetik, moleküler genetik çalışmalar ve tedavi yanıtına göre yapılabilir [1].

Morfolojik değerlendirmede Fransız-Amerikan-İngiliz (French-American-British; FAB) sınıflaması kullanılır [25]. Bu sınıflamaya göre ALL 3 sınıfa ayrılır:

- FAB L1: Hücrelerin büyüklüğü homojen ve küçüktür, sitoplazmaları hafif bazofilik ve dardır. Çekirdek sınırları düzenlidir. Çekirdekçik yoktur veya belirsizdir. Çocuklarda en sık (%85-90) ALL tipidir.

- FAB L2: Hücrelerin çoğu büyüktür ve boyutları değişkendir. Çekirdek girintili veya çentiklidir, çekirdekçik izlenebilir ve sitoplazma geniştir. Daha az sıklıkta (%15) rastlanır. Morfolojik olarak AML-M0/M1 ile karışabilir.
- FAB L3: Hücreler büyük ve boyutları değişkendir. Sitoplazma koyu bazofilik ve belirgin vakuoller içerir [26]. %1-2 oranında izlenir, %98'i olgun B hücreli lösemi ile karakterizedir [1].

Lenfoid hücrelerde olgunlaşma sırasında seriye ve olgunlaşmaya özgü antijenler blastların yüzeyinde ve stoplazmasında ifade edilir. Hücre akım-ölçerlerle bu antijenler değerlendirilerek immunfenotipik sınıflama yapılabilir [22, 27]. Bu sınıflamaya göre ALL 2 büyük sınıfa ayrılır:

1.B hücreli ALL

- a) Pro-B (erken pre-B) ALL: Tüm hastalarda lösemik hücreler CD19 ve HLA-DR ifade ederler. CD22 ve CD79a gibi B-öncül antijenler de daha az sıklıkta olmakla birlikte pozitiftir. CD10 pozitif ancak sitoplazmik-Ig negatiftir. Common-ALL olarak da isimlendirilir. t(4;11)(q21;q23), t(11;19)(q23;q13.3), t(12;21)(p13;q22) ve t(9;22)(q34;q11) gibi genetik anomaliler bu grupta saptanabilir.
- b) Pre-B ALL: CD10, CD19, CD22, CD79a ve sitoplazmik-Ig pozitif hücrelerdir. %25'inde t(1;19) pozitif bulunur.
- c) Geç pre-B ALL: CD10, CD19, CD22, CD79a, sitoplazmik ve yüzey IgM pozitiftir.
- d) Matür B ALL: Burkitt lösemi olarak da adlandırılan bu tip çocukluk çağı ALL'de %1-2 oranında izlenir. Daha çok IgM olmak üzere yüzey Ig'leri pozitif bulunur. CD19, CD20 ve HLA-DR pozitiftir. L3 morfolojisi ile karakterizedir. t(8;14), t(2;8) veya t(8;22) pozitif saptanır.

2.T-hücreli ALL: %10-15 oranında izlenir. Tüm T hücreli ALL'ler CD7 ve yüzeyel ve/veya sitoplazmik CD3 ifade ederler. Ergenlerde, yüksek

lökosit sayısı ile başvuran hastalarda, ekstramedüller tutulumu özellikle mediastinal tutulumu olanlarda daha sık saptanır. 2008 yılında yapılan yeni sınıflandırmaya göre kendi içerisinde Pro-T, Pre-T, Kortikal-T ve Medüller-T hücreli olarak 4 gruba ayrılmıştır. [27].

Akut lenfoblastik lösemide sitogenetik anomaliler büyük prognostik önem taşımaktadır. Kromozomların sayısında ya da yapısında (translokasyonlar, delesyonlar, nokta mutasyonlar vb) değişiklikler izlenebilir. Sayısal olarak öploide [n=23(monoploid/poliploid)], hipodiploid (n<45), hiperdiploid (n>45) olabilir. Bazı kromozomal anomaliler Tablo 2’de gösterilmiştir [1, 16, 19].

Tablo 2.2. Çocukluk Çağı ALL’de Sık Görülen Kromozomal Anomaliler

Kromozomal anomaliler	İnsidans	İmmünofenotip	Prognoz
Yapısal anomaliler			
Trizomi 4,10,17	%25	B-öncül hücreli	İyi
t(12;21) TEL-AML1=ETV6-RUNX1	%20-25	B-öncül hücreli	İyi
t(1;19) E2A-PBX1	%5-6	B-öncül hücreli	Orta
t(9;22) BCR-ABL (Ph+ ALL)	%3	B-öncül hücreli	Kötü
t(8;14), t(8;22), t(2;8) MYC	%1-2	Olgun B hücreli	Kötü
11q23 MLL gen rearanjmanları t(4;11), t(11;19) vb	%8	Pro B- öncül hücreli	Kötü
T(5;14) HOX11L2-TLX3	%1	T- hücreli	Kötü
Sayısal anomaliler			
Hiperdiploidi (>45 kromozom)	%20-25	B-öncül hücreli	İyi
Hipodiploidi (<45 kromozom)	%1	B-öncül hücreli	Kötü
Haploidiye yakın (23-29 kromozom)	%1	B-öncül hücreli	Kötü

Tanı sonrasında akciğer grafisi, elektrokardiografi, ekokardiografi, batın USG, testis USG, kemik grafileri ve beyin MRI değerlendirilmelidir [20]. Özellikle santral sinir sistemi (SSS) ve testislerde tutulum olup olmadığının değerlendirilmesi şarttır. Santral sinir sistemi tutulumunu değerlendirmek amacıyla tanı sırasında

mutlaka beyin omurilik sıvısı (BOS) değerlendirilmez. Beyin-omurilik sıvısındaki blast sayısına göre SSS tutulumu CNS1, CNS2 ve CNS3 olarak sınıflandırılır [20]. Ayrıca kranial sinir tutulumları da SSS tutulumu olarak değerlendirilir:

CNS1: BOS'ta blast yok.

CNS2: BOS'ta blast $<5 \text{ BK/mm}^3$, sitosantrifüj yaymasında blast var.

CNS3: BOS'ta blast $>5 \text{ BK/mm}^3$, sitosantrifüj yaymasında blast var.

Tanıda şüphe varsa BOS'taki hücreler terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT) ile boyanabilir. [20]. Travmatik lomber ponksiyon MSS relaps riskinde artışla ilişkili olduğu için ilk lomber ponksiyon deneyimli bir kişi tarafından yapılmalıdır [16].

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında prognostik faktörlerin değerlendirilmesi, risk gruplarının belirlenerek bunlara uygun nitelikte ve yoğunlukta tedavi yaklaşımlarının seçilmesi açısından önem taşır. Amaç her risk grubu için mümkün olan en az toksik tedaviyi vererek daha yoğun tedavileri yüksek risk grupları için kullanmaktır. Çocukluk çağı ALL hastalarında prognostik faktörler Tablo 3'te gösterilmiştir. Tanı anındaki lökosit sayısı ve yaş, remisyon ve sağkalım süresi açısından kabul gören evrensel prognostik faktörlerdir [20].

Tablo 2.2. Çocukluk Çağı ALL Hastalarında Prognostik Faktörler

	İyi prognoz	Kötü prognoz
Yaş	1–10 yaş	<1 yaş, ≥ 10 yaş
Cinsiyet	Kız	Erkek
Beyaz küre	$<50.000/\mu\text{L}$	$\geq 50.000/\mu\text{L}$
DNA indeksi	$>1,16$	$\leq 0,81$
Trizomi 4,10, 17	Var	Yok / MLL rearrangement +
İndüksiyon tedavisi sonunda kemik iliğinde $<5\%$ blast	Evet	Hayır
Sitogenetik	t(12;21) / ETV6-RUNX1	t(9;22) t(4;11) t(1;19)
İmmünofenotip	B-öncül	T hücreli, olgun B
Santral sinir sistemi tutulumu	Yok	Var
Minimal rezidüel hastalık	Yok	Var

Akut lenfoblastik lösemi tedavisiz ölümcül bir hastalıktır. Genel sağkalım 1960 yılında %3, 1970 yılında %34 iken, 1990'lı yıllardan itibaren risk gruplarına göre uygulanan sitotoksik kemoterapi ile olguların %95'inde indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon sağlanmış ve beş yıllık sağ kalım %80'i aşmıştır. Risk grupları ve submikroskopik düzeyde blast sayısını gösteren minimal rezidüel hastalık (MRD) taraması yapılarak uygulanan protokoller sonucunda beş yıllık sağkalım günümüzde %90'a ulaşmıştır. Tanı anında hastanın yaşı, tanıda beyaz küre sayısı, tedaviye yanıt zamanı, sitogenetik ve moleküler anomaliler, MRD varlığı risk grubunu etkiler ve tedavi yoğunluğunu belirler [1, 28, 29].

Akut lenfoblastik lösemide ulusal veya uluslararası uygulanan farklı kemoterapi protokolleri vardır. Tüm protokollerde ilk aşamada hedef hastada tam remisyonu sağlamaktır [1]. Kısa süreli yoğun kemoterapi ile tedavi edilen matür B hücreli ALL hastaları hariç, ALL tedavisi tipik olarak remisyon indüksiyonu fazı, konsolidasyon fazı ve rezidüel hastalığı yok etmek için idame tedaviden oluşur. Ayrıca tedavi SSS'de sekestre olmuş lösemik hücrelere bağlı gelişebilecek relapsı önlemek için klinik seyrin erken aşamalarında SSS'ne de etki edecek şekilde düzenlenmiştir. [30–32].

Allojenik kemik iliği nakli genellikle ilk indüksiyon tedavisine iyi cevap vermeyen veya relapstan sonra remisyon sağlanan hastalara uygulanır. Çocukluk çağı lösemilerinde, otolog kemik iliği nakli etkin olmadığından yapılmamaktadır [33, 34].

Tedavideki tüm ilerlemelere karşın ALL'li çocuk ve ergenlerin yaklaşık %20'sinde hastalık seyrinde relaps gelişmektedir. Ekstramedüller organlarda, özellikle de SSS ve testiste tutulum saptanması ekstramedüller relapsı düşündürür. Bazen kemik iliği ve ekstramedüller relaps birlikte ortaya çıkabilir. Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) grubuna göre ilk tanı anından itibaren 18 ay içinde gelişen kemik iliği relapsı çok erken relaps, tedavi tamamlanmasından itibaren ilk 6 ay içinde gelişen relaps erken relaps, tedavi bitiminden itibaren 6 ay geçtikten sonra gelişen relapslar geç relapstır. St Jude Çocuk Araştırma Hastanesi sınıflamasına göre ise erken nüks tedavi bitiminden itibaren ilk 6 ayda gelişen relaps iken, geç relaps tedavi bitiminden itibaren 6. aydan sonra gelişen relapstır [35, 36]. İzole SSS relapsı

ALL nedeni ile tedavi edilmiş olguların %3-8 kadarında gelişebilmektedir. Risk faktörleri arasında T-hücre fenotipi, hiperlökositoz, yüksek risk sitogenetik anomaliler, ilk tanıda SSS'de blast varlığı (özellikle CNS3 tutulumu, travmatik lomber ponksiyon ve sistemik tedavinin tipi ve etkinliği yer almaktadır [22]. Etkin sistemik kemoterapi ile testis relapsı insidansı %2-5'e kadar düşmüştür. [35, 37].

2.2. Febril Nötropeni

2.2.1. Febril Nötropeni Tanımı

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2002 kılavuzunda FN'yi mutlak nötrofil sayısı (MNS) $<500/mm^3$ olan hastada, açıkça etkili çevresel faktörler olmaksızın oral yoldan ölçülen vücut sıcaklığının, tek ölçümle $38.3^{\circ}C$ ve üzerinde saptanması veya en az 1 saat süreyle $38.0^{\circ}C$ ve üzerinde seyretmesi olarak tanımlanmıştır [38]. 2004 yılında ülkemizde yayınlanan pediatrik febril nötropeni kılavuzuna göre ise nötropeni; MNS $<500/mm^3$ olması ya da $1000/mm^3$ veya daha az iken 24-48 saat içinde $500/mm^3$ 'ün altına inmesinin beklendiği durum olarak tanımlanır. Febril nötropeni ise nötropenik bir hastada ülkemizde en sık aksiller yoldan ve kulak zarından yapılan ölçümde ateşin bir kez $38.0^{\circ}C$ veya üzerinde saptanması ya da en az bir saat süreyle $37.5^{\circ}C$ ve üzerinde seyretmesi olarak tanımlanmıştır [39].

Nötropeni ve enfeksiyon ilişkisinin tanımlanmasından bu yana geliştirilen kılavuzlar sayesinde 1960'larda %90, 1970'lerin başında %60-70 olan ölüm oranları %5in altına düşmüştür [3]. Ölüm oranlarındaki düşme, erken tanı, bakım koşullarının iyileşmesi, destek tedavilerdeki gelişmeler, güçlü antibiyotik ve antifungal ajanların kullanılmaya başlanması ile açıklanmaktadır [40].

2.2.2. Risk Grupları

Febril nötropenik hastalar, gelişebilecek komplikasyonlar açısından farklı riskler altındadırlar. Bu nedenle hastaların risk sınıflarına göre ayrılarak en uygun tedavinin

seçilmesi öngörülmüştür. Literatürde farklı grupların yapmış olduğu çalışmalara göre değişik risk sınıfları belirlenmiştir. İlk oluşturulan ve 16 yaş ve üzerinde kullanılan MASCC (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer) kriterleridir [41].

Tablo 2.3. MASCC: Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği Sınıflaması

-Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı*	
Asemptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
-Hipotansiyon olmaması (sistolik KB>90 mmHg)	5
-KOAHA olmaması	4
-Solid tümör varlığı veya hematolojik hastalık varlığında fungal enfeksiyon olmaması	4
-İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
-Ateş başlangıcında hastane dışında olması	3
-Yaş<60	2

MASCC skorlamasında en yüksek puan 26 olup, 21 ve üzeri puan alanlar düşük riskli hastalar olarak değerlendirilir [42, 43]. Bu skorlamanın pozitif prediktif değeri %91, negatif prediktif değeri %36; duyarlılığı %71 özgüllüğü %68'dir [41]. Erişkinler için hazırlanan bu kriterler daha sonra “Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)” ve “Ulusal Kapsamlı Kansere Ağ (NCCN)” kılavuzları ile revize edilmiştir.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)' nin 2010 yılında nötropenik olgularda antimikrobiyal kullanımıyla ilgili yayınladığı bildiri ise yüksek riskli hastalar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır [43, 44].

1. Ağır nötropeni (MNS<100/mm³)

2.Karaciğer (aminotransferazlar normalden en az 5 kat yüksek) veya böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30ml/dk) bulguları

3.Eşlik eden diğer tıbbi sorunlar (hemodinamik instabilite, yeni başlangıçlı nörolojik bulgu veya mental durum değişikliği, yutma güçlüğü veya diyareye neden olan oral ya da gastrointestinal sistemde mukozit, kateter enfeksiyonu, akciğerde yeni infiltrasyon, hipoksemi veya altta yatan kronik hastalık varlığı)

4.Primer tanının AML olması

5.Önceden kemoterapi almış olması

6.Relaps veya ikincil tümörler

7.Solid tümörlerde kemik iliği tutulumu

8.C-reaktif protein düzeyi >90mg/L

9.Trombosit sayısı < 20.000/mm³

IDSa sınıflamasına göre düşük risk grubu olarak 7 gün içinde nütropenisinin düzelmesi beklenen, ek tıbbi sorunu olmayan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal sınırlarda olan ve solid tümörlü olgular tanımlanmıştır [43]. Bir başka kılavuzda [Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı (NCCN)] ise düşük risk kriterleri şöyle tanımlanmıştır [42]:

1. Yüksek risk faktörlerinin yokluğu ve aşağıdakilerden çoğunun varlığı
2. Ateş gelişiminde hastanın ayakta olması
3. Nütropenisinin 7 günden az olması
4. Komorbidite yokluğu
5. Performans konumunun iyi olması
6. Hepatik ve renal fonksiyonun iyi olması veya MASCC skorunun>21 olması olarak tanımlanır

2.2.3. Febril Nütropenik Hastalarda Enfeksiyon Kategorileri

Febril nütropenik hastalarda ataklar, başlangıç ve izlem sırasında 3 grupta değerlendirilmektedir [42, 43].

1. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon (KTE): Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak etken patojenin gösterilemediği enfeksiyonlar bu grupta yer alır. Pnömoni ve perianal enfeksiyonlar bu gruptaki hastalıklara örneklerdir.
2. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon (MOTE): Klinik odak olmamasına rağmen kan kültüründe üremenin saptandığı veya kan kültüründe üreme olan veya olmayan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlenebildiği enfeksiyonlar bu grup içindedir.
3. Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA): Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar bulgusu olmamasına rağmen izole ateşin olduğu klinik tablo NBA olarak adlandırılır.

Bakteriyemi insidansı dışında, kanıtlanmış enfeksiyonlarla ilgili epidemiyolojik veri nadirdir. Paul Ehrlich Cemiyeti (PEG Study I) Hematoloji Çalışma Grubu'nun 1573 hastayla yaptığı çalışmada FN'nin kabaca yarısının (%50,9) NBA grubunda olduğu belirlenmiştir. Kanıtlanmış enfeksiyonlar (%49,1) ise %17,1 oranında alt solunum yolu enfeksiyonu, %14,1 oranında bakteriyemi/fungemi, %12,6 oranında diğer klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar ve %5,3'ünün ise klinik ve mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş enfeksiyonlar olduğunu bulunmuştur [45].

2.2.4. Etiyoloji

En iyi laboratuvar koşullarında bile FN'li olguların %60-70'inde etken mikroorganizma gösterilememektedir [46]. Saptanabilen mikroorganizmaların %80'ini gastrointestinal sistem florasından kaynaklı gram negatif aerob basiller ve kandidalar oluşturmaktadır [1]. Erken dönemde FN etkenleri sıklıkla bakterilerdir [42]. Zaman içinde enfeksiyon etkeni olarak gösterilen bakteriyel patojenlerin predominant kategorileri değişkenlik göstermiş, 1950-60 yılları arasında *Stafilococcus aureus* (*S.aureus*) başlıca etken iken 1960'lı yılların sonunda gram negatif bakteriyel ajanlar (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* ve *pseudomonas spp.*) daha sık saptanmıştır. 1970'li yıllarda %60-70 oranında gram negatif etkenler hakimken, 1990'lı yıllarda gram pozitif bakteriler tekrar ön plana çıkmıştır [47,48].

Gram pozitif bakterilerin yeniden görülmesinin nedenleri arasında; yoğun kemoterapi (özellikle yüksek doz sitozin, arabinosid ve metotreksat) ve radyoterapinin gastrointestinal mukoza bariyerini bozarak ciddi mukozite neden olması, ağır ve uzun süreli nötropeni, intravenöz kateterlerin uzun süre kullanılması, H2 reseptör antagonistlerin kullanımı ve trimetoprim-sülfometaksazol veya kinolon profilaksisinin yaygın kullanımı sayılabilir [48]. Günümüzde başlıca etkenler gram pozitif bakterilerden; *koagülaz negatif stafilokoklar*, *S.aureus*, *viridan streptokoklar* ve *enterokoklar* iken; gram negatif olarak ise *Escherichia coli (E.coli)*, *Klebsiella spp.*, *enterobakter spp.* ve *Pseudomonas aureginosa*dır [49]

Tablo 2.4. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Bakteriler [50]

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

Viral etkenlere bağlı FN genelde az olmakla birlikte [51] *Herpes simpleks (HSV)* primer ya da reaktivasyonu en sık görülen viral enfeksiyondur [52]. Lezyonlar oral ülserasyon ve/veya gingivit şeklindedir. Ciddi mukozit sonucu invazyon ösefagusa kadar ilerleyebilir [49] Vücutta latent olarak bulunan *Varicella zoster virüs (VZV)* ve *Sitomegalovirus (CMV)* kemoterapi alanlarda ve transplantasyonlu olgularda başta akciğerler olmak üzere çoklu organ tutulumu ile giden ağır enfeksiyonlara neden olmaktadır [53].

Tablo 2.5. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Virüsler [50]

DNA virüsleri	Herpes simplex Varicella zoster Sitomegalovirus Epstein Barr virus Adenovirus Papovavirus Hepatit B
RNA virüsleri	Influenza Parainfluenza Enteroviruslar Kızamık Hepatit A Respiratuar sinsityal virüs

Fungal enfeksiyonlar, kanserli çocuklarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Nötropenik olgularda uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastanede yatış, kortikosteroid kullanımı ve kateter varlığı fungal enfeksiyonların gelişiminde risk faktörüdür. Fungal enfeksiyon etkeni yaklaşık %60 *Candida spp*, %30 *Aspergillus spp* olarak bildirilmiştir. Kandidiyal enfeksiyonların çoğunu *Candida albicans (C.albicans)*, invaziv aspergillus enfeksiyonlarının çoğunu ise *Aspergillus flavus* oluşturur [54, 55].

Pneumocystis carinii çocuk lösemili olgular başta olmak üzere immünesupresif tedavi alanlarda sıklıkla interstisyel pnömoniye yol açarak hayatı tehdit edebilir. Riskli olgularda 150 mg/m² veya 5 mg/kg/gün trimetoprim-sülfometaksazol (TPM-SMX) profilaksisi başlanmasının enfeksiyondan önemli ölçüde koruduğu görülmüş ve bu uygulama rutin tedavi protokollerine girmiştir [56, 57].

Tablo 2.6. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Mantar Ve Parazitler [50]

Mantarlar	<i>C.albicans, C.krusei, C.tropicalis,</i> <i>C.glabrata, C.parapsilosis</i> <i>A.fumigatus, A. Flavus</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Alternaria fusarium</i> <i>Pseudoallescheria boydi</i>
Parazitler	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>

2.2.5. Klinik

Nötropenik hastalarda enfeksiyon bulguları silik olabilir. Bunun nedeni immün cevapta rol alacak ya da dokuda enflamasyon oluşturmaya yetecek kadar nötrofil olmamasıdır. Bu nedenle nötropenik hastalar ayrıntılı bir anamnez ile sorgulanmalı ve cilt, ağız, müköz membranlar, sinüsler, perianal bölge, santral ve venöz kateter sahalarını içeren dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Buna rağmen enfeksiyon odağı net olarak belirlenemeyebilir [58,59]. Febril nötropeni ile başvuran olgularda yapılması gereken öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri için IDSA önerileri Tablo 8’de tanımlanmıştır [43].

Tablo 2.7. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği 2010 Yılı Febril Nötropenili Olguya Yaklaşım Önerileri [43]

<p>1.Öyküde dikkat edilmesi gerekenler</p> <ul style="list-style-type: none">· Yeni enfeksiyon odağı· Antimikrobiyal profilaksi kullanımı· Enfeksiyona maruziyet· Daha önce kanıtlanmış enfeksiyon etkeni· Enfeksiyon dışında ateş yüksekliğine neden olabilecek nedenler· Altta yatan kronik hastalık öyküsü (DM, geçirilmiş cerrahi)· Santral venöz kateter, port kateter· Önceki kemoterapi, kemoterapide kullanılan ajanlar, kemoterapinin evresi
<p>2. Fizik muayene</p> <ul style="list-style-type: none">· Cilt (özellikle katlantı yerleri, tırnak yatakları, kateter giriş yeri ve tüneli, varsa kemik iliği ve lomber ponksiyon girişim yerleri)· Sinüsler· Orofarinks· Akciğer, karın bölgesi· Perine bölgesi, perianal ve labial bölgede mukozit
<p>3. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme</p> <ul style="list-style-type: none">· Tam kan sayımı· Elektrolitler, üre, kreatinin· Transaminazlar, total bilirubin· Kan kültürleri (kateter, perifer)· Enfeksiyon şüphesi olan bölgelere görüntüleme

Febril nötropeni düşünülen her olgudan varsa kateterin her lümeninden ve periferden kan kültürleri alınmalıdır. Kateterden alınan kanda 3 kat fazla mikroorganizma üremesi veya otomatik sistemde kateterden alınan kanda periferik kandan 2 saat önce üreme saptanması kateter enfeksiyonu tanısı koydurur [60, 61]. Kan kültürü ile birlikte bulgusu olan çocuklarda idrar kültürü de alınmalıdır. İdrar kültürü ateş odağı bulunamayan çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu tanısı için yararlı olmakla birlikte küçük çocuklarda idrar alımındaki zorluklar nedeniyle yanlış

pozitifliklere ve tedavide gecikmeye neden olabilmektedir. Bu nedenle çocuklarda rutinde idrar kültürünün alınması tartışmalıdır [60]. Akciğer grafisi ise pnömoni sıklığı asemptomatik olgularda %5 ve altında bildirildiğinden rutinde akciğer grafisi çekilmesi önerilmemekte, solunum sistemi şikayeti varlığında önerilmektedir. Akciğer enfeksiyonu olsa bile nütropenik olgularda yeterli immün yanıt oluşmadığından akciğer filminde infiltrasyonlar tam olarak görülemeyebilir [60]. Pnömoni tanısında endikasyona göre bronkoalveolar lavaj ve balgam kültürü yapılabilir. *Pnömosistis carini* pnömonisi tanısında elde edilen materyelde Gomori methenamine silver nitrate ya da toluidin boyasıyla kist ya da trofozoitlerin gösterilmesi gerekmektedir [62, 63]. Uzamış febril nütropenili olgularda mantar enfeksiyonlarına yönelik sinüs ve toraks bilgisayarlı tomografileri(BT) çekilebilir. Ayrıca galaktomannan testi *Aspergillus* türleri ve *penisillium* türlerinde tarama amaçlı kullanılabilir [57, 64]. Viral enfeksiyonlar serolojik ya da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleriyle tanımlanabilmektedir [64].

Gastrointestinal sistem bulguları olan hastalarda ultrasonografi ve gerekli hallerde BT ile değerlendirme yapılabilir. Febril nütropeni atağı 5 günden uzun sürmüş ve hiçbir odak gösterilememiş hastalarda toraks ve batin BT çekilebilir. İshalli olgulardan *Clostridium difficile* için örnek, gaita kültürü ve gaita viral hücre kültürü gönderilebilir [60].

Bilinç değişikliği olan ve meninks irritasyon bulguları olan olgulara lomber ponksiyon yapılmalıdır. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları nütropenik hastalarda sık değildir ancak şüphelenildiği hallerde detaylı inceleme gerektirir. Beyin omurilik sıvısı direkt incelemesi ve kültürü yanı sıra moleküler tanı yöntemleri ve BOS'ta antijen taraması da tanıya yardımcı olabilir [60].

2.2.6. Tedavi

Tüm FN'li çocuklarda hızlı ve detaylı fizik muayene yapıp, kan, idrar ve şüpheli tüm odakların kültürü alındıktan sonra acilen hastaneye yatırılarak intravenöz yoldan ampirik antibiyotik tedavisine başlanması önerilmektedir [49]. Düşük riskli olarak tanımlanan olgularda enfeksiyonların tedavisi ayaktan veya hastanede başlatılıp devamı ayaktan verilebilir. Oral tedavide florokinolon, florokinolon ve

amoxisilin- klavunat kombinasyonu, sefiksim kullanılabilir [60]. Düşük ve orta riskli hastalarda monoterapinin yeterli olabileceği kabul edilmekle birlikte, kemik iliği nakli yapılmış, şiddetli mukoziti olan, streptokokus viridans ile bakteriyemi gelişme riski olan hastalarda monoterapi tedavisi dikkatli kullanılmalıdır [65]. Monoterapide kullanılan ilaçların etki spektrumunun genellikle koagülaz negatif stafilokok, metisilin dirençli stafilokok, vankomisin dirençli enterokok, bazı penisiline dirençli streptokok suşları ve viridans streptokokları içermemesi dezavantajdır [43].

Tablo 2.8. Ampirik Antibiyotik Tedavi Protokolleri [43, 66]

IDSA (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği) [43]	NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) [66]
<p>Monoterapi</p> <ul style="list-style-type: none"> - İmipenem/cilastatin - Meropenem - Sefepim - Seftazidim 	<p>Monoterapi</p> <ul style="list-style-type: none"> - İmipenem/cilastatin - Meropenem - Piperasilin/Tazobaktam - Sefepim - Seftazidim
<p>Kombinasyon tedavisi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aminoglikozid + antipsodomanal penisilin - Aminoglikozid + sefepim, seftazidim veya karbapenem <p>Vankomisin (seçilmiş hastalarda)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vankomisin +aminoglikozid olsun veya olmasın sefepim, seftazidim veya karbapenem 	<p>Kombinasyon tedavisi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aminoglikozid + beta laktamaz inhibitörü olsun veya olmasın bir antipsodomanal penisilin - Aminoglikozid + sefepim veya seftazidim - Siprofloksasin + antipsodomanal penisilin <p>Vankomisin (seçilmiş hastalarda)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monoterapi veya kombinasyon tedavisi

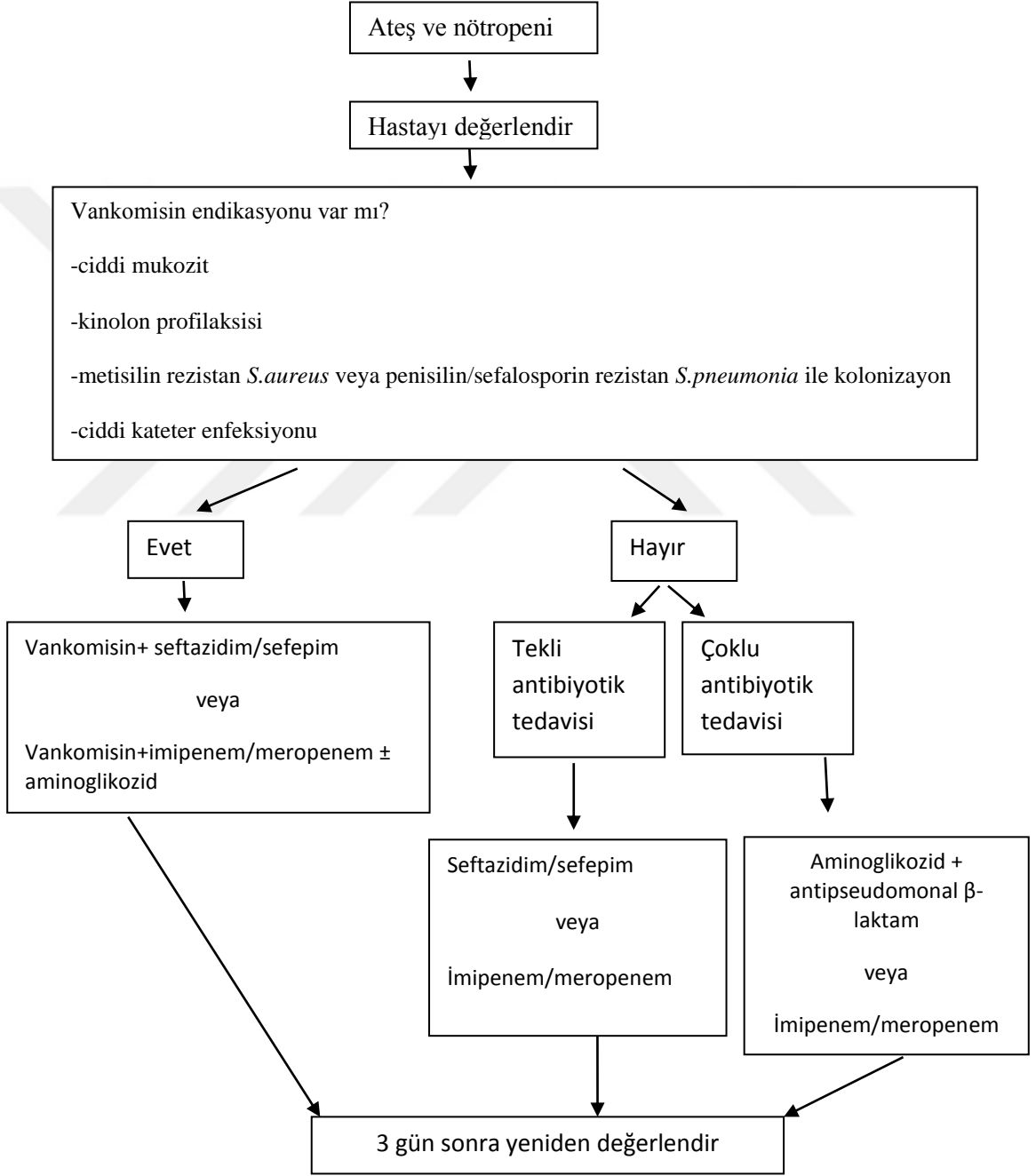
Yüksek riskli olarak tanımlanan olgular ilk değerlendirme sonrası en kısa zamanda hastaneye yatırılmalı ve uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (Şekil 2.1). Ampirik tedavide bakterisidal özellikle *P.aeruginosa*'ya karşı etkili bir antibiyotik seçilmelidir. Febril nötropeni tedavisinde antipseudomonal β -laktamlar, karbapenemler ve antipseudomonal sefalosporinlerin tedavi etkinliği benzerdir [60]. Antipseudomonal etkili β -laktam antibiyotikler ve karbapenemler ile monoterapinin hemodinamik olarak stabil olan, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni veya kateter enfeksiyonu düşünülmeyen olgularda ikili tedavi kadar etkin olduğu bildirilmektedir [67–71]. Aminoglikozidler, fluorokinolonlar veya vankomisin ancak bir komplikasyon olduğunda veya şüpheli/kanıtlanmış antimikrobiyal direnç olduğunda tedaviye eklenmektedir [43]. Ayrıca glikopeptit içeren kombine tedavinin kullanım sıklığının artması dirençli suşlara yol açacağından kullanımı endikasyonlarla sınırlandırılmıştır [72].

Tablo 2.9. Nötropenik Ateş Başlangıç Tedavisinde Glikopeptit Ekleme Endikasyonları

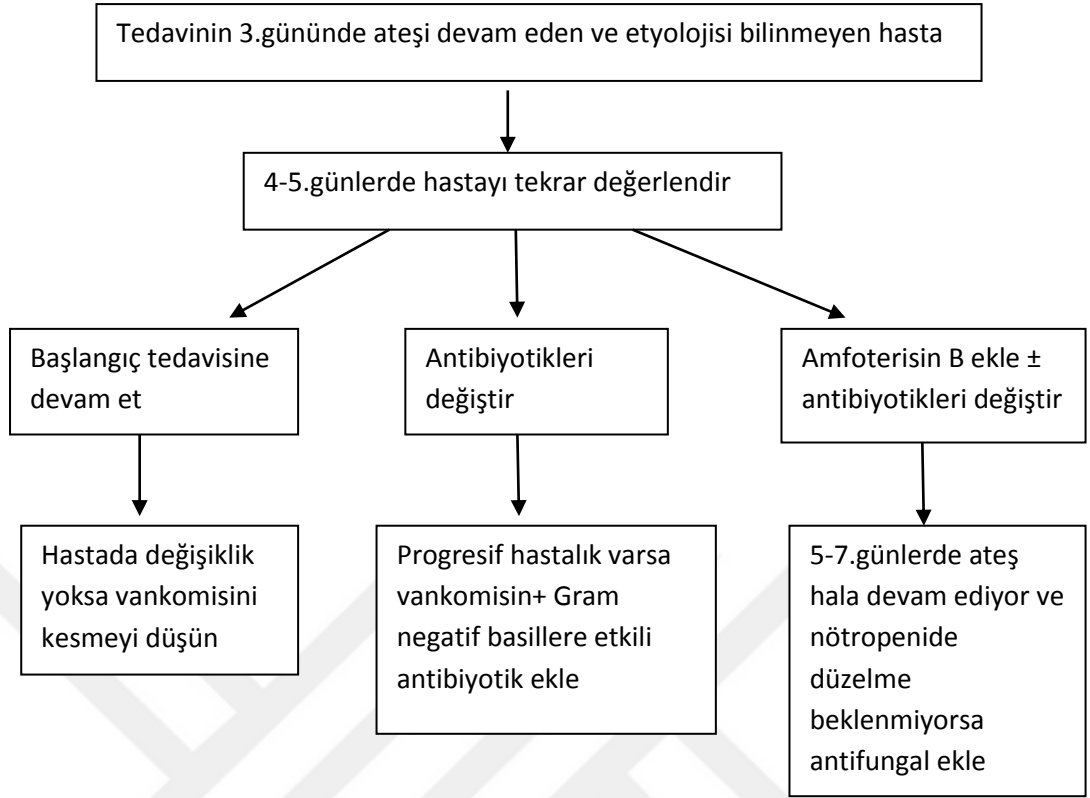
- Beklenen ağır nötropeni süresi 10 günden fazla olan hastalarda,
- Akut solunum yolu yetmezlik sendromu,
- İntravenöz kateter giriş yerinde enflamasyon veya tünel enfeksiyonu,
- Tekrarlayan febril nötropenik atak,
- Ağır mukozit,
- Kinolon profilaksisi kullanım sonrası,
- Penisilin veya sefalosporine dirençli pnömokok veya metisiline dirençli stafilokok kolonizasyonu varsa glikopeptit antibiyotiğin eklenmesi gereklidir.

Hasta eğer 48. saat sonunda hala ateşli ve klinik durumu stabil ise aynı tedaviye devam edilir. Tedavi modifikasyonu eğer bir üreme varsa, kültürlerde tanımlanan mikroorganizmalara ve bunların antibiyotik duyarlılığına göre yapılmalıdır. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda ise; dirençli gram-negatif ve pozitif mikroorganizmalar, anaerob bakteriler ve mantarların da enfeksiyon etkeni olabileceği düşünülerek bu etkenleri de kapsayacak şekilde bir antimikrobiyal tedavi modifikasyonu yoluna gidilmelidir [43]. Tedavinin 48.saatinde

ateşi ve herhangi bir semptomu olmayan $MNS \geq 0.5 \times 10^9/L$ olan ve kan kültürlerinde üreme saptanmayan hastalarda antibakteriyel tedavi kesilebilir. Eğer mutlak nötrofil sayısı $< 0.5 \times 10^9/L$, hasta 5-7 gündür ateşsiz ve herhangi bir semptomu yoksa yüksek riskli akut lösemi hastaları hariç tedavi kesilebilir. Yüksek doz kemoterapi alan yüksek riskli lösemi hastalarında antibakteriyel tedaviye genellikle 10 günden fazla veya mutlak nötrofil $\geq 0.5 \times 10^9/L$ olana kadar devam edilir (Şekil 2.2) [73].



Şekil 2.1. Febril Nötropeni Ampirik Tedavi Algoritması [74]



Şekil 2.2. Başlangıç Tedavisi ile 3. Gün Ateşi Hala Devam Eden Hastaya Yaklaşım [74]

IDSA antibiyotik direç gelişimine neden olacağından profilaktik olarak rutin antibiyotik kullanımına karşıdır. Trimetoprim-sulfametaksazol ile profilaksi pnomosistis jiroveci için yüksek risk taşıyan hastalarda tavsiye edilir. Allojenik kök hücre nakli olan hastalara ise flukanazol ile antifungal, asiklovir veya gansiklovir ile antiviral profilaksi tavsiye edilir [43].

IDSA'nın "Kanserli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Ajanların Kullanımına İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzu" ve European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Uzman Grubunun geliştirdiği "Artan Direnç Çağında Febril Nötropenik Hastaların Ampirik Antibakteriyel Tedavisi İçin Kurallar Rehberinin" febril nötropenik hastada tedavi yaklaşımlarının karşılaştırıldığı bir derlemede tedavi algoritmaları Tablo 14'te verilmiştir.

ECIL kılavuzunda hasta sınıflandırılması eskalasyon (genişletme) ve deeskalasyon (daraltma) tedavisi şeklinde yapılmıştır. Eskalasyon; *Pseudomonas*

spp. ve enterik bakterilere etkili ancak dirençli bakterilere etkisi sınırlı veya olmayan tek bir antibiyotik ile ampirik tedaviye başlanıp hasta kötüleşir veya dirençli bakteri izole edilirse tedavinin genişletilmesi şeklinde tanımlanır. Deeskalasyon ise dirençli bakterilere etkili geniş spektrumlu bir antibiyotik (karbapenem)/antibiyotik kombinasyonu (karbapenem+aminoglikozid (AGA), beta-laktam + kolistin, beta-laktam +AGA) ile ampirik tedaviye başlanıp kültür sonuçlarına göre tedavinin daraltılması olarak tanımlanabilir. IDSA'dan farklı olarak ayakta hasta grubu tanımlanmamıştır. Deeskalasyon tedavisi ancak belirli risk faktörü olan hastalarla sınırlandırılmıştır. Bu risk faktörleri; komplike klinik seyir, önceden dirençli patojenlerle enfeksiyon/kolonizasyon ve febril nütropeni başlangıcında dirençli patojenlerin görüldüğü merkezlerde bulunma olarak belirlenmiştir [75].

Tablo 2.10. Febril Nötropenik Hastalarda IDSA ve ECIL Kılavuz Önerileri [75]

Kılavuz	IDSA	ECIL
Ateş düştü, hasta stabil	<p>Düşük riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none">• ANS > 500 oluncaya kadar tedaviye devam et• Hasta düşük riskli ise kombine oral tedaviye geç <p>Yüksek riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none">• ANS > 500 oluncaya kadar tedaviye devam et	<p>Eskalasyon yaklaşımı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nötrofil sayısına bakmaksızın > 48 saat ateşsiz ve > 72 saat antibiyotik alıyorsa tedaviyi kes <p>Deeskalasyon yaklaşımı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nötrofil sayısına bakmaksızın > 48 saat ateşsiz ve > 72 saat antibiyotik alıyorsa tedaviyi kes• Kombinasyon ajanını kes <p>Beta-laktam ajanı daralt</p>
Ateş devam ediyor, hasta stabil	<p>Düşük riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none">• Yüksek riskli hasta grubuna dönüşür <p>Yüksek riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kontrolsüz antibiyotik ilaveleri veya değişimleri yapma• Bir ampirik monoterapiden diğerine geçiş veya tedavi rejimine bir aminoglikozidin eklenmesi yararlı değil• Ampirik vankomisin eklenmesinin kanıtlanmış bir avantajı yok• Başlangıçta vankomisin başlandı ve Gram-pozitif enfeksiyon bulgusu yoksa 2 gün sonra kes• Ampirik antifungal düşün	<p>Eskalasyon yaklaşımı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Antibiyotik değişikliği yapma• Tanısal test yap <p>Deeskalasyon yaklaşımı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tanısal test yap, hatta fungal ve diğer etyolojiyi düşün• Gram-pozitif ve Gram-negatif ajanlara yönelik verilen kombinasyon tedavilerini kes• Daha dar spektrumlu beta-laktam ajanlara deescale et• Ampirik antifungal düşün
Ateş devam ediyor, hasta kötüleşiyor	<p>Düşük riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none">• Yüksek riskli hasta grubuna dönüşür. <p>Yüksek riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dirençli Gram-negatif, Gram-pozitif ve anaerob bakteriler ve mantarları kapsayan bir spektruma genişlet• Vankomisin + aminoglikozid/siprofloksasin veya aztreonam eklenebilir.• Vankomisin + birinci basamak rejimdeki sefalosporinden antipsödomonal karbapeneme geçilebilir.	<p>Eskalasyon yaklaşımı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tanısal test yap• Dirençli Gram-negatif düşün: karbapenem ± aminoglikozid/kinolon/kolistin• Dirençli Gram-pozitif düşün, muhtemelse uygun ajan ekle• Fungal, viral ve diğer etyolojiyi düşün <p>Deeskalasyon yaklaşımı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tanısal test yap• Dirençli Gram-negatif düşün: kolistin veya Gram-negatifte yönelik diğer ajan ekle• Dirençli Gram-pozitif düşün, klinik dokümanente enfeksiyonda uygun ajan ekle• Fungal, viral ve diğer etyolojiyi düşün
Belgelenmiş enfeksiyon	<p>Düşük riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bölgeye ve izole edilen organizmanın duyarlılığına göre uygun antibiyotik ver <p>Yüksek riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bölgeye ve izole edilen organizmanın duyarlılığına göre uygun antibiyotik ver	<p>Eskalasyon yaklaşım:</p> <ul style="list-style-type: none">• Antibiyotik tedavisinin uygunluğunu gözden geçir <p>Deeskalasyon yaklaşımı:</p> <p><i>Febril hasta:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Antibiyotik tedavisinin uygunluğunu gözden geçir (afebril hastada da) <p><i>Afebril hasta:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Kombinasyon ajanlarını kesmeyi düşün

Koloni stimule edici ajanların (CSF) profilaktik olarak kullanılması ile myelosupresif ajanlara bağlı nütropenin şiddetinden korunulmaya çalışılır. Bu amaçla filgastrim, pegfilgastrim, granülosit-makrofaj CSF (sargramostim) kullanılmaktadır. Her üç faktör de kemoterapiden 24-72 saat sonra başlanır [73, 76].

Tablo 2.11. ASCO'nun CSF Kullanma Önerileri [77]

- Yaş, tıbbi hikaye, hastalık özellikleri, kemoterapi rejimi ile ilişkili myelotoksisite riski olan hastalar
- Nonmyelosupresif tedavi alan ve kemik iliği baskılanması veya diğer komorbiditelere bağlı febril nütropeni veya enfeksiyon riski altında olan hastalar
- Kemoterapi dozu atlanması mümkün olmayan daha önceden bu tedavi ile febril nütropeni gelişen hastalarda sekonder profilaksi olarak
- Progenitör hücre transplantasyonunda yardımcı tedavi olarak
- AML'li hastalarda ilk veya daha sonraki induksiyon veya konsolidasyon tedavisinde nütropeni süresini kısaltmak için
- Myelodisplastik sendromda mutlak notrofil sayısını artırmak için
- ALL'li hastalarda induksiyon veya postremisyon tedavi seyrinde
- Relaps veya refrakter AML'li hastalarda kullanımı kısıtlıdır
- Diffüz agresif B hücre lenfomalı 65 yaş üzeri hastalarda CHOP veya daha agresif rejimlerin uygulanması seyrinde
- Letal doz total vücut radyoterapisi alan hastalar
- Pediatrik hastalarda; yüksek riskte primer profilaksi, sekonder profilaksi veya yardımcı tedavi olarak kullanılabilir, ALL'li çocuklarda sekonder myeloid lösemi veya MDS riski düşünülmelidir.

2.3. Enfeksiyon Belirteçleri

Febril nütropeni hastalarında çoğu zaman enfeksiyon bulgularının silik olması, enfeksiyon dışı nedenlerin de ateşe yol açabilmesi ve ampirik tedaviye yanıtızsızlık gibi sorunlar, tanıya yardımcı güvenilir serolojik parametrelerin gerekliliğini arttırmaktadır. Son yıllarda akut faz proteinleri [C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), prokalsitonin], proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , IL-8) ve solubl adezyon molekülleriyle (solubl E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1, intersellüler adezyon molekülü-1) FN ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur [5-7].

2.3.1. C- Reaktif Protein

C-Reaktif Protein, 120 kDa ağırlığında, nonkovalent bağlarla bağlı, glikozillenmemiş benzer 5 subünitten oluşan bir akut faz proteindir. Karaciğer tarafından üretilmektedir. Normalde çok düşük düzeyde olan plazma konsantrasyonu travma, inflamasyon ve doku hasarı sonrası birkaç kat artar. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar saatler içinde CRP düzeylerinin hızla yükselmesine yol açar. CRP ölçümü ucuz, kantitatif veya semi-kantitatif metotlarla her zaman ölçülebilen bir testtir. Enfeksiyon ya da doku harabiyetinin başlamasından 4-6 saat sonra CRP salınımı başlar ve düzeyi her 8 saatte bir iki katına çıkar. Yarı ömrü ise 19 saattir. Tedavinin başlaması ile birlikte CRP düzeyleri düşmeye başlar ve bu düşüş, tedavinin seyrinin ve etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir [77,78]. Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda duyarlılığı %89, özgüllüğü %77 bulunmuştur [80]. Ancak anlamlı artış için uzun süre gerekmesi (24-48 saat) ve primer hastalıkla CRP arasında etkileşim olması gibi dezavantajlara sahiptir. CRP'nin diüurnal varyasyon göstermemesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi ise en önemli avantajlarındandır.[81].

2.3.2. Prokalsitonin

Karaciğer ve böbrek parankimal hücrelerinden, adipositlerden, tiroid C hücrelerinden ve kas hücrelerinden bakteriyel toksinlere cevap olarak salınan, 116 aminoasitten oluşan, Calc-1 geni tarafından kodlanan, kalsitonin prekürsörü bir prohormondur. Bakteriyel enfeksiyonlarda 2-4 saat içinde düzeyi 5000 kata kadar yükselebilir. Viral enfeksiyonlarda ise seviyesi artmaz [82]. Biyolojik yarı ömrü 22-26 saat kadardır, bu nedenle CRP ve diğer akut faz reaktanlarına göre üstünlüğü vardır [83]. Düzeyi 6-8 saat içinde pik yapar, 24 saatte plato çizer. Yüksek prokalsitonin seviyelerinin artmış mortalite ve APACHE, SOFA gibi skorlama sistemlerinde yüksek skorlarla korele olduğu gösterilmiştir. Antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında da iyi bir belirteçtir; düşük prokalsitonin seviyeleri saptandığında antibiyoterapi güvenle sonlandırılabilir [84, 85]

2.3.3. İnterlökin-6 Ve İnterlökin-8

İnterlökin-6 (IL-6), inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünlerine karşı konak savunmasında yer alan hücreler ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve özellikle Gram(-) bakterilere bağlı septik şokta IL-6 ve TNF-alfa seviyeleri yüksek bulunmuştur [86].

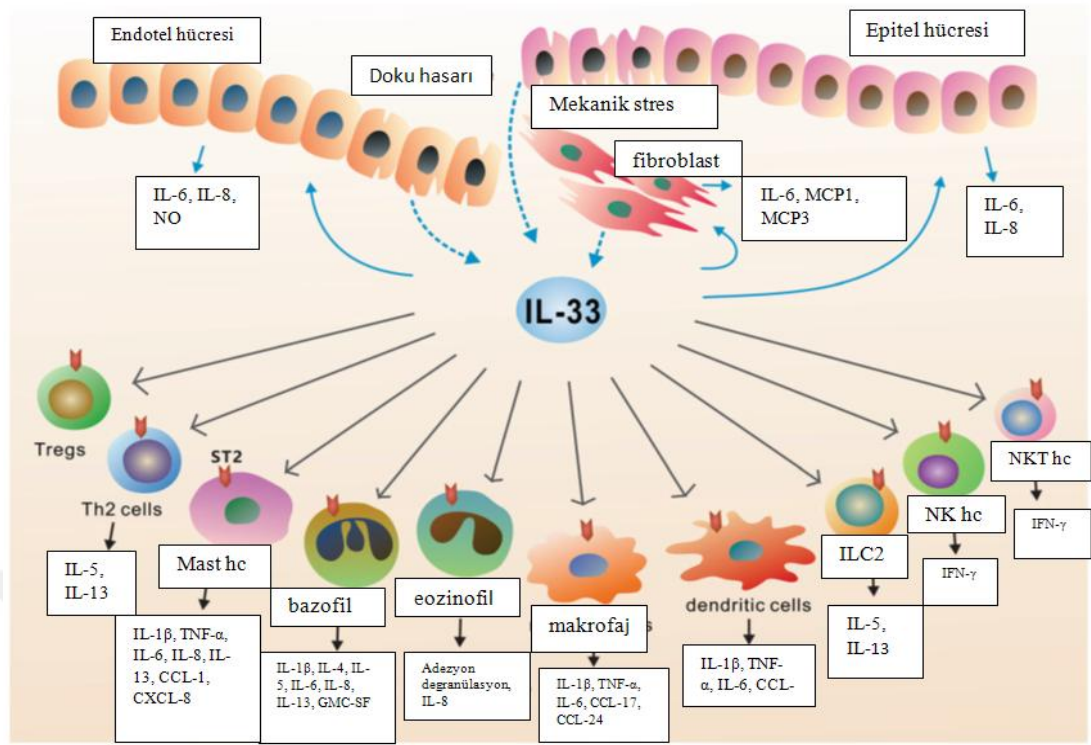
IL-8 doku yaralanması ve inflamasyonu olan yerlere özel hücrelerin translokasyonunda önemli rol oynar. Diğer sitokinlere göre daha hızlı salınırlar, 1 saat içinde salınmaya başlayıp 6 saatte maksimum düzeye ulaşırlar. Viral enfeksiyonlar, gram (-) ve gram(+) bakteriler IL-8'in miktarını arttıırırlar [87].

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 [82].

2.3.4. İnterlökin-33 / ST2

2.3.4.1. İmmünobiyojoloji

İnterlökin-33, IL-1 sitokin ailesinin bir üyesi olup hücre içi etkilerini ST2 reseptörü yoluyla sağlar. İmmün sistemde önemli rol alan makrofaj ve dendritik hücrelerin yanısıra endotel hücreleri, epitelyal hücreler ve fibroblastlar gibi nonimmün hücreler de IL-33 ifade edebilir [88, 89]. Bu molekül ilk kez 2003 yılında yüksek venüler endotelden kaynaklanan bir nükleer faktör olarak tarif edilmiş, daha sonra ST2 için extrasellüler bir ligand olarak tanımlanmıştır [11]. Normal koşullar altında endojen IL-33 çekirdekte ifade edilir. Tam uzunluktaki insan IL-33 proteininin 270 amino asidi vardır ve N-terminalinde önemli olan bir homeodomain benzeri helix içerir. Bu homeodomain IL-33'ün nükleer lokalizasyonu, heterokromatin birleşimi ve transkripsiyonel baskılayıcı aktiviteleri için gereklidir [90,91]. Tam uzunluktaki IL-33 biyoaktiftir, ancak katepsin G, elastaz gibi proteazlar tarafından daha kısa, hiperaktif formlara dönüştürülebilir. Doku hasarında gelişen nekrotik hücre ölümü ve hücre geriliminde ve/veya mekanik hasar varlığında IL-33 ekspresyonu artarak hücre dışı boşluğa salınır [91]. IL-33 salındıktan sonra T hücreleri, bazofiller, eozinofiller, mast hücreleri, lenfoid hücreler, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi çeşitli immün hücreleri hedefler (Şekil 2.3) [11, 88]. IL-33 çok işlevli bir protein olup farklı durumlarda hem Th1 hem de Th2 bağışıklık yanıtlarında rol alabilir [7, 8]. Kandaki yarı ömrü tam bilinmemekle birlikte hücre hasarından sonra 3-24 saat arasında geçici bir salınımı olduğu bildirilmiştir [89]. Mekanik cilt hasarından 1 saat sonra IL-33 seviyelerinde artış olduğu, 6-24 saat arasında normale döndüğünü gösteren çalışmalar vardır [89]. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise akut akciğer hasarından sonra bronkoalveoler lavaj sıvısında da IL-33 seviyesinde artış olduğu belirlenmiştir [92].



Şekil 2. 3 IL-33'ün Hüresel Kaynakları ve Hedefleri [11].

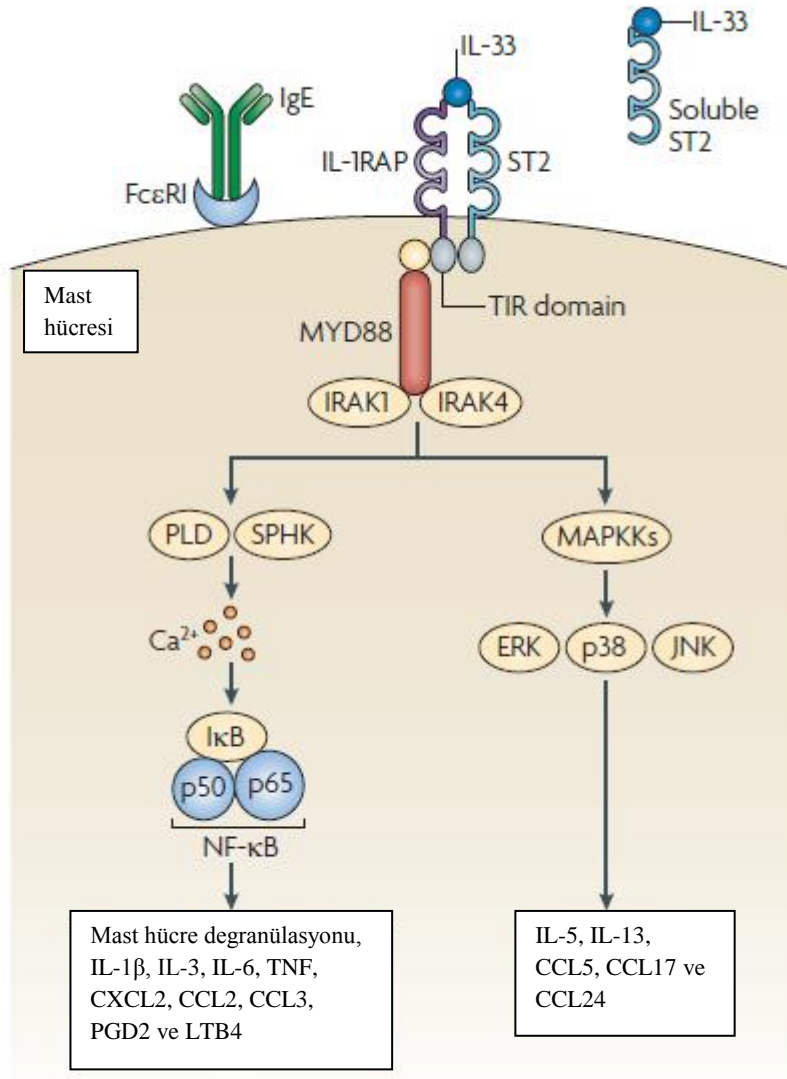
ST2 reseptörü, IL1RL1 geni tarafından kodlanan tip 1 transmembran proteindir [90]. IL-33 ile ilişkisi gösterilene kadar, belirli bir liganddan yoksun, yetim (orphan) reseptör olarak düşünülmüştür [93]. İlk kez 1989'da tanımlanan ST2'nin dört izoformu vardır [88]. Bunlar:

1. ST2L: Fibroblastlar, mast hücreleri, eozinofiller, Th2 lenfositleri, dendritik hücreler üzerinde ifade edilir ve makrofajlarda indüklenebilir. IL-1 tip1 reseptörlerine benzer şekilde hücre dışı, transmembran ve sitoplazmik alanlar içerir.
2. Solubl ST2 (sST2) : Kanda bulunan çözülebilir izoformdur. Yapısı ST2L'nin hücre dışı kısmıyla aynıdır ve 3 ekstraselüler Ig alanı içerir. Mast hücreleri ve fibroblastlar tarafından ifade edilir ve endotel hücrelerinde TNF- α gibi sitokinler tarafından indüklenir.
3. ST2V: sST2'ye benzer, ancak üçüncü ekstraselüler immüoglobulin alanı yoktur. Çoğunlukla bağırsakta bulunur.
4. ST2VL: Transmembran alan içermeyen izoformudur. Başka türlerde gösterilmiş olsa da henüz insanlarda tanımlanamamıştır [88].

2.3.4.2. İnterlökin-33/ ST2 Sinyal Mekanizması

İnterlökin-33 salındıktan sonra ya doğrudan yalancı reseptör görevi gören sST2'ye bağlanarak iş görmez hale gelir ya da ST2L ile bir kompleks oluşturup hücre içi nükleer transkripsiyonu düzenler [94]. IL-33, ST2 ve IL-1RAP'dan (IL-1 Receptor Accessory Protein) oluşan bir heterodimerik reseptör kompleksine bağlanır. Bu bağlanma sonrasında intrasitoplazmik MyD88 (miyeloid proliferasyon primer yanıt protein 88), IL-1R-ilişkili kinaz (IRAK) -1 ve IRAK4 kompleksi aracılığıyla birbirinden bağımsız iki yolak aktive olur:

1. Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yolağı: Fosfolipaz D (PLD) ve sfingokinaz (SPHK) aktivasyonu ile kalsiyum mobilizasyonu sağlar ve nükleer faktör kappa B'yi (NF- κ B) aktive eder. Bu yolak mast hücre degranülasyonu ve IL-1 β , IL-3, IL-6, TNF- α , CC-kemokin ligand (CCL) 2, CCL3, CXC-kemokin ligand (CXCL), prostaglandin D2 (PGD2) ve lökotrien B4 (LTB4) üretimini sağlar.
2. Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolağı: IL-33 MYD88 etkileşiminden sonra ERK (extrasellüler sinyal ilişkili kinaz), p38 ve JNK (Janus Kinaz) dahil olmak üzere MAPK sinyalizasyon yolağı aktivasyonu olur. Bu aktivasyondan sonra, IL-5, IL-13, CCL5, CCL17 VE CCL24 salınımı gerçekleşir [95].



Şekil 2. 4 IL-33/ST2 Sinyal Yolağı [11].

2.3.4.3. İnterlökin-33 ve ST2'nin Sepsiteki Rolü

Deneysel endotoksemide IL-33/ST2 aksının rolü detaylı olarak incelenmiştir. IL-33 tanımlanmadan önce bile ST2 reseptörünün Toll-like reseptör (TLR) 4 sinyallemesinin negatif regülatörü olarak işlev gördüğü ve lipopolisakkarit (LPS) toleransını koruduğu gösterilmiştir. Toll-like reseptörler, patojenlerin erken tespiti için esastır, ancak sinyal aktiviteleri kontrolsüz kaldığında aşırı inflamasyona neden olabilir. Zararlı enflamatuvar yanıtları önlemek için TLR sinyallemesinin, MyD88, IRAK-M ve ST2 gibi TLR inhibitörleri tarafından düzenlenmesi gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda ST2 eksikliği olan farelerde endotoksin toleransı gelişmediği gözlenmiştir [11]. Başka bir çalışmada ise ST2'nin ayrıca TLR2 sinyalini negatif olarak düzenlediği ancak bakteriyel lipoprotein ile indüklenmiş tolerans için gerekli olmadığı bulunmuştur [96]. Ancak Espinassous ve ark.'nın [97] yaptığı çalışmada ST2'nin IL-33 ile etkileşiminin LPS duyarsızlaşmasına neden olmadığı, aksine fare makrofajlarında LPS ile indüklenen proinflamatuvar sitokin üretimini (IL-6, TNF- α ve IL-1 β) artırdığı gösterilmiştir. Bu çelişkili sonuçlar, LPS yanıtının patogenezinde IL-33 ve ST2'nin ayrı rolleri olduğuna işaret edebilir [11]. Lipopolisakkaride verilen makrofaj tepkilerinin yanı sıra konak savunmaları ve proinflamatuvar yanıtlar için de makrofaj aktivasyonunda IL-33'ün önemli rol oynadığı gösterilmiştir. IL-33, MHC sınıf I, MHC sınıf II, CD80 / CD86 ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu doza bağımlı bir şekilde artırır ve doğrudan kemik iliği kaynaklı makrofajları (KİKM) aktive edebilir [98].

Lipopolisakkarit kaynaklı proinflamatuvar yanıtta IL-33'ün rolü belirlendikten sonra IL-33'ün tuzak reseptörü olan ST2'nin de inflamasyonda immünomodülatör fonksiyonları araştırılmıştır [11]. Farelerde yapılan bir çalışmada ST2 tedavisinin, LPS-kaynaklı proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-12 ve TNF- α) KİKM'lardaki üretimini inhibe ettiği ve TLR-4 ve TLR-1'in ifadesini negatif olarak düzenlediği gösterilmiştir [99]. Takezako ve ark. [100] yaptığı bir çalışmada ST2'nin monositik lösemi hücrelerinde de NF- κ B yolağı üzerinden IL-6 üretimini azalttığını gösterilmiştir.

Birçok çalışma, sepsis hastalarının dolaşımında IL-33 veya ST2 düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir. Çocuklarda sepsisin ilk günü serum IL-33 ve ST2 düzeyleri önemli derecede yüksektir ve bu nedenle ST2 seviyelerinin çocukluk çağı sepsis tanısında yararlı olabileceği düşünülmektedir. Çekmez ve ark.'nın [101] Çocuk Yoğun Bakım ünitesinde takip edilen sepsisli çocuklar üzerinde yaptıkları bir çalışmada IL-33 ve ST2 seviyelerinin ilk 24 saat içinde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu saptanmıştır. Yetişkinlerde de serum ST2 düzeyleri sepsis tanısından 24-48 saat sonra sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmış ve sepsis klinik seyri sırasında serum ST2 düzeylerinde sürekli artışlar olduğu gösterilmiştir [11]. Hoogerwerf ve ark.'nın [13] yoğun bakım ünitesinde

izlenen yetişkin sepsisli hastalarda yaptıkları bir çalışmada ST2 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca ST2'nin 14 günlük takipte hastalık ciddiyet skorları ve mortalite ile korele olduğu saptanmıştır. Serum ST2 düzeyleri kardiyak disfonksiyon, sepsis şiddeti ve mortalite ile koreledir ancak septik şoktaki hastalar için uygun bir prognostik belirteç değildir. ST2'nin başvuruındaki serum konsantrasyonları kardiyojenik şok ile karşılaştırıldığında septik şoktaki hastalarda belirgin olarak daha yüksektir. Bu nedenle ST2 düzeylerinin sepsisli hastalarda erken evrede şok etiyolojisini saptamada yararlı olabileceği düşünülmektedir [11]–[13].

2.3.4.4. İnterlökin-33 ve ST2'nin Enfeksiyonlardaki Rolü

Parazitik enfeksiyonlarda IL-33'ün rolü ilk kez *Leishmania majörde* tanımlanmıştır. Enfekte farelere anti-ST2 antikoruna uygulanmış ve hastalık şiddetinde ve parazit yükünde azalma saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise *Trichuris muris* ile enfekte farelerin kolonlarında yüksek seviyede IL-33 mRNA ifade ettikleri gösterilmiştir [102]. IL-33'ün viral enfeksiyonlarda da rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Monoklonal ST2'ye spesifik antikor ile tedavinin farelerde akciğer inflamasyonunu ve respiratuar sinsityal virüs enfeksiyonunun şiddetini azalttığı, ST2 inhibisyonunun viral olarak uyarılan TH2 yanıtları üzerinde spesifik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Grip virüsü ile enfekte farelerde IL-33 tedavisinin akciğerler inflamasyonu ve patolojisini önemli ölçüde azalttığını gösteren çalışmalar vardır [103]. Larissa ve ark. [104] yaptıkları bir çalışmada *S.aureus* ile enfekte septik artritli farelerin sinovyal sıvılarında IL-33 ve ST2 seviyelerinin arttığını göstermiştir. Gastrik epitelyal hücre kaynaklı IL-33'ün, in vitro olarak mast hücrelerinden TNF- α üretimini teşvik ettiği ve artmış TNF- α 'nın gastrik epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe ederek *Helicobakter pylori* ile ilişkili gastrit ve bakteri kolonizasyonunun ilerlemesine yol açtığı gösterilmiştir [105]. Ayrıca IL-33'ün,immün yetmezlikli bireylerde *C.albicans* enfeksiyonuna yanıt olarak doku makrofajlarını uyardığı ve CXCL1 / 2 salınımını artırdığı gösterilmiştir [94].

2.3.4.5. İnterlökin-33 ve ST2'nin Kanserdeki Rolü

Sitokinlerin kanserogeneze katkıda bulunduğunu ve farklı inflamatuvar mediatörlerin dengesine ve tümör gelişim evresine bağlı olarak pro - veya anti-tümör rollere sahip olduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır [88]. Kolonik adenomlar ve karsinomlarda normal dokuya kıyasla yüksek ST2 ve IL-33 mRNA düzeyleri tanımlanmıştır [106]. Ayrıca, akciğer, gastrik ve hepatoselülerkarsinomlu hastalarda yüksek IL-33 serum seviyeleri ve meme kanseri ve hepatoselüler karsinomlu hastalarda yüksek sST2 serum seviyeleri tespit edilmiştir [107]–[109]. Serum IL-33 seviyeleri ile bir dizi kanserin progresyonu veya evresi arasında bir ilişki olabilir ve bu da IL-33 ve ST2'nin hastalığın prognostik belirteci olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır [88].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nda Mart 2017- Mart 2018 tarihleri arasında ALL tanısıyla takip edilirken FN atağı geçiren, 1-18 yaş arası hastalar alındı (Çalışma grubu; ÇG). Çalışma prospektif, vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Kontrol için 2 grup oluşturuldu:

1.Nötropenisi ve ateşi olmayan ALL hastaları (ALL-KG)

2.Enfeksiyonu ve kronik hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar (S-KG)

Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Lokal Etik Kurulu tarafından 2017-010 sayılı karar ile onaylandı. Çalışmaya katılan bireylerin ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

Tüm hastaların başvuru ve izlem sırasında şikayetleri sorgulandı, ayrıntılı sistemik muayene yapılarak olumlu bulgular not edildi. Hastaların tedavinin hangi evresinde olduğu, almakta olduğu tedaviler, varsa önceki FN ataklarına ilişkin özellikler ve o sırada aldıkları tedaviler kaydedildi. Ayrıca, tanı anındaki ateş düzeyi, ateşli gün sayıları, ateş seyirleri, maksimum ateş değerleri, nötropenik gün sayıları, yatış süreleri, kan ürünü (ES, TS, TDP ve G-CSF) kullanımları, başlanan antibiyotik, antifungal ve antiviral tedaviler de kaydedildi. Çalışma grubundaki olguların IL-33 ve ST2 sonuçlarını diğer değişkenlere göre değerlendirmek amacıyla hastalar belli parametrelerin ortalama değerlerine göre 2 ayrı alt gruba bölündü. Böylece her bir parametre için ayrı ayrı olmak üzere ortalama altında kalan ve üzerinde olan 2 ayrı grup oluşmuş oldu. Ortalama değerlere göre 2 ayrı altgrup oluşturulan parametreler; geliş ateşi, maksimum ateş, ateşli gün sayısı, nötropenik gün sayısı, yatış süresi, kan ve port kültürlerinde üreme olup olmaması, kan ürünü alıp almaması, ilk 48 saatte tedavi değişikliği yapılıp yapılmaması, antiviral ve antifungal tedavi alıp almamasıydı.

Hastaların FN tanısı Türk Pediatrik Febril Nötropeni Rehberine göre konuldu [39]. Daha sonra tam kan sayımı, periferik yayma, CRP, kan ve varsa port/kateter kültürleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri için örnekler alındı. Kalibrasyonu

günlük yapılmış aletlerde tam kan sayımı (Beckman Coulter LH780 ® System, Beckman Coulter, Inc. 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821 U.S.A.), periferik yayma, CRP (Beckman Coulter İMMAGE 800 ® İmmünochemistry System, Beckman Coulter, Inc. BECKMAN COULTER, INC. • 4300 N. Harbor Blvd., Fullerton, CA 92835U.S.A.), kan ve varsa port/kateter kültürleri (BD BACTEC Peds Plus / F Culture Vials, Becton, Dickinson and Company Sparks, MD 21152 U.S.A.), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (Beckman Coulter AU580 ® System, Beckman Coulter, Inc. 250 S. Kraemer Blvd. Brea, CA 92821 U.S.A) üretici firmadan temin edilen kitlerle çalışıldı. Kontrol gruplarından çalışmaya katıldıklarında hemogram, periferik yayma, CRP ile karaciğer ve böbrek fonksiyon tetkikleri istendi. Çalışma grubundan FN tanısı konduğu anda (0. gün) ve izlem sırasında 1. ve 5. günlerde, her iki kontrol grubundan ise çalışmaya katıldıklarında (0. gün) bir kez olmak üzere IL-33 ve sST2 düzeyi için kan alındı. Serum IL-33 ve sST2 düzeyleri için vakumlu jelli düz biyokimya tüpüne ikişer ml kan alınarak 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlar çalışma yapılacak güne kadar -80 °C sıcaklıkta saklandı. Çalışma zamanı tüm serumlar çözülerek serum IL-33 ve sST2 düzeyleri bir defada çalışıldı. İnterlökin-33 çalışmasında Sunred ELİSA kiti sandwich ELISA metodu ile çalışıldı. Standart solusyonu kitte belirtilen şekilde hazırlandı. Çözündükten sonra her bir serum örneği ELISA çalışma aşamalarına hazır hale getirildi. Uygun şekilde dilue edilmiş olan standartlar kontrol örnekleri ve hasta örnekleri ELISA plağına pipetlendi. Sonrasında ELİSA çalışması kit prospektüsünde belirtildiği gibi gerekli reaktifler ve yıkama işlemleri ile tamamlandı. Yıkama işlemi için otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanıldı. Reaksiyonun durdurulması için plaklara stop solusyonu ilave edilip reaksiyon durduruldu. Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) okutuldu. Standart örneklerinin OD değerleri ile elde edilen kalibrasyon eğrisi ve regresyon denklemi ile serum örneklerinin konsantrasyon değerleri elde edildi. ST2 çalışmasında Raybiotech marka kit double sandwich ELİSA metodu ile çalışıldı. ST2'ye özgü antikor ile kaplı kuyucuklara, hazırlanan standart kontrol ve hasta örnekleri pipetlendi. Uygun koşullarda gerekli sürelerde kit prospektüsünde belirtildiği gibi ELİSA çalışması tamamlandı. Yıkama işlemi için otomatize ELİSA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK

Instruments) kullanıldı. Reaksiyonun durdurulması için plaklara stop solusyonu ilave edilip reaksiyon durduruldu. Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA Okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) okutuldu. Standart örneklerinin OD değerleri ile elde edilen kalibrasyon eğrisi ve regresyon denklemi ile serum örneklerinin konsantrasyon değerleri elde edildi.

İstatistik için toplanan araştırma verileri, SPSS 20 (Statistical Package for Social Sciences) programı ile bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, en küçük ve en büyük değer, frekans ve yüzde olarak sunuldu. Üç ve daha fazla bağımsız grup karşılaştırılırken “Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)”, parametrik varsayımların sağlanmadığı durumda “Kruskal-Wallis testi” kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarında ise parametrik varsayımların sağlandığı durumda “Student’in t testi” , parametrik varsayımların sağlanmadığı durumlarda ise “Mann Whitney U testi” istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi “ $p \leq 0,05$ ” olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya toplam 90 hasta (54 erkek, 36 kız; E/K=3/2; ortalama yaş 89.2 ± 54.5 ay) katıldı. Her üç grup da (ÇG, ALL-KG, S-KG) 18'i erkek ve 12'si kız olmak üzere toplam 30 kişiden oluşuyordu. Ortalama yaş ÇG'da 83.8 ± 52.2 ay, ALL-KG'unda 85.40 ± 53.4 ay ve S-KG'unda 98.43 ± 58.3 ay olarak bulundu. Bu üç grubun cinsiyet ve yaşlarının dağılımı istatistiksel fark göstermedi ($p > 0.05$). Çalışma grubundaki hastaların 23'ü pre B-ALL (%76.7), 5'i T-ALL (%16.7), 2'si Burkitt lösemi (%6.7) iken, ALL-KG'ndaki hastaların 24'ü pre B ALL (%80), 5'i T-ALL (%16.7) ve biri Burkitt lösemi (%3.3) tanısıyla izleniyordu. Çalışma grubundaki hastaların 7'si (%23.3; 4 olgu ilk, 3 olgu ikinci kez), ALL-KG'ndaki hastaların ise 5'i (%16.7; 2 olgu ilk, 3 olgu ikinci kez) relaps nedeniyle tedavi görüyordu. İki gruptaki hastaların immünofenotipik tanıların dağılımı ve relaps oranları benzerdi ($p > 0.05$).

Lösemili hastaların aldıkları tedavilere bakıldığında relaps olmayan Burkitt dışı ALL hastalarının (45 hasta; %75) ALLIC-BFM-2009 [110], Burkitt ALL hastalarının (3 hasta; %5) NHL-BFM-2012 [111] tedavisi aldığı görüldü. Relaps olmuş 12 hastanın (%20) 7'sinin ALL REZ-BFM-2002 (%58.3; 4 hasta ÇG'da, 3 hasta ALL-KG'nda) [112], üçünün (%25; 1 hasta ÇG'da, 2 hasta ALL-KG'nda) FLAG-İDA [113] tedavisi ve her ikisi de ÇG'nda olmak üzere iki hastanın (%16.7) palyatif terminal bakım almakta olduğu saptandı (Tablo 4.1). Kan örnekleri alındığı sırada hastanın hangi tedavi evresinde olduğu Tablo 4.1'de verilmiştir. İki grup arasında buldukları tedavi evreleri yönünden fark saptanmadı ($p < 0.05$).

Tablo 4.1. Hastaların Örneklem Sırasında Buldukları Tedavi Evresi

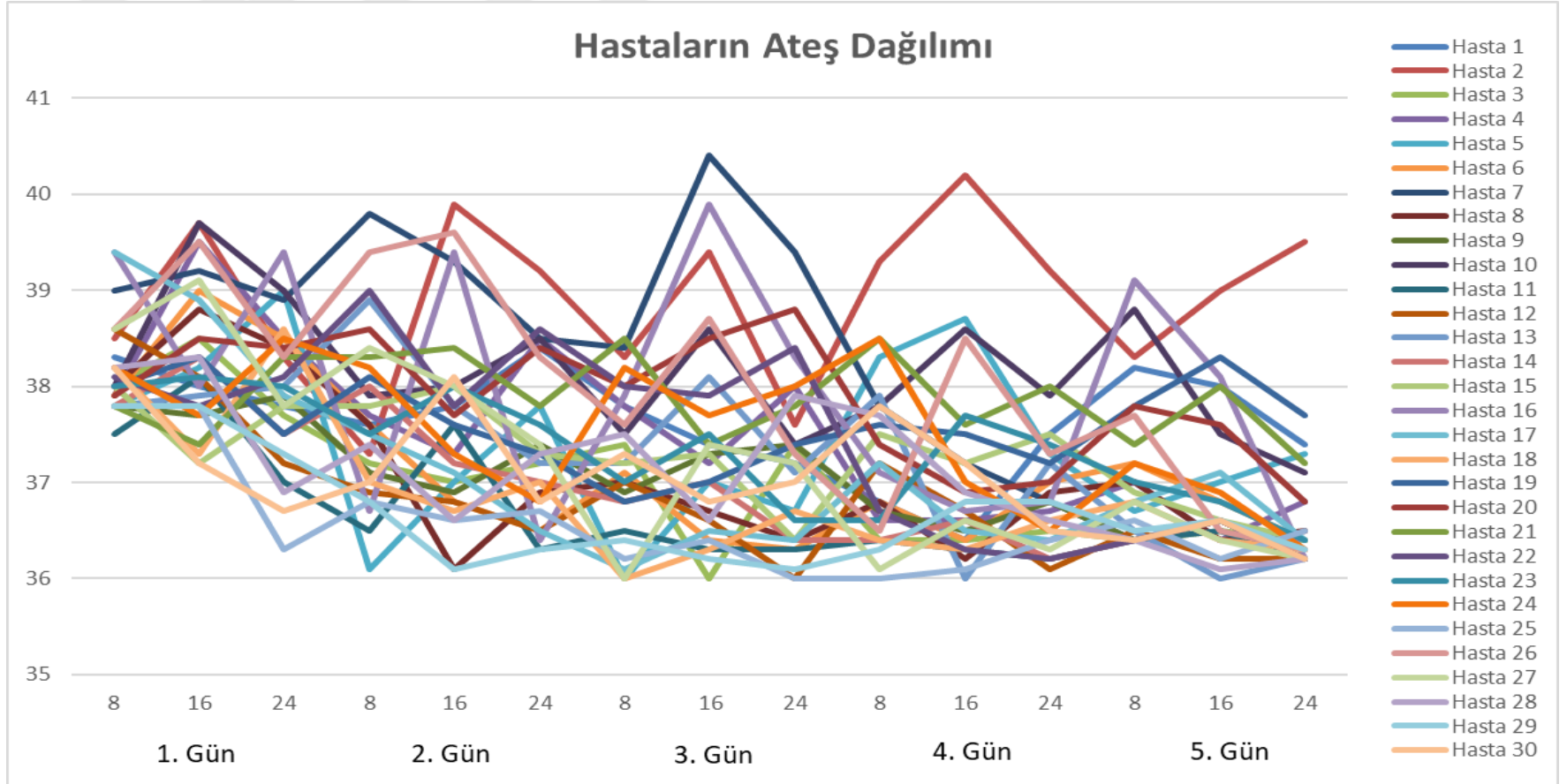
PROTOKOL EVRESİ	ÇG (n=30 hasta)	ALL-KG(n=30 hasta)
	Hasta sayısı (%)	Hasta sayısı (%)
ALL-İC BFM 2009	21 (35)	24 (40)
Protokol 1A	6 (28.5)	4 (16.7)
Protokol 1B	7 (33.3)	3 (12.5)
Protokol a1b	1 (4.8)	4 (16.7)
Protokol M	1 (4.8)	6 (25)
Protokol mM	0	1 (4.2)
Protokol 2	1 (4.8)	3 (12.5)
HR1 blok	2 (9.5)	1 (4.1)
HR2 blok	2 (9.5)	0
HR3 blok	1 (4.8)	2 (8.3)
REZ-BFM 2002	4 (6.7)	3 (5)
F2	2 (50)	1 (33.3)
R1	1 (25)	1 (33.3)
R2	0	1 (33.3)
S1	1 (25)	0
NHL-BFM 2012	2 (3.3)	1 (1.7)
BB24	2 (100)	0
AA22	0	1 (100)
FLAG-İDA	1 (1.7)	2 (3.3)
Faz 1	1 (100)	1 (50)
Faz 2	0	1 (50)
PALYATİF TEDAVİ	2 (3.3)	0

Çalışmamızdaki relaps dışı hastaların toplam FN atak sayısı ortalama 2.21 ± 1.24 atak (1-5 atak) idi. Relaps tedavisi alan hastaların ilk tanı anından itibaren geçirdikleri toplam FN atak sayısı ortalama 5.14 ± 3.53 atak (1-12 atak), relaps sonrasındaki FN atak sayısı 1.57 ± 0.72 atak (1-3 atak) olarak saptandı. Relaps dışı hastaların FN atak sayısı ile relaps tedavisini alan hastaların relaps sonrası geçirdikleri atak sayıları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

4.2. Klinik ve Ateş İzlemi

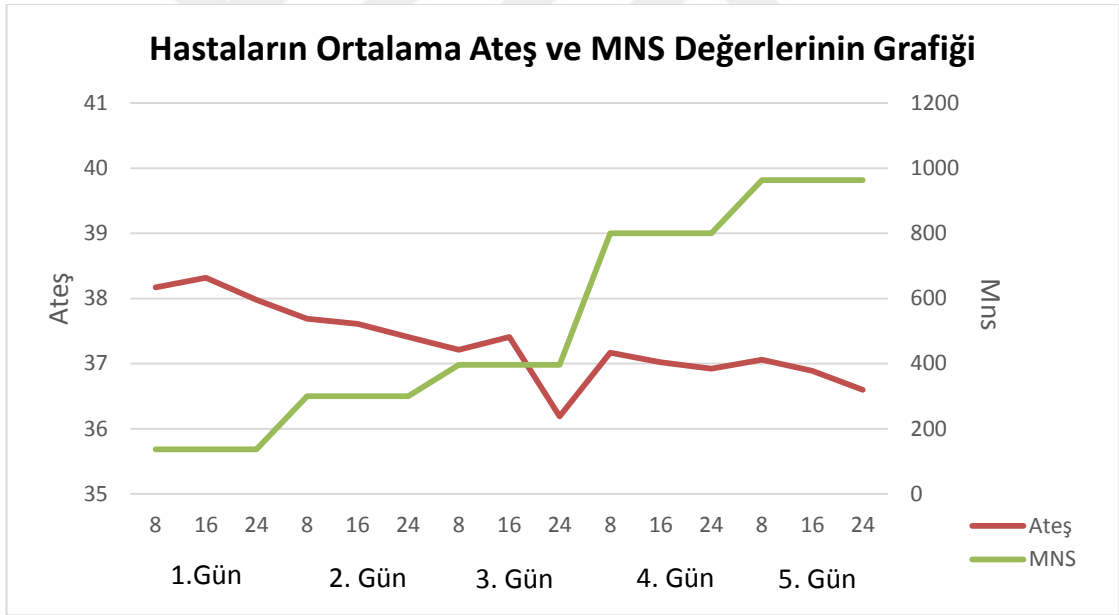
Çalışma grubundaki 15 hastanın fizik muayenelerinde (%50) ateş nedenini açıklayacak bir odak saptanmazken (NBA), 15 hastada (%50) klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak ateşe neden olabilecek veriler kaydedildi. Bu hastaların 5'inde (%41.7) oral mukozit, üçünde (%25) farenjit, birinde diş absesi, birinde zona, birinde anal fissür ve birinde de pnömoni saptandı. Hastaların 8'inin kan ve/veya port/kateter kültüründe (%26.6; 4 hastada kan kültürü, 2 hastada port kültürü, 2 hastada hem kan hem port kültürü) üreme saptandı. Dört hastada ise solunum yolu viral panel taramasında (%13.3) enfeksiyon odağı mikrobiyolojik olarak (MOTE) tanımlandı.

Çalışma grubundaki 30 hastanın ilk tanı sırasındaki ateşleri ortalama $38.19 \pm 0.45^{\circ}\text{C}$ ($37.8-39.4^{\circ}\text{C}$) olarak bulundu. Takipleri sırasında maksimum ateşleri ortalama $38.79 \pm 0.69^{\circ}\text{C}$ ($37.8-40.4^{\circ}\text{C}$) olarak saptandı. Maksimum ateş piki 19 hastada (%63.3) 1.gün, 7 hastada (%23.3) 2.gün, 4 hastada ise 3.gün ve sonrasında gerçekleşti. Ateşin $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ seyrettiği gün sayısı ortalama 2.66 ± 2.64 (1-15) gün idi. Hastaların ateş dağılımı Grafik 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların Ateş Dağılımı

Çalışma grubundaki hastaların ortalama 13.06 ± 8.2 (1-33 gün) nötroopenik gün sonrası FN geliştirdiği saptandı. Beş günlük izlem sırasında MNS ortalaması 0-200/ μl olarak seyreden hastaların (15 hasta; % 50) ortalama 3.3 ± 3.49 günde (1-15 gün) afebril hale geldiği, bununla birlikte 200-500 / μl arası seyreden hastaların (4 hasta; % 13.3) ortalama 2.5 ± 1.29 günde (1-4 gün), ≥ 500 / μl seyredenlerin ise (11 hasta; % 36.6) ortalama 1.8 ± 1.81 günde (1-4 gün) afebril hale geldikleri izlendi. Hastaların febril nötroopeni nedeni ile hastanede kaldıkları ortalama süre 17.43 ± 13.58 gün (6-61 gün) olarak saptandı. Beş günlük izlem sırasında MNS 0-200/ μl arası seyreden hastaların ortalama 19.3 ± 15.43 gün (15 hasta; 6-61 gün), 200-500/ μl arası seyredenlerin ortalama 16.7 ± 5.37 gün (4 hasta; 10-22 gün), ≥ 500 / μl seyredenlerin ise ortalama 12.2 ± 8.7 gün (11 hasta; 7-38 gün) hastanede kaldıkları saptandı. Genel olarak nötroopeni düzelmesiyle ortalama ateşin ters orantılı seyrettiği izlendi (Grafik 4.2).



Şekil 4.2. Hastaların Beş Günlük Ortalama Ateş ve MNS Değerlerinin Dağılım Grafiği

Yatış süreleri boyunca 30 hastanın 22'sine (%73.3) ortalama 11 mg/kg eritrosit süspansiyonu (ES), 18'ine (%60) medyan 3 (2-8) Unite trombosit süspansiyonu (TS), 3'üne (%10) ortalama 10 mg/kg taze donmuş plazma (TDP) verildi. İzlemede ES alan hastaların ortalama 3.1 ± 2.9 gün (1-15 gün), almayanların ortalama 1.4 ± 0.7 gün (1-3 gün); TS alan hastaların ortalama 2.9 ± 3.2 gün (1-15 gün), almayanların 2.3 ± 1.4 gün (1-5 gün) ve TDP alanların ortalama 7.3 ± 6.8 gün (2-15 gün), almayanların 2.2 ± 1.2 gün (1-5 gün) ateşli seyrettiği saptandı. Ateşli gün sayısı ES alan hastalarda almayanlara göre anlamlı yüksek ($p=0.013$) saptanırken TS ve TDP alan hastalarda almayanlara göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.917$, $p=0.061$) (Tablo 4.2). İzlemede ES alan hastaların ortalama 11.9 ± 9.5 gün (3-35 gün), almayanların ortalama 4.2 ± 1.7 gün (2-7 gün); TS alan hastaların ortalama 11.7 ± 9.4 gün (2-35 gün), almayanların 7.1 ± 7.6 gün (3-30 gün) ve TDP alanların ortalama 21.3 ± 16.2 gün (10-35 gün), almayanların 8.6 ± 7.6 gün (2-30 gün) nötropenik seyrettiği saptandı. Nötropenik gün sayısı ES ve TDP alan hastalarda almayanlara göre daha anlamlı yüksek saptandı ($p=0.016$, $p=0.041$). Trombosit süspansiyonu alan hastaların almayanlara göre daha uzun süre nötropenik kaldığı izlenirken istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.113$) (Tablo 4.2). İzlemede ES alan hastaların ortalama 20.3 ± 14.9 gün (8-61 gün), almayanların ortalama 9.6 ± 2.6 gün (6-14 gün); TS alan hastaların ortalama 21.3 ± 16.2 gün (7-61 gün), almayanların 11.7 ± 4.8 gün (6-22 gün) ve TDP alanların ortalama 32 ± 25.4 gün (14-61 gün), almayanların 15.8 ± 11.4 gün (6-50 gün) hastanede kaldıkları saptandı. Hastanede yatış süresi ES alan hastalarda almayanlara göre anlamlı yüksek ($p=0.01$) saptanırken TS ve TDP alan hastalarda almayanlara göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.059$, $p=0.086$) (Tablo 4.2). Febril nötropeni nedeni ile yatışı sırasında bir hastaya (6 nolu hasta) sepsis nedeni ile intravenöz immünglobulin (İVİG), 2 hastaya (albumin değeri <2.5 mg/dL) uygun dozda albümin verildi. Hastaların 15'inin (%50) hastanede kaldığı süre içerisinde ortalama 5mcg/kg dozunda olmak üzere ortalama 2.8 gün granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) aldığı saptandı. İzlem sırasında G-CSF alan hastaların ortalama 2.6 ± 1.2 gün (1-5 gün) almayanların ise ortalama 2.7 ± 3.6 gün (1-15 gün) ateşli seyrettikleri saptandı. Nötropenik gün sayısı G-CSF alan hastalarda 8.6 ± 6.9 gün (3-30 gün) almayanlarda 11.1 ± 10.5 gün (2-35 gün) saptandı. Hastanede kalış

süresi G-CSF alan hastalarda 16.7±11.4 gün (8-45 gün) almayanlarda 18.2±15.9 gün (6-61 gün) saptandı. G-CSF kullanımı ile ateşli gün sayısı, nötropeni süresi ve yatış süresi arasında korelasyon saptanmadı (p=0.202, p=1.00, p=0.902) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kan Ürünü Kullanım Durumuna Göre Ateş, Nötropeni ve Yatış Süresi

KAN ÜRÜNÜ (n=hasta sayısı)	ATEŞ SÜRESİ $\bar{X} \pm SD$ (Min.-Maks)	NÖTROPENİ SÜRESİ $\bar{X} \pm SD$ (Min.-Maks)	YATIŞ SÜRESİ $\bar{X} \pm SD$ (Min.-Maks)	P
ES ALDI (22)	3.1±2.9 (1-15)	11.9±9.5 (3-35)	20.3±14.9 (8-61)	P1=0.013*
ALMADI (8)	1.4±0.7 (1-3)	4.3±1.7 (2-7)	9.6±2.6 (6-14)	P2=0.016* P3=0.01*
TS ALDI (18)	2.9±3.2 (1-15)	11.7±9.4 (2-35)	21.3±16.2 (7-61)	P1=0.917 P2=0.113
ALMADI(12)	2.3±1.4 (1-5)	7.1±7.6 (3-30)	11.7±4.8 (6-22)	P3=0.059
TDP ALDI (3)	7.3±6.8 (2-15)	21.3±12.7 (10-35)	32±25.4 (14-61)	P1=0.061 P2=0.041*
ALMADI (27)	2.2±1.2 (1-5)	8.6±7.6 (2-30)	15.8±11.4 (6-50)	P3=0.086
GCSF ALDI (15)	2.6±1.2 (1-5)	8.6±6.9 (3-30)	16.7±11.4 (8-45)	P1=0.202 P2=1.00
ALMADI (15)	2.7±3.6 (1-15)	11.1±10.5 (2-35)	18.2±15.9 (6-61)	P3=0.902

\bar{X} : Ortalama; SD: Standart sapma; p: Mann-Whitney U Test; *: p≤0.05 p1= ateş süresi karşılaştırması
p2=nötropeni süresi karşılaştırması p3=yatış süresi karşılaştırması

Çalışma grubunda 0, 1 ve 5. günlerde sırasıyla 30, 25, 19 kan ve 29, 24, 15 port/kateter kültürü alındı. Bu kültürlerdeki üremelere bakıldığında tanı anında alınan 30 kan kültürünün 6'sında (%20) (1-18-27 numaralı hastalarda *KNS*, 4 ve 6 numaralı hastalarda *E.coli*, 2 numaralı hastada *Enterococcus faecium*), 29 port kültürünün 3'ünde (%10.3) (2 numaralı hastada *Enterococcus faecium*, 4 numaralı hastada *E.coli*, 9 numaralı hastada *KNS*) üreme izlendi. Birinci günde alınan 25 kan kültürünün birinde (%4) (2 numaralı hastada *Enterococcus faecium*), 24 port kültürünün ikisinde (%8.3) (2 numaralı hastada *Enterococcus faecium*, 12 numaralı hastada *KNS*) üreme saptandı. Beşinci günde ise alınan 19 kan kültüründe üreme saptanmazken 15 port kültürünün birinde (%6.7) (2 numaralı hastada *Enterococcus faecium*) üreme saptandı. Kan ve/veya port kültüründe üreme saptanan sekiz hastanın ortalama geliş ateşi 38.4 ± 0.4 °C (37.9-39°C), maksimum ateşi 39.2 ± 0.7 °C (38.4-40.4°C), ateş süresi 3.4 ± 4.7 gün (1-15 gün), nötropeni süresi 15.6 ± 11.4 gün (4-35 gün) ve yatış süresi 13.6 ± 4.2 gün (8-21 gün) olarak saptandı. Üreme olmayan 22 hastada ise ortalama geliş ateşi 38.1 ± 0.5 °C (37.8-39.4°C), maksimum ateşi 38.6 ± 0.6 °C (37.8-39.9°C), ateş süresi 2.4 ± 1.4 gün (1-5 gün), nötropeni süresi 7.7 ± 6.9 gün (2-30 gün) ve yatış süresi 18.8 ± 15.5 gün (8-61 gün) olarak saptandı. Kültürde üreme olan hastalarda maksimum ateş ($p=0.045$) ve nötropeni süresi ($p=0.031$) anlamlı yüksekken geliş ateşi, ateş süresi ve yatış süresi arasında fark saptanmadı (Tablo 4.3). Ayrıca hastaların 5'inden alınan viral solunum yolu panelinde 4 hastada (%80) enfeksiyon lehine pozitif sonuç (1 ve 15 numaralı hastada *Rhinovirüs*, 7 ve 10 numaralı hastada *İnfluenza B*) saptandı.

Tablo 4.3. Kültür Üremesine Göre Ateş, Nötropeni ve Yatış Durumu

KÜLTÜRDE ÜREME (hasta sayısı)	GELİŞ ATEŞİ $\bar{X}_{\pm SD}$ (Min.- Maks)	MAKSİMUM ATEŞ $\bar{X}_{\pm SD}$ (Min.-Maks)	ATEŞ SÜRESİ $\bar{X}_{\pm SD}$ (Min.- Maks)	NÖTROPENİ SÜRESİ $\bar{X}_{\pm SD}$ (Min.-Maks)	YATIŞ SÜRESİ $\bar{X}_{\pm SD}$ (Min.- Maks)
VAR (8)	38.4±0.4 (37.9-39)	39.2±0.7 (38.4-40.4)	3.4±4.7 (1-15)	15.6±11.4 (4-35)	13.6±4.2 (8-21)
YOK (22)	38.1±0.5 (37.8- 39.4)	38.6±0.6 (37.8-39.9)	2.4±1.4 (1-5)	7.7±6.9 (2-30)	18.8±15.5 (8-61)
p	0.056	0.045*	0.662	0.031*	0.872

\bar{X} : Ortalama; SD: Standart sapma; p: Mann-Whitney U Test; *: $p \leq 0.05$

Çalışmaya katılan 30 hastanın 12'sine (%40) ilk 48 saatte başlangıç tedavilerine ek antibiyotik tedavisi başlandı. Antibiyotik değişikliği yapılan 12 hastanın 6'sının (%58) tedavisine teikoplanin, birinin tedavisine teikoplanin + amikasin, birinin tedavisine meropenem + teikoplanin eklendi. Sefoperazon ve piperasilin-tazobaktam (Pip-Taz) alan iki hastanın ilk başlanan tedavileri kesilerek meropenem + teikoplanin, sefoperazon ve sefepim alan diğer iki hastanın tedavisi ise Meropenem + Teikoplanin+ Amikasin olarak değiştirildi. İlk 48 saatte antibiyotik revizyonu yapılan 12 hastanında dokuzunun (%75) tanı anındaki ortalama MNS değerinin 0-200/ μ l, ikisinin (%16.6) 200-500/ μ l ve birinin (%8.3) ≥ 500 / μ l; beş günlük izlemde ise altısının (%50) ortalama MNS değerinin 0-200/ μ l, üçünün (%25) 200-500/ μ l ve üçünün (%25) ≥ 500 / μ l olduğu saptandı. Bu hastaların tanı anındaki ortalama ateşleri $38.24 \pm 0.52^{\circ}\text{C}$ (37.8-39.4 $^{\circ}\text{C}$), beş günlük izlemdeki ortalama ateşleri ise $37.64 \pm 0.53^{\circ}\text{C}$ (36-40.4 $^{\circ}\text{C}$) idi. Ayrıca izlem sırasında 30 hastanın 12'sinin (%40) tedavisine antifungal (3 hastada kaspofungin, 3 hastada amfoterisin-B, iki hastada flukonazol, bir hastada vorikonazol, 3 hasta çoklu antifungal), onbirinin (%36.6) tedavisine antiviral ajanlar (5 hastada oseltamivir, 4 hastada asiklovir, 2 hastada oseltamivir+asiklovir) eklendi. Antifungal eklenen 12 hastanın

10'unun(%83.3) tanı anındaki ortalama MNS değerinin 0-200 / μ l birinin 200-500/ μ l ve birinin \geq 500/ μ l; beş günlük izlemde ise sekizinin (%66.6) ortalama MNS değerinin 0-200/ μ l, dördünün \geq 500/ μ l olduğu saptandı. Bu hastaların tanı anındaki ortalama ateşleri 38.24 ± 0.57 °C ($37.8-39.4$ °C), beş günlük izlemdeki ortalama ateşleri ise 37.64 ± 0.42 °C ($36.1-40.2$ °C) idi. Hastaların antibiyotik takip çizelgeleri Tablo 4.2'de verilmiştir. Tedavi değişimi yapılan 20 hastanın (%66.6) geliş ateşi 38.2 ± 0.5 °C ($37.8-39.4$ °C), maksimum ateşi 38.9 ± 0.6 °C ($37.9-40.2$ °C), ateşli gün sayısı 3.3 ± 3.1 gün (1-15 gün), nötropenik gün sayısı 12.5 ± 9.7 gün (3-35 gün) ve yatış süresi 31.7 ± 14.9 gün (8-61 gün) olarak bulundu. Tedavi değişimi yapılmayan 10 hastanın (%33.3) ise geliş ateşi 38.2 ± 0.4 °C ($37.8-39$ °C), maksimum ateşi 38.5 ± 0.8 °C ($37.8-39$ °C), ateşli gün sayısı 1.5 ± 0.7 gün (1-3 gün), nötropenik gün sayısı 4.5 ± 2.6 gün (2-11 gün) ve yatış süresi 8.9 ± 1.5 gün (6-10 gün) olarak bulundu. Tedavi değişimi yapılan hastalarda maksimum ateş ($p=0.039$), ateşli gün sayısı ($p=0.019$), nötropenik gün sayısı ($p=0.003$) ve yatış süresi ($p=0.002$) yapılmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı. Geliş ateşi ile tedavi değişimi arasında ise korelasyon saptanmadı ($p=0.746$) (Tablo 4.4). İzlem sırasında 1 numaralı hastanın ateşi olmamasına rağmen epididimit nedeniyle üçüncü antibiyotik değişikliği yapıldı. Yine 4 ve 17 numaralı hastaların ateşleri olmadan yapılan antibiyotik değişikliklerinin nedeni ise derinleşen mukozitti. Bununla birlikte 19 numaralı hastanın 5. gün öksürüğü olması üzerine tedavi revizyonu yapıldı. Yirmi altı numaralı hastanın ikinci antibiyotik değişimi β -laktam allerjisi, 30 numaralı hastanın ikinci antibiyotik değişimi ise transaminaz artışı sebebi ile yapıldı. Yirmi bir ve 30 numaralı hastaların tanı anında başlanan antibiyotik tedavisi ile ateşleri kontrol altına alındı. Ancak 21 numaralı hastada ateşsiz 5 gün sonunda tedavinin 7.gününde yeniden ateş ve öksürük olması üzerine çekilen toraks BT'de fungus topu izlendi ve karın ağrısı olması sebebi ile çekilen Abdomen USG'de tiflit saptandı. Otuz numaralı hastanın ise ateşsiz 9 günün sonunda tedavinin 11.gününde ateş ve her iki göz çevresinde morluk (rakun gözü) olması üzerine çekilen Kraniyal BT'de maksiller ve ethmoidal sinüzit saptandı. Hastaların tedavileri bu bulgularla yeniden düzenlendi. Ayrıca 21 ve 30 numaralı hastaların takipleri sırasında galaktomannan değerlerinin pozitifleştiği saptandı. Bu hastalar halihazırda antifungal tedavi almaktaydı.

Tablo 4.4. Tedavi Değişimine Göre Ateş, Nötropeni ve Yatış Durumu

TEDAVİ DEĞİŞİMİ	GELİŞ ATEŞİ $\bar{X}_{\pm SD}$ (Min.-Maks)	MAKSİMUM ATEŞ $\bar{X}_{\pm SD}$ (Min.-Maks)	ATEŞ SÜRESİ $\bar{X}_{\pm SD}$ (Min.-Maks)	NÖTROPENİ SÜRESİ $\bar{X}_{\pm SD}$ (Min.-Maks)	YATIŞ SÜRESİ $\bar{X}_{\pm SD}$ (Min.-Maks)
VAR (20)	38.2±0.5 (37.8-39.4)	38.9±0.6 (37.9-40.2)	3.3±3.1 (1-15)	12.5±9.7 (3-35)	21.7±14.9 (8-61)
YOK (10)	38.2±0.4 (37.8-39)	38.5±0.8 (37.8-40.4)	1.5±0.7 (1-3)	4.5±2.6 (2-11)	8.9±1.5 (6-10)
p	0.746	0.039*	0.019*	0.003*	0.002*

\bar{X} : Ortalama; SD: Standart sapma; p: Mann-Whitney U Test; *: $p \leq 0.05$

Tablo 4.5. Hastaların Antibiyotik Takip Çizelgeleri

OLGU	TANI	KÜLTÜRDE ÜREME*	1.DEĞİŞİM				2.DEĞİŞİM				3.DEĞİŞİM				4.DEĞİŞİM				ATEŞLİ GÜN	YATIŞ SÜRESİ
			GÜNÜ	DEĞİŞİM (gün)**	MNS	MAKS ATEŞ	GÜNÜ	DEĞİŞİM (gün)**	MNS	MAKS ATEŞ	GÜNÜ	DEĞİŞİM (gün)**	MNS	MAKS ATEŞ	GÜNÜ	DEĞİŞİM (gün)**	MNS	MAKS ATEŞ		
1	Pip-Taz (7)	KNS (K)	3	Oseltamivir (5)	0	37.8	4	Teikoplanin (12)	0	38.2	7	Asiklovir (10) Meropenem (10)	100	36.8	-				3	17
2	Sefepim (1)	Enterekok (K,P)	1	Teikoplanin (4) Meropenem (17) Amikasin (10)	0	39.7	3	Kaspofungin (16)	0	39.4	5	Linezolid (16) Oseltamivir (5)	400	39.5	19	Amfoterisin (2) Siprofloksasin (2)	7001	37.8	15	21
3	Sefoperazon (8)		2	Teikoplanin (6)	0	37.4													1	9
4	Pip-Taz (14)	E.coli (K,P)	6	Asiklovir (8) Flukonazol (8) Amikasin (8)	100	36.8													3	14
5	Sefepim (11)		2	Teikoplanin (9)	0	39	3	Kaspofungin (11)	0	37.6									3	16
6	Sefoperazon (1)	E.coli (K)	1	Teikoplanin (12) Meropenem (15) Amikasin (12)	0	39													1	15
7	Pip-Taz (5) Makrol (5)		1	Teikoplanin (3)	800	39.8	3	Amikasin (3) Oseltamivir (5)	200	37.8	5	Sefepim (5)	200	36.3					2	10
8	Sefoperazon (8)																		1	8

9	Sefepim (8) Flukonazol (8)	KNS (P)	2	Teikoplanin (6)	100	37.4												1	8
10	Sefepim (13)		3	Oseltamivir (5)	0	38.6	5	Teikoplanin (8) Kaspofungin (8)	0	38.8								5	13
11	Pip-Taz (7)		3	Asiklovir (4)	1100	36.2												1	7
12	Pip-Taz (10)	KNS (P)																1	10
13	Sefoperazon (12)		2	Teikoplanin (10) Amikasin (10)	0	38.9												3	12
14	Sefoperazon (10)																	2	10
15	Sefepim (9)																	2	9
16	Sefepim (10)		2	Teikoplanin (8)	300	39.4	4	Amikasin (6) Amfoterisin (6)	400	37.9								4	10
17	Pip-Taz (13)		5	Teikoplanin (9), Vorikonazol (9)	1100	36.4												1	14
18	Sefoperazon (10)	KNS (K)																1	10
19	Pip-Taz (5)		5	Meropenem (15) Makrol (14)	0	36.2												3	20
20	Pip-Taz (25) Oseltamivir (5)		1	Teikoplanin (26) Meropenem (10)	0	38.5	3	Asiklovir (10) Kaspofungin (26)	900	38.8								3	38
21	Sefepim (6) Oseltamivir (5)		7	Meropenem (13) Teikoplanin (13)	0	38.3												5	61 (7)

4.3. Tam Kan Sayımı ve Biyokimya Değerleri

Çalışma grubunda 0, 1 ve 5. günlerde ölçülen değerler incelendiğinde ortalama beyaz küre (BK) değeri tanı anında, 1 ve 5. günlerde sırasıyla $1150 \pm 1336.4/\mu\text{l}$ (100-6600/ μl), $1375 \pm 1475.1/\mu\text{l}$ (100-6900/ μl), $2225 \pm 1984.9/\mu\text{l}$ (100-7000/ μl) bulundu. Kontrol gruplarının çalışmaya katıldıkları günde alınan ortalama BK değeri ALL-KG'da $4120 \pm 2110.3/\mu\text{l}$ (900-9200/ μl), S-KG'da $7480 \pm 2733.1/\mu\text{l}$ (4000-14600/ μl) olarak saptandı. Çalışma grubunda tanı anında ölçülen ortalama BK değeri ile birinci gün ölçülen ortalama BK değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken ($p=0.22$), tanı anındaki değer beşinci gün ölçülen ortalama BK değeriyle karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulundu ($p=0.003$). Üç grubun tanı anında ölçülen ortalama BK değerleri karşılaştırıldığında birbirinden farklı bir dağılım gösterdiği saptandı ($p<0.001$). Çalışma grubunun ortalaması en düşükken [$1150 \pm 1336.4/\mu\text{l}$ (100-6600/ μl)], S-KG en yüksek ortalamaya sahipti [$7480 \pm 2773.1/\mu\text{l}$ (4000-14600/ μl)]. Çalışma grubundaki ortalama MNS değeri 0, 1 ve 5.günlerde sırasıyla $126.7 \pm 218.1/\mu\text{l}$ (0-800/ μl), $321.4 \pm 611.8/\mu\text{l}$ ve $989.3 \pm 1309/\mu\text{l}$ (0-4100 / μl) olarak saptandı. Beşinci gündeki MNS'larına bakıldığında 14 hastanın (%46.6) MNS'nın 0-200/ μl arası [ortalama $38.46 \pm 50.63/\mu\text{l}$ (0-200/ μl)], 2 hastanın (%6.6) 200-500/ μl arası [ortalama $400 \pm 0/\mu\text{l}$ (400-400/ μl)], 14 hastanın (%46.6) ise $\geq 500/\mu\text{l}$ [ortalama $1957.14 \pm 1248.82/\mu\text{l}$ (600-4100/ μl)] olduğu görüldü. Beyaz küre sayılarındaki gibi ÇG'da tanı anında ölçülen ortalama MNS değeri ile birinci gün ölçülen ortalama MNS değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken ($p=0.076$), tanı anındaki MNS beşinci gün ölçülen ortalama MNS değerinden anlamlı düşük bulundu ($p=0.001$). Çalışma grubunda tanı anında, diğer 2 grupta başvuruda ölçülen ortalama MNS değerleri yine birbirinden farklı dağılım gösteriyordu ($p<0.001$). En düşük ortalama ÇG'da [$126.7 \pm 218.1/\mu\text{l}$ (0-800/ μl)], en yüksek ortalama ise SK-G'da [$3470.0 \pm 1875.8/\mu\text{l}$ (1300-8400/ μl)] saptandı. Çalışma grubunda ölçülen ortalama hemoglobin (HGB) değeri tanı anında, birinci ve beşinci günlerde sırasıyla 9.05 ± 1.52 gr/dl (7-13 gr/dl), 8.43 ± 1.19 gr/dl (7-11 gr/dl) ve 9.24 ± 1.49 gr/dl (7-13 gr/dl) bulundu. Çalışma grubunda tanı anında ölçülen ortalama HGB değerinin birinci gün ölçülen HGB değerinden anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0.012$). Birinci gün ve 5.gün ölçülen ortalama HGB değerleri arasında fark saptanmadı ($p=0.063$). Çalışma grubunda tanı anında, diğer 2 grupta başvuruda

ölçülen ortalama HGB değerleri yine birbirinden farklı dağılım gösteriyordu ($p<0.001$). En düşük ortalama ÇG'da [9.05 ± 1.52 gr/dl (7–13 gr/dl)], en yüksek ortalama ise SK-G'da [12.41 ± 1.35 gr/dl (9-15 gr/dl)] saptandı. Çalışma grubunda ortalama platelet (PLT) değerlerinin beş gün içerisinde artış gösterdiği; tanı anında, 1 ve 5. günlerde sırasıyla $74933.3\pm 60536.1/\mu\text{l}$ (11000-204000/ μl), $75392.9\pm 60345.5110/\mu\text{l}$ (13000-235000/ μl) ve $110892.9\pm 89475.6/\mu\text{l}$ (14000-345000/ μl) olduğu bulundu. Çalışma grubunda tanı anında ölçülen ortalama PLT değeri ile birinci gün ölçülen değer arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0.966$), tanı anındaki PLT değerinin beşinci gün ölçülen ortalama PLT değerinden anlamlı düşük olduğu saptandı ($p=0.006$). Çalışma grubunda tanı anında, diğer gruplarda başvuru anında ölçülen ortalama PLT değerleri üç grupta birbirinden farklı bir dağılım gösteriyordu ($p<0.001$). En düşük ortalama ÇG'da [$74933.3\pm 60536.1/\mu\text{l}$ (11000-204000/ μl)], en düşük ortalama S-KG'da [$326300\pm 84225.5/\mu\text{l}$ (207000-545000/ μl)] saptandı. Çalışma ve kontrol gruplarındaki olguların hemogram değerleri Tablo 4.6'da, değerlerin karşılaştırılması Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.6. Çalışma Grubu ve Kontrol Gruplarının Hemogram Parametreleri

	ÇG	ALL-KG	S-KG
	$\bar{X} \pm SD$ (Min.-Maks)	$\bar{X} \pm SD$ (Min.-Maks.)	$\bar{X} \pm SD$ (Min.-Maks.)
BK(/μl) (0.gün)	1150 \pm 1336.4 (100 – 6600)	4120 \pm 2110.3 (900 – 9200)	7480 \pm 2733.1 (4000–14600)
BK(/μl) (1.gün)	1375 \pm 1475.1 (100 – 6900)	-	-
BK(/μl) (5.gün)	2225 \pm 1984.9 (100 – 7000)	-	-
MNS(/μl)(0.gün)	126.7 \pm 218.1 (0 – 800)	2313.3 \pm 1775.1 500 – 7900	3470.0 \pm 1875.8 1300 – 8400
MNS(/μl)(1.gün)	321.4 \pm 611.8 (0 – 3100)	-	-
MNS(/μl)(5.gün)	989.3 \pm 1309 (0 – 4100)	-	-
HGB(gr/dl)(0.gün)	9.05 \pm 1.52 (7 – 13)	10.7 \pm 1.71 (8.5 – 14.7)	12.41 \pm 1.35 (9 - 15)
HGB(gr/dl)(1.gün)	8.43 \pm 1.19 (7 – 11)	-	-
HGB(gr/dl)(5.gün)	9.24 \pm 1.49 (7 – 13)	-	-
PLT(/μl)(0.gün)	74933.3 \pm 60536.1 (11000 – 204000)	254966.7 \pm 174536.5 (20000 – 858000)	326300 \pm 84225.5 (207000 – 545000)
PLT(/μl)(1.gün)	75392.9 \pm 60345.51 (13000 – 235000)	-	-
PLT(/μl)(5.gün)	110892.9 \pm 89475.6 (14000 – 345000)	-	-

\bar{X} : Ortalama; SD: Standart sapma,

Tablo 4.7. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması*

	ÇG 0/1.günlerin karşılaştırma sı (p1)	ÇG 0/5.günlerin karşılaştırma sı (p2)	ÇG 1/5.günlerin karşılaştırma sı (p3)	ÇG ile ALL- KG 0.günlerin karşılaştırılma sı (p4)	ÇG ile S-KG 0.günlerin karşılaştırılma sı (p5)	ALL-KG ile S-KG 0.günlerin karşılaştırılma sı (p6)	ÇG, ALL-KG ve S-KG 0.günlerin karşılaştırılma sı (p7)
BK	0.226	0.003	0.009	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
MN	0.076	0.001	0.008	<0.001	<0.001	0.006	<0.001
S							
HG	0.012	0.821	0.063	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
B							
PLT	0.966	0.014	0.006	<0.001	<0.001	0.004	<0.001

*Tüm veriler p değerlerini temsil etmektedir

p1- p2- p3 = Wilcoxon Signed Ranks Test, p4- p5- p6 = Mann Whitney U Test, P7 = Kruskal Wallis Test

Çalışma grubunda 0, 1 ve 5. günlerde ölçülen biyokimyasal değerler incelendiğinde Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinin beş gün içerisinde anlamlı değişiklik göstermediği saptandı (Tablo 4.8). Tanı anında ölçülen ortalama AST değerlerinin üç grupta benzer dağılım gösterdiği saptandı (p=0.213). Çalışma grubunda tanı anında, kontrol gruplarında başvuru anında ölçülen ortalama ALT değeri ise ÇG ile ALL-KG’da benzer dağılım gösterirken (p=0.429) S-KG’da diğer iki gruba göre anlamlı düşük bulundu (p<0.001). Çalışma grubunda tanı anında diğer gruplarda başvuru anında ölçülen ortalama üre değerlerinin benzer dağılım gösterdikleri bulundu (p=0.209). Çalışma grubundaki hastaların tanı anında ölçülen ortalama kan üre düzeyleri beşinci gün ölçülen değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek olarak saptandı (p=0.014). Çalışma grubunda tanı anında diğer gruplarda başvuru anında ölçülen ortalama CR değerleri üç grupta karşılaştırıldığında S-KG’da ÇG ve ALL-KG grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı (p<0.001). Ancak bireylerin tümünün CR değeri yaşlarına göre normal sınırlar içinde olduğu izlendi. Çalışma grubundaki hastaların tanı anında ölçülen ortalama kreatinin (CR) düzeyleri beşinci gün ölçülen değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptandı (p=0.04). Çalışma ve kontrol gruplarındaki olguların biyokimya değerleri Tablo 4.8’de, değerlerin karşılaştırılması Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.8. Çalışma Grubu ve Kontrol Gruplarının Biyokimya Parametreleri

	ÇG	ALL-KG	S-KG
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
	Min.-Maks.	Min.-Maks.	Min.-Maks.
AST(IU/L)(0.GÜN)	42.1±52.09 (17 - 263)	50.53±47.81 (17 - 226)	30.16±9.48 (17 - 58)
AST(IU/L)(1.GÜN)	35.10±29.01 (13 - 141)	- -	- -
AST(IU/L) (5.GÜN)	34.36±28.01 (12 - 124)		
ALT(IU/L) (0.GÜN)	60.1±55.20 (8 - 257)	59.63±77.59 (9 - 377)	15.83±5.83 (10 - 41)
ALT(IU/L) (1.GÜN)	51.37±44.26 (8 - 177)	- -	- -
ALT(IU/L) (5.GÜN)	46.63±44.48 (13 - 189)		
ÜRE(mg/dl)(0.GÜN)	27.13±16.96 (9 - 93)	22.3±12.52 (8 - 62)	24.96±7.99 (3 - 44)
ÜRE(mg/dl) (1.GÜN)	19.06±10.96 (6 - 50)	- -	- -
ÜRE(mg/dl) (5.GÜN)	20.73±15.36 (3 - 76)		
CR(mg/dl) (0.GÜN)	0.44±0.16 (0.27 - 0.89)	0.45±0.13 (0.29 - 0.98)	0.58±0.12 (0.37 - 0.82)
CR(mg/dl) (1.GÜN)	0.42±0.14 (0.27 - 0.89)	- -	- -
CR(mg/dl) (5.GÜN)	0.39±0.14 (0.2 - 0.92)		

\bar{X} : Ortalama; SD: Standart sapma

Tablo 4.9. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırılması*

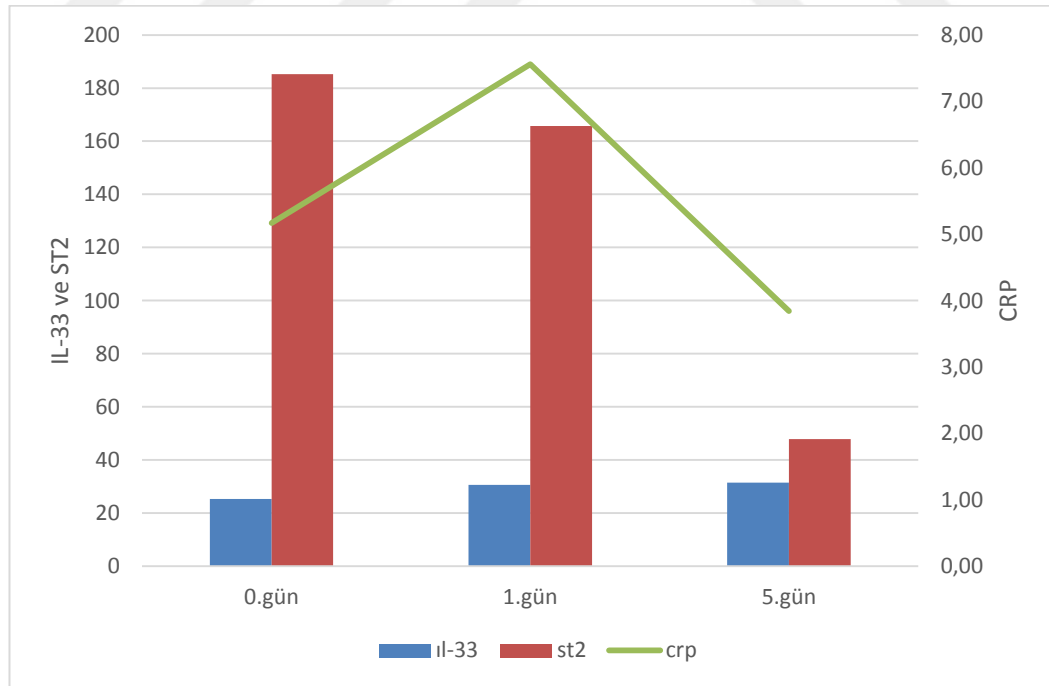
	ÇG 0/1.günlerin karşılaştırma sı (p1)	ÇG 0/5.günlerin karşılaştırma sı (p2)	ÇG 1/5.günlerin karşılaştırma sı (p3)	ÇG ile ALL- KG 0.günlerin karşılaştırılma sı (p4)	ÇG ile S-KG 0.günlerin karşılaştırılma sı (p5)	ALL-KG ile S-KG 0.günlerin karşılaştırılma sı (p6)	ÇG, ALL-KG ve S-KG 0.günlerin karşılaştırılma sı (p7)
AS T	0.190	0.537	0.746	0.122	0.437	0.190	0.213
AL T	0.07	0.092	0.387	0.429	<0.001	<0.001	<0.001
ÜR E	<0.001	0.014	0.546	0.201	0.819	0.083	0.209
CR	0.121	0.04	0.253	0.277	<0.001	<0.001	<0.001

*Tüm veriler p değerlerini temsil etmektedir.

p1- p2- p3 = Wilcoxon Signed Ranks Test, p4- p5- p6 = Mann Whitney U Test, P7 = Kruskal Wallis Test

Çalışma grubundaki hastaların ortalama CRP değerleri tanı anında, 1 ve 5. günlerde sırasıyla 5.17±6.23 mg/dl (0-30 mg/dl), 7.56±7.52 mg/dl (1-27 mg/dl) ve 3.84±5.49 mg/dl (0-25 mg/dl) olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tanı anında ölçülen ortalama CRP değeri, birinci gün ölçülen değerden düşük saptandı. Birinci gün ölçülen ortalama CRP değeri ise beşinci günde ölçülen değerle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu (p<0.001) (Şekil 4.3). Grupların tanı anındaki ortalama CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p<0.001). En yüksek ortalama 5.17±6.23 mg/dl (0-30 mg/dl) ile ÇG'da izlendi. Çalışma grubundaki hastaların ortalama IL-33 değeri tanı anında, 1 ve 5. günlerde sırasıyla 25.31±21.33 ng/L (0-94 ng/L), 30.55±23.41 ng/L (9-93 ng/L) ve 31.43±23.45 ng/L (7-88 ng/L) olarak saptandı. Beş günlük izlemdeki ortalama IL-33 değerleri benzer dağılım göstermekteydi (p=0.820) (Şekil 4.3). Kontrol gruplarında ise başvuru anında ölçülen ortalama IL-33 değeri ALL-KG'nda 39.02±26.40 ng/L (0-90 ng/L) iken, S-KG'nda 26.43±22.01 ng/L (2-84 ng/L) olarak bulundu. Çalışma grubunda ölçülen ortalama IL-33 değeri S-KG ile karşılaştırıldığında anlamlı fark

saptanmadı. Ancak her üç grup birbiri ile karşılaştırıldığında ALL-KG'da ortalama IL-33 değerinin anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p=0.038$). Çalışma grubundaki hastaların ortalama ST2 değeri tanı anında, 1 ve 5. günlerde sırasıyla 185.3 ± 371.49 ng/ml (2-1200 ng/ml), 165.75 ± 347.2 ng/ml (2-1200 ng/ml) ve 65.3 ± 164.9 ng/ml (2-691ng/ml) olarak bulundu. Beş günlük izlemde ortalama ST2 değerinde anlamlı değişiklik izlenmedi (Şekil 4.3). İzlemde ST2 ve CRP düzeylerinin düşüşü arasında korelasyon saptanmadı. Kontrol gruplarında ise başvuru anında ölçülen ortalama ST2 değerleri ALL-KG'nda 41.96 ± 142.4 ng/ml (0-769 ng/ml) iken S-KG'da 3.33 ± 2.34 ng/ml (0-9 ng/ml) olarak bulundu. Çalışma grubunda tanı anında diğer gruplarda başvuru anında ölçülen ortalama ST2 değerleri karşılaştırıldığında ÇG'nda anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$). Beş günlük izlemde ortalama IL-33 ve ST2 düzeylerinin ortalama MNS düzeyiyle karşılaştırılması Şekil 4.4'te incelenmiştir. İzlemde IL-33 ve MNS düzeylerinin arttığı gösterilse aralarında korelasyon saptanmadı. Çalışma ve kontrol gruplarındaki olguların enfeksiyon belirteçleri değerleri Tablo 4.10'da, değerlerin karşılaştırılması Tablo 4.11'de verilmiştir.



Şekil 4.3. Beş Günlük İzlemde CRP, IL-33 ve ST2 Değişimi

Tablo 4.10. Çalışma ve Kontrol Gruplarında CRP, IL-33 ve ST2 Düzeyleri

	ÇG	ALL-KG	S-KG
	$\bar{X} \pm SD$ (Min.-Maks.)	$\bar{X} \pm SD$ (Min.-Maks.)	$\bar{X} \pm SD$ (Min.-Maks.)
CRP(mg/dl)(0.gün)	5.17±6.23 (0 - 30)	0.34±0.22 (0 - 1)	0.37±0.33 (0 - 2)
CRP(mg/dl) (1.gün)	7.56±7.52 (1 - 27)	-	-
CRP(mg/dl) (5.gün)	3.84±5.49 (0 - 25)	-	-
IL-33(ng/L) (0.gün)	25.31±21.33 (0 - 94)	39.02±26.40 (0 - 90)	26.43±22.01 (2 - 84)
IL-33(ng/L) (1.gün)	30.55±23.41 (9 - 93)	-	-
IL-33(ng/L) (5.gün)	31.43±23.45 (7 - 88)	-	-
ST2(ng/ml) (0.gün)	185.3±371.49 (2 - 1200)	41.96±142.4 (0 - 769)	3.33±2.34 (0 - 9)
ST2(ng/ml) (1.gün)	165.75±347.2 (2 - 1200)	-	-
ST2(ng/ml) (5.gün)	65.3±164.9 (2 - 691)	-	-

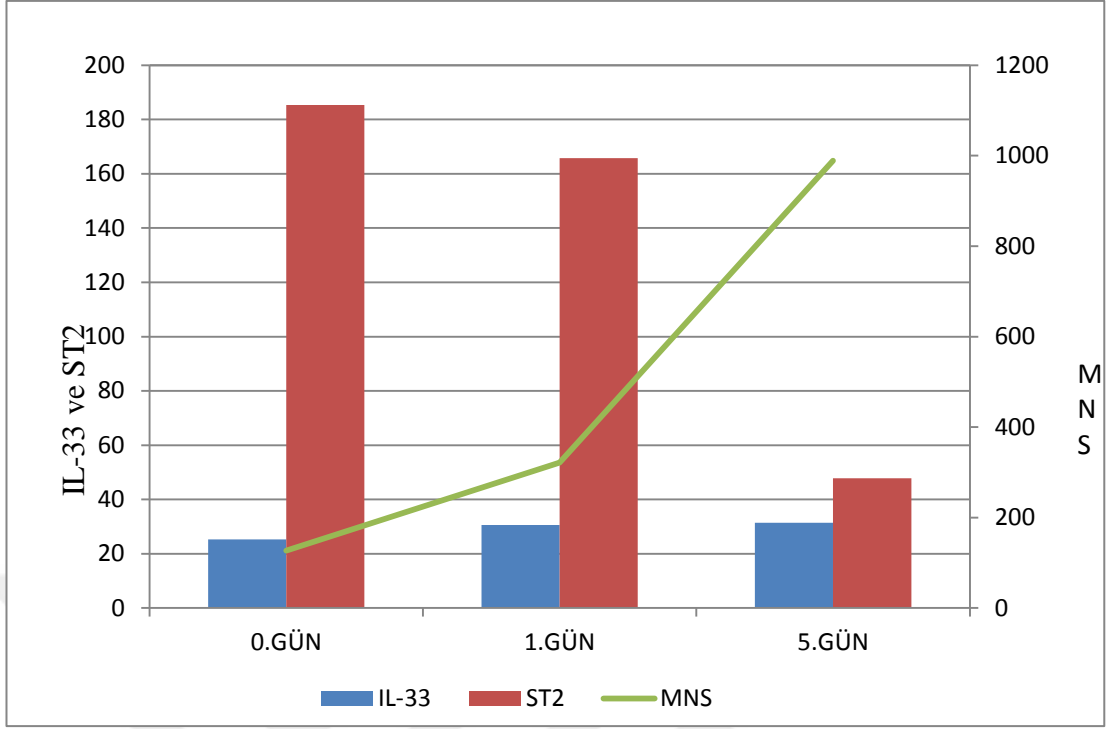
\bar{X} : Ortalama; SD: Standart sapma

Tablo 4.11. Çalışma ve Kontrol Gruplarının CRP, IL-33 ve ST2 Düzeylerinin Karşılaştırılması*

	ÇG 0/1.günlerin karşılaştırma sı (p1)	ÇG 0/5.günlerin karşılaştırma sı (p2)	ÇG 1/5.günlerin karşılaştırma sı (p3)	ÇG ile ALL- KG 0.günlerin karşılaştırılma sı (p4)	ÇG ile S-KG 0.günlerin karşılaştırılma sı (p5)	ALL-KG ile S-KG 0.günlerin karşılaştırılma sı (p6)	ÇG, ALL-KG ve S-KG 0.günlerin karşılaştırılma sı (p7)
CR	0.052	0.027	<0.001	<0.001	<0.001	0.865	<0.001
P							
IL- 33	0.221	0.382	0.820	0.02	0.779	0.039	0.038
ST2	0.829	0.056	0.086	0.005	<0.001	0.002	<0.001

*Tüm veriler p değerlerini temsil etmektedir.

p1- p2- p3 = Wilcoxon Signed Ranks Test, p4- p5- p6 = Mann Whitney U Test, P7 = Kruskal Wallis Test



Şekil 4.4. Beş Günlük İzlemde IL-33, ST2 ve MNS Değişimleri

4.4.IL-33 ve ST2 İlişkili Sonuçlar

Çalışmaya katılan hastaların tanı anındaki ateşi ortalama $38.2 \pm 0.45^{\circ}\text{C}$ ($37.8-39.4^{\circ}\text{C}$) olarak bulundu. Yirmi (%66.6) hastanın ateşi 38.2°C ve altındayken, 10 hastanın ateşi 38.2°C 'den daha yüksekti. Buna göre hastalar 2 alt gruba ayrılmış oldu. Bu iki alt gruptaki hastaların 0, 1 ve 5. günlerdeki IL-33 ve ST2 değerleri arasında fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.12). Geliş ateşiyle IL-33 ve ST2 değerleri arasında bir ilişki yoktu.

Çalışmaya katılan hastaların beş günlük izlemde maksimum ateşinin ortalaması $38.79 \pm 0.69^{\circ}\text{C}$ ($37.8-40.4^{\circ}\text{C}$) bulundu. Hastalardan 18'inin (%60) maksimum ateşi $\leq 38.8^{\circ}\text{C}$ iken 12'sinin (%40) ateşi $> 38.8^{\circ}\text{C}$ 'ydi. Buna göre hastalar 2 alt gruba ayrılmış oldu. Bu iki alt gruptaki hastaların ilk anda, 1 ve 5. günlerde ölçülen ortalama IL-33 ve ST2 değerleri arasında fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.12). Hastaların izlemdeki maksimum ateşi ile IL-33 ve ST2 değerleri arasında bir ilişki yoktu.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama ateşli gün sayısı 2.66 ± 2.64 gün (1-15 gün) olarak bulundu. Hastalardan 24'ünün (%80) ilk 3 gün içerisinde, 6'sının (%20) 3 günden sonra afebril hale geldiği izlendi. Buna göre hastalar iki alt gruba ayrıldı. Bu iki alt gruptaki hastaların ilk anda, 1 ve 5. günlerde ölçülen ortalama IL-33 ve ST2 değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.12). Hastaların ateşli seyrettikleri gün sayıları ile IL-33 ve ST2 arasında ilişki yoktu.

Çalışmaya katılan hastaların ortalama nötropenik gün sayısı 9.83 ± 8.85 gün (2-35 gün) olarak bulundu. Hastaların 20'sinde nötropenik gün sayısı (%66.6) ≤ 10 gün, 10'unda (%33.3) ise > 10 gün saptandı. Buna göre hastalar iki alt gruba ayrıldı. Bu iki alt gruptaki hastaların tanı anında ve 1. günlerde ölçülen ortalama IL-33 ve ST2 ile 5. gün ölçülen ST2 değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Beşinci gün ölçülen IL-33 değeri ise 10 günden daha uzun süre nötropenik kalanlarda anlamlı yüksek bulundu. ($p = 0.044$) (Tablo 4.12).

Çalışmaya katılan hastaların hastanede kaldıkları gün sayısı ortalama 17.43 ± 13.58 gün (6-61 gün) bulundu. Hastaların 22'sinin on yedi gün ve altında 8'inin ise on yedi günden daha uzun süre hastanede kaldığı saptandı. Buna göre hastalar iki alt gruba ayrıldı. Bu iki alt gruptaki hastaların tanı anında, 1 ve 5. günlerde ölçülen ortalama IL-33 ve ST2 değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hastaların hastanede kaldıkları gün sayıları ile IL-33 ve ST2 arasında ilişki yoktu. (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastalarımızın IL-33 ve ST2 Düzeylerinin Klinik Verilere Göre Dağılımı

		IL-33 0.GÜN		ST2 0.GÜN		IL-33 1.GÜN		ST2 1.GÜN		IL-33 5.GÜN		ST2 5.GÜN		
		N	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	P	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	P	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	P	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	P	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	P		
Geliş ateşi	ÇG≤ 38.2	20	21.1±16.7 (0-66)	0.267	253.3±437.9 (3-1200)	0.588	32.2±24.1 (9-93)	0.880	224.6±397.9 (3-1200)	0.248	30.6±23.4 (7-88)	0.448	63.5±156.4 (2-691)	0.475
	ÇG>38.2	10	33.7±27.7 10-94		49.4±95.5 (2-316)		29.3±20.7 (9-74)		21.8±21.1 (2-63)		37.1±23.6 (8-69)		69.1±189.6 (2-608)	
Maksimum ateşi	ÇG≤ 38.8	18	23.9±17.4 (0-66)	0.819	227.3±394.5 (3-1200)	0.573	29.9±19.8 (9-75)	0.950	142.0±310.5 (3-1200)	0.545	30.4±20.8 (7-65)	0.917	60.6±145.9 (2-608)	0.439
	ÇG>38.8	12	27.4±26.9 (9-94)		122.3±340.8 (2-1200)		33.4±27.4 (9-93)		179.6±385.9 (2-1200)		36.4±27.1 (8-88)		72.4±196.6 (2-691)	
Ateşli gün sayısı	ÇG≤3 gün	24	24.9±21.8 (0-94)	0.860	176.4±351.4 (3-1200)	0.527	31.6±24.7 (9-93)	0.705	142.3±302.1 (2-1200)	0.561	32.5±24.9 (7-88)	0.940	69.8±180.4 (2-691)	0.494
	ÇG>3 gün	6	26.6±21.5 (10-64)		220.7±480.2 (2-1200)		30.0±14.2 (13-47)		216.1±482.1 (5-1200)		33.9±16.7 (8-52)		47.4±86.2 (6-223)	
Nötropenik gün sayısı	ÇG≤10 gün	20	22.3±16.8 (0-66)	0.422	179.8±376.1 (3-1200)	0.448	28.1±19.6 (9-75)	0.267	125.9±303.5 (2-1200)	0.914	26.4±20.1 (7-65)	0.044*	59.4±139.1 (2-608)	0.914
	ÇG>10 gün	10	31.2±28.5 (9-94)		196.2±381.9 (2-1200)		37.7±28.0 (10-93)		219.4±405.4 (5-1200)		45.6±24.9 (9-88)		77.2±215.6 (6-691)	
Yatış süresi	ÇG ≤17 gün	22	24.3±22.2 (0-94)	0.368	174.8±362.4 (3-1200)	0.801	33.1±24.8 (9-93)	0.836	124.4±290.7 (2-1200)	0.765	34.5±25.5 (7-88)	0.765	72.6±188.4 (2-691)	0.118
	ÇG>17 gün	8	28.2±19.8 (10-64)		214.3±420.1 (2-1200)		26.3±16.1 (10-47)		246.8±451.3 (5-1200)		28.3±15.9 (8-48)		45.3±74.1 (6-223)	

\bar{X} : Ortalama; SD: Standart sapma, ÇG: Çalışma Grubu

Tanı anında alınan kan kültüründe üreme olan ve olmayan hastalarda, tanı anında bakılan ortalama BK, MNS, IL-33 ve ST2 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken, ortalama CRP değerinin kan kültüründe üreme olan hastalarda anlamlı yüksek olduğu saptandı (p=0.021). Tanı anındaki kan kültüründe üreme saptanan hastalarda ortalama IL-33 değeri [37.59±34.63 ng/L (8-94 ng/L)] üreme olmayanlara göre yüksekti [22.24±16.24 ng/L (0-66 ng/L)]. Yine kan kültüründe üreme saptanan hastalarda ortalama ST2 değeri [383.7±471.97 ng/ml (2-1200 ng/ml)] üreme saptanmayanlara göre yüksekti [135.7±335.8 ng/ml (3-1200 ng/ml)]. Ancak, bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tanı anında ölçülen ortalama IL-33 (p=0.494) ve ST2 (p=0.21) değeri ile kültürde üreme arasında ilişki yoktu (Tablo 4.10).

Tablo 4.13. Kan Kültürü (0. Gün) Üremesine Göre Değerlerin Dağılımı

		N	$\bar{X}\pm SD$	Ortanca	Minimum- Maksimum	p
BK (μl)	Üreme Var	6	1333.3±2582.8	350	100 – 6600	0.057
	Üreme Yok	24	1104.2±889.3	950	200 – 4100	
MNS (μl)	Üreme Var	6	0.0	0.0	0 – 0	0.093
	Üreme Yok	24	158.3±233.9	0.0	0 – 800	
CRP (mg/dl)	Üreme Var	6	9.87±5.43	9.82	1 – 16	0.021*
	Üreme Yok	24	3.99±5.95	2.01	0 – 30	
IL-33 (ng/L)	Üreme Var	6	37.59±34.63	24.05	8 – 94	0.494
	Üreme Yok	24	22.24±16.24	15.27	0 – 66	
ST2 (ng/ml)	Üreme Var	6	383.7±471.97	211.5	2 - 1200	0.210
	Üreme Yok	24	135.7±335.8	11.5	3 – 1200	

\bar{X} : Ortalama; SD: Standart sapma; p: Mann-Whitney U Test; *: p≤0.05

Tanı anında alınan port kültürlerinde üreme olan ve olmayan hastalarda, tanı anında bakılan ortalama BK, MNS, CRP, IL-33 ve ST2 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p < 0.05$). Tanı anında ölçülen ortalama IL-33 ve ST2 değerleri port kültüründe üreme olduğu durumda sırasıyla 39.96 ± 21.2 ng/L (24-64 ng/L), 37.3 ± 60.03 ng/ml (2-107 ng/ml) iken üremenin olmadığı durumda 24.26 ± 21.3 ng/L (0-94 ng/L), 209.2 ± 394.1 ng/ml (3-1200 ng/ml) olarak bulundu. . Tanı anında ölçülen ortalama IL-33 ($p = 0.172$) ve ST2 ($p = 0.172$) değeri ile kültürde üreme arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Port Kültüründeki (0. Gün) Üremeye Göre Değerlerin Dağılımı

		N	$\bar{X} \pm SD$	Ortanca	Minimum- Maksimum	p
BK (μl)	Üreme Var	3	333.3 ± 115.5	400	200 – 400	0.08
	Üreme Yok	26	1130.8 ± 1281.5	900	100 – 6600	
MNS (μl)	Üreme Var	3	33.3 ± 57.7	0.0	0 – 100	0.813
	Üreme Yok	26	130.8 ± 229.4	0.0	0 – 800	
CRP mg/dl)	Üreme Var	3	4.41 ± 5.6	1.38	1 – 11	0.660
	Üreme Yok	26	5.23 ± 6.5	2.33	0 – 30	
IL-33 (ng/L)	Üreme Var	3	39.96 ± 21.2	32.5	24 – 64	0.172
	Üreme Yok	26	24.26 ± 21.3	14.4	0 – 94	
ST2 (ng/ml)	Üreme Var	3	37.3 ± 60.03	2.85	2 - 107	0.172
	Üreme Yok	26	209.2 ± 394.1	12.04	3 – 1200	

\bar{X} : Ortalama; SD: Standart sapma; p: Mann-Whitney U Test

Beş günlük izlemde sekiz hastanın (%26.6) kan ve/veya port kültüründe üreme saptandı. Ortalama IL-33 düzeyleri üreme olan hastalarda tanıda, 1 ve 5.günlerde sırasıyla 36.7±29.9 ng/L (8-94 ng/L), 41.9±29.4 ng/L (9-93 ng/L) ve 53.6±23.5 ng/L (7 – 88 ng/L) iken üreme olmayan hastalarda 21.2±16.2 ng/L (0-66 ng/L), 27.4±19.2 ng/L (9-75 ng/L) ve 25.2±18.4 ng/L (8-65 ng/L) olarak saptandı. Ortalama ST2 düzeyleri ise üreme olanlarda tanıda, 1 ve 5.günlerde sırasıyla 292.3±433.4 ng/ml (2-1200ng/ml), 266.1±455.9 ng/ml (5-1200 ng/ml) ve 167.8±298.2 ng/ml (8-94 ng/ml) iken üreme olmayanlarda 146.4±349.3 ng/ml (3-1200 ng/ml), 117.4±284.8 ng/ml (2-1200 ng/ml) ve 28.1±49.5 ng/ml (2-223 ng/ml) olarak saptandı. Birinci ve 5.günlerde kültür üremesi olan hastalarda IL-33 düzeyi olmayanlara göre anlamlı yüksekti (p=0.021, p=0.021). Beş günlük izlemde ölçülen ortalama ST2 düzeyleri ile kültürde üreme arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kültürde Üremeye Göre Değerlerin Dağılımı

		N	$\bar{X}\pm SD$	Ortanca	Minimum- Maksimum	p
IL33 (0.gün)	Üreme Var	8	36.7±29.9	27.9	8 – 94	0.057
	Üreme Yok	22	21.2±16.2	12.6	0 – 66	
ST2 (0.gün)	Üreme Var	8	292.3±433.4	70.0	2 – 1200	0.093
	Üreme Yok	22	146.4±349.3	11.5	3 – 1200	
IL33 (1.gün)	Üreme Var	8	41.9±29.4	39.5	9 – 93	0.021*
	Üreme Yok	22	27.4±19.2	19.6	9 – 75	
ST2 (1.gün)	Üreme Var	8	266.1±455.9	45.7	5 – 1200	0.494
	Üreme Yok	22	117.4±284.8	11.1	2 – 1200	
IL33 (5.gün)	Üreme Var	8	53.6±23.5	55.6	7 – 88	0.021*
	Üreme Yok	22	25.2±18.4	14.7	8 – 65	
ST2 (5.gün)	Üreme Var	8	167.8±298.2	7.8	8 – 94	0.494
	Üreme Yok	22	28.1±49.5	11.3	2 – 223	

\bar{X} : Ortalama; SD: Standart sapma; p: Mann-Whitney U Test; *: p≤0.05

İzlem sırasında ES alan 22 (%73.3), almayan 8 (%26.6); TS alan 18 (%60), almayan 12 (%40); TDP alan 3 (%10), almayan 27 (%90); G-CSF alan 15 (%50), almayan (%50) hasta vardı. Çalışmaya katılan hastalar izlem sırasında kan ürünü (ES, TS, TDP, GCSF) alıp almama durumuna göre iki alt sınıfa ayrıldı. Buna göre transfüzyon desteği yapılan hastalarla yapılmayan hastalarda ortalama IL-33 ve ST2 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.16). Hastaların kan ürünü alıp almamasıyla IL-33 ve ST2 arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmaya katılan hastaların 18'inin (%60) tedavisi ilk 48 saatte revize edilirken, 12'sinin (%40) tedavisinde değişiklik yapılmadı. Buna göre hastalar iki alt gruba ayrılmış oldu. Tanı anında, 1 ve 5. günlerde ölçülen IL-33 ve ST2 değeri iki grupta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.17).

Çalışmaya katılan hastaların 12'sinin (%40) tedavisine antifungal eklenirken 18'inin (%60) tedavisine eklenmedi. Buna göre hastalar iki alt gruba ayrılmış oldu. Tanı anında, 1 ve 5. günlerde ölçülen ortalama IL-33 ve ST2 değerleri iki grupta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.17).

Çalışmaya katılan hastaların 11'nin (%36.6) tedavisine antiviral eklenirken 19'unun (%63.3) tedavisine eklenmedi. Buna göre hastalar iki alt gruba ayrılmış oldu. Tanı anında, 1 ve 5. günlerde ölçülen ortalama IL-33 ve ST2 değeri iki grupta karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.16. Kan Ürünü Alma Durumlarına Göre IL-33 ve ST2 Değerlerinin Dağılımı

			IL-33 0.GÜN (ng/L)		ST2 0.GÜN (ng/ml)		IL-33 1.GÜN (ng/L)		ST2 1.GÜN (ng/ml)		IL-33 5.GÜN (ng/L)		ST2 5.GÜN (ng/ml)	
Kan ürünü	Transfüzyon durumu	N	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	p	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	p	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	p	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	p	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	p	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	p
ES	ALDI	22	20.6±22.7 (0-66)	0.219	182.7±407.9 (4-1184)	0.872	26.8±23.6 (9-75)	0.368	49.3±65.3 (2-186)	0.909	27.4±23.2 (9-65)	0.597	95.8±209.7 (2-608)	0.801
	ALMADI	8	27.03±21.1 (8-94)		186.3±367.6 (2-1200)		32.9±22.8 (9-93)		196.2±386.2 (3-1200)		34.8±23.5 (7-88)		54.2±149.6 (2-691)	
TS	ALDI	18	25.3±22.9 (0-94)	0.917	223.33±398.7 (2-1200)	0.545	35.1±26.6 (9-93)	0.391	235.9±418.3 (3-1200)	0.884	38.5±24.9 (7-88)	0.087	61.6±165.2 (2-691)	0.439
	ALMADI	12	25.3±19.8 (9-66)		128.4±335.2 (7-1184)		25.6±14.7 (9-45)		38.7±54.7 (2-186)		24.3±18.2 (8-56)		70.9±171.5 (2-608)	
TDP	ALDI	3	56.5±42.1 (11-94)	0.135	403.9±689.5 (2-1200)	0.795	44.9±30.1 (14-74)	0.253	403.4±689.9 (5-1200)	0.647	47.7±6.4 (43-55)	0.283	78.2±125.2 (6-223)	0.948
	ALMADI	27	21.8±15.7 (0-66)		161.01±333.5 (3-1200)		29.8±21.9 (9-93)		129.7±286.5 (2-1200)		31.1±23.9 (7-88)		63.9±170.6 (2-691)	
G-CSF	ALDI	15	20.8±10.4 (10-39)	0.902	130.4±307.8 (3-1200)	0.713	31.2±21.3 (10-93)	0.624	158.7±347.3 (3-1200)	0.436	34.3±25.7 (8-88)	0.775	60.6±175.2 (2-691)	0.870
	ALMADI	15	29.8±28.1 (0-374)		240.2±429.7 (2-1200)		31.3±24.9 (9-75)		155.4±337.9 (2-1200)		31.3±21.4 (7-65)		70±159.9 (3-608)	

\bar{X} : Ortalama; SD: Standart sapma; p: Mann-Whitney U Testi

Tablo 4.17. Tedavi Değişikliğine Göre IL-33 ve ST2 Değerlerinin Dağılımı

		IL-33 0.GÜN		ST2 0.GÜN		IL-33 1.GÜN		ST2 1.GÜN		IL-33 5.GÜN		ST2 5.GÜN		
		N	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	P	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	P	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	P	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	P	$\bar{X} \pm SD$ Min-max	P		
İlk 48 saatte tedavi revizyonu	Yapıldı	12	25.8±16.7 (9-64)	0.465	117.1±341.7 (4-1200)	0.104	35.3±25.3 (9-75)	0.368	118.9±341.5 (2-1200)	0.391	34.2±26.8 (7-65)	1.000	79.8±194.6 (2-608)	0.305
	Yapılmadı	18	24.9±24.4 (0-94)		230.8±392.9 (2-1200)		28.6±21.2 (11-93)		182.5±340.9 (3-1200)		31.9±21.3 (8-88)		55.7±147.1 (4-691)	
Antifungal tedavi	Aldı	12	25.7±17.1 (9-64)	0.518	152.3± 348.4 (2-1200)	0.662	29.2±17.7 (9-62)	0.787	228.3±411.3 (2-1200)	0.755	33.8±17.8 (9-56)	0.632	32.1±62.3 (3-223)	0.884
	Almadı	18	25.0±24.2 (0-94)		207.3±394.5 (3-1200)		32.6±26.0 (9-93)		109.5±279.3 (3-1200)		32.8±26.8 (7-88)		87.5±206.3 (2-691)	
Antiviral tedavi	Aldı	11	26.6±21.9 (0-66)	0.553	160.1±356.9 (2-1200)	0.933	33.4±21.2 (11-75)	0.372	210.8±397.0 (3-1200)	0.471	38.9±19.6 (8-65)	0.216	33.9±64.9 (4-223)	0.899
	Almadı	19	24.5±21.5 (8-94)		199.9±388.5 (3-1200)		30.0±24.1 (9-93)		125.9±303.8 (2-1200)		29.2±24.9 (7-88)		83.5±201.3 (2-691)	

\bar{X} : Ortalama; SD: Standart sapma; p: Mann-Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

Kanser tanımlı hastalarda enfeksiyonların sık gelişmesinden sorumlu en önemli risk faktörü nütropenidir. Bu hastaların FN durumunda genellikle hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda dirençli enfeksiyonlar sebebi ile uzun süre hastane yatışı gerekebilmektedir. Bu durum da dirençli flora ve nazokomiyal patojenlerle karşılaşma açısından riskin artması anlamına gelmektedir. Bu nedenle febril nütropeni yönetiminde ilk ve en önemli adım erken tanı ile tedavinin etkin bir şekilde başlanmasıdır [114].

Çalışmamıza alınan gruplardan ÇG ve ALL-KG grupları yaş, cinsiyet ve buldukları tedavi aşaması yönünden farksızdı. Bu nedenle yaptığımız tüm karşılaştırmaların olgu sayısı az da olsa güvenilir olduğunu düşünmekteyiz. Relaps olan ve olmayan hastaların FN ataklarının benzer olması da bu hastaların grubun dağılımını bozmadığını göstermektedir.

Nütropenik çocuklarda erişkinlere kıyasla daha az kanıtlanmış enfeksiyon saptanmaktadır. Febril nütropenide hastalarının yaklaşık yarısında ateş nedeni belirlenemezken, diğer yarısında enfeksiyon odağı klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak gösterilebilmektedir [45]. Enfeksiyon odağı sıklık sırasına göre oral mukozit (%25), solunum yolu enfeksiyonları (%25), yumuşak doku ve kateter enfeksiyonları (%15), gastrointestinal enfeksiyonlar (%15), perineal bölge enfeksiyonları (%10) ve üriner sistem enfeksiyonları (%5-10) olarak bildirilmektedir [40, 115]. Çalışmamızda literatüre uygun olarak hastaların %50'sinde ateş odağı saptanamazken %50'sinde klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak ateşe neden olabilecek etkenler belirlendi. En sık görülen klinik odak yine literatürle uyumlu olarak oral mukozitti. Literatürde etyolojisi mikrobiyolojik olarak belirlenebilen FN ataklarında en sık etkenin bakteriler olduğu görülmektedir [1]. Son çalışmalarda FN'li hastalarda etken mikroorganizma spektrumunun gram negatif bakterilerden gram pozitif bakterilere doğru kaydığı, özellikle KNS'ye bağlı bakteriyemilerde giderek artış olduğu görülmektedir. Gram pozitif bakterilerin yeniden görülmesinin nedenleri arasında; intravenöz kateterlerin uzun süre kullanılması, yoğun kemoterapi ve radyoterapinin gastrointestinal mukoza bariyerini bozarak ciddi mukozite neden olması, ağır ve

uzun süreli nötropeni, H2 reseptör antagonistlerin kullanımı ve trimetoprim-sülfometaksazol veya kinolon profilaksisinin yaygın kullanımı sayılabilir [48]. Castagnola ve ark'nın [116] yaptıkları bir çalışmada gram pozitif bakteriler %57, gram negatif bakteriler %41 oranında bulunurken %2 olguda mikst tip üreme saptanmıştır. Ülkemizden Baysallar ve ark.nın [117] yaptığı bir çalışmada FN'li hastalardan alınan 3342 kan kültürü incelenmiş ve bunların ancak 625'inde (%18.7) üreme saptanmıştır. Üremelerin %69'unun gram pozitif bakteriler, %31'inin ise gram negatif bakteriler olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da üremelerin %77'sini gram pozitif, %23'ünü ise gram negatif bakteriler oluşturuyordu. Literatüde kültürde üreme ile ateş yüksekliği ve süresi, nötropeni süresi, yatış süresi arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda ise kültürde üreme ile ateş ve yatış süresi arasında herhangi bir korelasyon saptamazken, nötropeni süresinin kültür üremesi olan hastalarda anlamlı yüksek olduğunu bulduk.

Yapılan çalışmalarda febril nötropeni atağı geçiren kanserli çocuk hastaların burun sürüntülerinden çoğunlukla influenza, RSV ve metapnömovirüs saptandığı gösterilmiştir [118]. Torres ve ark. [119] FN'si olan 241 hastadan aldıkları viral solunum yolu panelinde %31'i RSV, %23'ü rinovirüs, 12%'si parainfluenza ve %11'in influenza olmak üzere toplam 190 hastada etken saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise alınan beş viral solunum yolu panelinin dördünde üreme saptanmış olup bunların ikisinin rinovirüs, diğer ikisinin ise influenza B olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda [120] FN'li çocuklarda %11 ile %25 arasında değişen oranda solunum yolu virüsleri saptandığı gösterilmiş olup bu oran çalışmamızı (%13.3) destekler niteliktedir. Lindblom A. ve ark. [120] nötropenik çocuklarda PCR yöntemiyle solunum virüslerinin saptanmasının semptomu olan hastalar için önemli olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda viral solunum yolu paneli taraması üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren (burun akıntısı, hapşırık, öksürük vb) hastalara yapıldı. Saptanan mikroorganizmalar açısından sonuçların literatüre benzer olmamasının sebebi tarama yapılan hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir.

Nötropenik hastalarda enfeksiyon riskini etkileyen önemli faktörler nötropeni süresi ve nötropenin derecesidir [49,116,122]. Bizim çalışmamızda hastaların

ortalama 13.06 ± 8.2 (1-33 gün) nütropenik gün sonrası FN geliştirdiğini gördük. FN hastalarının nütropeni derinliği ve hastanede yatış süresi ile ilişki kuran çalışmaya rastlamadık ancak Bodey ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada kemoterapi alan ve $MNS < 1000/mm^3$ olan hastalarda enfeksiyon riskinin nütropeni başlangıcında %38 iken, 3 haftaya uzamış nütropeni durumunda bu oranın %63'e yükseldiğini belirtmişlerdir [114]. Biz de çalışmamızda beş günlük izlem sırasında MNS ne kadar düşükse hastanede yatış süresinin o kadar uzadığını saptadık. Bu veriler enfeksiyonun hem gelişiminde hem de iyileşmesinde nötrofil sayısının ne kadar önemli olduğuna işaret etmektedir.

Yaptığımız literatür taramasında FN atağı ve atak ile kan ürünleri transfüzyonlarının ilişkisini inceleyen bir çalışma bulamadık. Bizim çalışmamızda izlemde ES alan hastaların almayanlara göre; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TS ve TDP alanların da almayanlara göre daha uzun süre nütropenik ve ateşli seyrettiğini ve ayrıca daha uzun süre hastanede yattığını saptadık. Bu durum kemik iliği baskılanması daha belirgin olan hastaların daha fazla transfüzyon ihtiyacı olması ile ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalar FN'de G-CSF kullanımının nütropeni süresini azalttığı, hastanede kalma süresini kısalttığını göstermekte olsa da tedavinin ateş üzerine olumlu etkisi tartışmalıdır. Dahası G-CSF kullanımı morbidite ve mortalitenin azalmasına önemli bir katkı sağlamamaktadır [122, 123]. Biz de benzer şekilde G-CSF alan hastaların ortalama 8 gün (3-30 gün) almayanların ortalama 11.6 gün (2-35 gün) nütropenik kaldıklarını gördük. Ancak ateşli gün sayısına ve hastanede yatış sürelerine bakıldığında G-CSF tedavisinin fark oluşturmadığını gördük. Bu nedenle FN hastalarında G-CSF kullanımının sınırlı olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Febril nütropenide yüksek riskli olarak tanımlanan olgular ilk değerlendirme sonrası en kısa zamanda hastaneye yatırılmalı ve uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Hastalarımızın hepsi yüksek riskli hasta grubuna sokulmuştur. Bu hastalarda ampirik tedavide bakterisidal, özellikle *P.aeruginosa*'ya karşı etkili bir antibiyotik seçilmesi konusunda fikir birliği mevcuttur [43]. Febril nütropeni tedavisinde antipsödomonal β -laktamlar, karbapenemler ve antipseudomonal sefalosporinlerin tedavi etkinliği benzerdir [60]. Başlangıç antibiyotik tercihi ne

olursa olsun hastaların bir kısmı ampirik tedaviye yanıt vermez ve modifikasyon gerekebilir [73]. Çalışmamızda literatüre uygun olarak tanı anında hastaların 17'sine (%56.6) antipsödomonal etkili sefalosporin, 12'sine (%40) antipsödomonal etkili penilisin ve birine karbapenem başlandı. Antibiyotik değişimi çoğu hastada (12 hasta;%40) ilk 48 saatte olmak üzere toplamda 20 hastada (%66.6) yapıldı. Kombine tedavide en sık antipsödomonal β -laktam ve glikopeptid kullanıldı ve çoğunlukla 3-4.kuşak sefalosporin + teikoplanin tercih edildi. Ampirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Bazı çalışmalar [124,125] 3-7 gün arası başlanabileceğini belirtmekle birlikte, ≥ 5 gün antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir enfeksiyon odağı saptanmayan hastalar ampirik antifungal tedavi almaya adaydır. Ayrıca invaziv fungal enfeksiyon şüphesi olan hastalarda ampirik antifungal tedaviye daha erken dönemde başlanabilir [74]. European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Uzman Grubunun kılavuzuna [61] göre; grade 3-4 mukozit, cilt lezyonları, sinüzit ya da periorbital bulgular, pnömoni, septik şok, hepatosplenik abseler, açıklanamayan BOS bulguları veya haftada iki kez bakılan galaktomannan antijen pozitifliği durumunda antifungal tedavi başlanması önerilmektedir. Çalışmamızda yedi hastaya tedavilerinin 3. gününde ağır nötropeni ve devam eden ateş nedeniyle, beş hastaya ise derinleşen mukozit veya kanıtlanmış fungal enfeksiyon nedeni ile antifungal tedavi başlandı. Çalışma grubumuzdaki hastaların antifungal başlama zaman ve endikasyonları literatürle uyumluydu.

Febril nötropenik hastalarda antiviral ajanların ampirik olarak kullanımı önerilmemektedir. Ancak antibiyoterapi alan febril nötropenik hastalarda klinik olarak dokümanite edilmiş HSV veya VZV enfeksiyonlarının tedavisinde asiklovir veya valasiklovir kullanılabilir [38]. Çalışmamızda tanı anında bir hastaya zona nedeni ile, izlemde üç hastaya ise ağız çevresinde gelişen herpetik lezyonlar nedeni ile, diğer üç hastaya ise derinleşen mukozit nedeniyle herpes enfeksiyonu ekarte edilemediği için asiklovir tedavisi başlandı.. Nötropenik hastalarda influenza semptomları varsa solunum yolu viral paneli örneği alınması ve sonuç çıkana kadar ampirik nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir ve zanamivir gibi) başlanması önerilmektedir. İnfluenza enfeksiyonunun mevsimsel olarak arttığı dönemlerde ise, FN olgularında grip benzeri hastalık görülmesi halinde ampirik olarak tedavi başlanması

uygun bulunmuştur [124,125]. Çalışmamızda iki hastaya tanı anında öksürük ve burun akıntısı şikayetleri olması nedeni ile oseltamivir başlandı. İzlem sırasında influenza mevsiminde gribal semptomları olan üç hastaya viral solunum yolu paneli örneği alınarak, iki hastaya ise doğrudan oseltamivir tedavisi başlandı.

Literatürde tedavi değişikliği yapılan hastalarda nötropeni ve/veya yatış süresini araştıran bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda izlem sırasında tedavi değişimi yapılan hastalarda ateşli gün sayısı, nötropenik gün sayısı ve yatış süresi yapılmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı. Bu durum ilk 48 saatte ampirik tedaviye klinik yanıt vermeyen hastalarda tedavi değişikliği yapılmasına ve hastaların antibiyotik, antifungal ve antiviral tedavilerinin tüm dozlarını yatarak almaları ile ilişkilendirildi.

Çalışma grubundaki hastaların ortalama BK, MNS, PLT değerlerinin beş günlük izlemde anlamlı artış gösterdiğini saptadık. Bu durum enfeksiyonla baskılanan kemik iliğinin tedavi sonrası etkenin ortadan kaldırılmasıyla normal işlevine dönmesine ve bu sırada kemoterapi ilaçlarına ara verilmesine bağlı olabilir. Çalışma grubundaki hastaların birinci gün ölçülen ortalama HGB değerleri tanı anındaki değerden anlamlı düşüktü. Bu durum yine enfeksiyonla baskılanmış kemik iliği ile ilişkilendirildi. Ancak beş günlük izlemde 30 hastanın 22'sine (%73.3) ES transfüzyonu yapılması nedeni ile ortalama HGB değerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Çalışmaya dahil edilme şartları gereği ALL-KG'daki hastaların $MNS \geq 500/\mu L$ idi. Ancak altta yatan hastalıkları gereği hastaların bir çoğu bisitopenik ya da pansitopenikti. Bu nedenle ALL-KG'ndaki hastaların ortalama BK, MNS, HGB ve PLT değerleri de S-KG'a göre anlamlı düşüktü.

Çalışma grubu ve ALL-KG arasında ortalama ALT değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmasa da, her iki grupta da ortalama ALT değeri referans sınırlarının (0-35 U/L) üzerindeydi. Bu durum hastaların almış oldukları hepatotoksik kemoterapotiklerle ilişkilendirildi. Her üç grupta da ortalama üre değerleri benzer dağılımdaydı. Çalışma grubundaki hastaların tanı anındaki ortalama üre değeri 1 ve 5.günlerdeki değerden anlamlı yüksekti. Bu durum tanı anında hastaların ateş nedeni ile dehidrate olmasına ve izlemde hidrasyonla üre değerlerinin normal sınırlara dönmesiyle ilişkilendirildi. Birinci gün ölçülen ortalama

CR değerinin tanı anındaki değerden anlamlı düşük saptanması ($p=0.04$) yine uygun hidrasyonla ilişkilendirildi. Sağlıklı-KG'da ölçülen ortalama CR değeri diğer iki gruptan anlamlı yüksekti ($p<0.001$) ancak tüm gruplarda CR değerleri normal sınırlar (0.5-1.2 mg/dl) içerisindeydi.

Febril nötropenik olgular etkin ve erken tedavi edilmediklerinde mortalite ve morbidite oranları yüksektir. Bu nedenle FN'li hastalarda enfeksiyonu tanımlamak için lökosit sayısından ve altta yatan hastalığın seyrinden etkilenmeyen belirteçlere ihtiyaç vardır [5,6]. Kanserli hastalarda en iyi bilinen enfeksiyon belirteci CRP'dir. Ancak FN'de kullanımının bazı dezavantajları vardır. İnflamasyonun başlangıcından 24-48 saat sonrasına kadar CRP seviyelerinde ciddi bir yükselme olmayışı, ayrıca serum CRP konsantrasyonunun organ hasarının düzeyi ve altta yatan hastalığın aktivitesi ile yakından ilişkili olması nedeni ile CRP düzeylerinin FN'de enfeksiyonların erken saptanması ve güvenilirliği açısından değeri sınırlıdır. Ayrıca çalışmalarda CRP'nin negatif prediktif değerinin daha anlamlı olduğu gösterilmiştir [81]. Bu nedenle sepsis tanısını, şiddetini ve prognozunu gösteren belirteçler üzerine çalışmalar devam etmektedir. Bu belirteçler arasından prokalsitonin, SAA, TNF- α , IL-1, IL-6, N-terminal pro- brain natriüretik peptid gibi birçok molekül septik şoktaki hastalarda değerlendirilmiştir. Ancak bu moleküllerin kompleks bir süreç olan sepsisi biyolojik olarak sadece tek yönüyle yansıtması nedeniyle genel kabul görmemiştir [5-7]. Çalışma grubumuzda birinci gün ölçülen ortalama CRP değeri tanı anındaki değerden anlamlı olmamakla birlikte yüksekti. Ortalama CRP değerinin birinci gündeki artışı CRP'nin inflamasyonun başlangıcından sonra 24-48 saat süreyle yükselmesiyle ilişkilendirildi [81]. Beşinci gün ölçülen ortalama CRP değeri ise hem tanı anındaki hem de birinci gündeki değerden anlamlı düşüktü. Bu durum etkin antibiyoterapiye bağlandı.

Bir dizi kanserde serum IL-33 seviyeleri ile hastalığın progresyonu veya evresi arasında ilişki olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur [88, 108, 126]. Musolino ve ark[14] kronik lenfoid lösemili (KLL) hastalarda yaptıkları bir çalışmada, IL-33 seviyesinin KLL'li hastalarda (411-617 pg/ml) sağlık kontrol grubuna göre (1375-2035 pg/ml) anlamlı düşük olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada KLL'li hastalarının kemoterapi öncesi ve sonrası IL-33 seviyeleri de

karşılaştırılmış olup, tedavi sonrası IL-33 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da arttığı saptanmıştır. Yine Musolino ve ark'nın [129] multipl miyelomlu hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada ise IL-33 seviyelerinin (297.8-1491.5 pg/ml) sınıflandırılmayan monoklonal gamopati hastalarla (312.7-1579.9 pg/ml) benzer olduğu, sağlıklı kontrol grubunda (1375.3- 2035.4 pg/ml) ise düzeylerin her iki gruptan da anlamlı olarak yüksek olduğunu saptanmıştır. Aynı çalışmada multiple myelomlu hastalarda böbrek yetmezliği ve kemik lezyonları olması ile IL-33 seviyeleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Bunun aksine Hu ve ark'nın [107] 256 küçük hücre dışı akciğer kanserli hastada yaptıkları bir çalışmada serum IL-33 düzeylerinin benign akciğer hastalığı ve sağlıklı gönüllülere göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde Sun ve ark'nın [130] 68 gastrik kanserli hastada (43.3 ± 10.6 pg/ml) yaptıkları bir çalışmada serum IL-33 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna (36.3 ± 4.9 pg/ml) göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada evre 3-4 gastrik kanser olan hastalarda anlamlı yüksek IL-33 seviyeleri saptanmış ve IL-33'ün hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu iki çalışmaya benzer şekilde ortalama IL-33 değerinin ALL-KG'nda anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Ancak ÇG'daki değerler her iki kontrol grubundan da düşüktü. Başlangıçta ve beş günlük izlemde ÇG'ndaki hastaların ortalama IL-33 değerinin kontrol gruplarına göre anlamlı düşük olmasının nötropeni ve monositopeni nedeniyle IL-33 üretiminin baskılanmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu bulgumuzu destekler şekilde IL-33 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber nötropeninin düzelmesiyle birlikte arttığını gördük. Çalışma grubunun IL-33 değerlerinin S-KG'yla benzer olması S-KG'ndaki çocukların da uyarıcı olmaması nedeniyle IL-33 artışının gerçekleşmemesine bağlandı. Literatürde IL-33 değerleri için belirlenen bir cut-off sınırı mevcut olmaması bu yorumları zorlaştıran bir başka nedendir. Çalışma grubumuzda IL-33 seviyesi ile tanı anındaki ateş, maksimum ateş, ortalama ateşli gün sayısı, yatış süresi, antibiyotik kullanım ve değişimi ve kan ürünü kullanımı arasında ilişki bulamadık. Ancak nötropenik gün sayısı ile IL-33 düzeyi arasında anlamlı ilişki vardı. Beşinci günde ölçülen IL-33 düzeyi 10 günden fazla nötropenik kalandalarda anlamlı yüksekti. Yine kan kültüründe ve port kültüründe üreme ile IL-33 düzeyleri arasında ilişki saptanmasa da kan ve/veya port kültüründeki toplam üremelere

baktığımızda 1 ve 5. günlerde IL-33 düzeylerinin üreme olanlarda anlamlı yüksek olduğu bulundu. Ancak hasta sayımızın yeterli olmaması kesin bir ilişki kurmamızı engellemektedir. Bu bulgumuzu destekler nitelikte yaptığımız post-hoc güç analizinde etki büyüklüğü= 0.27 ve güç=0.61 olarak bulunmuştur. Kısaca bulgularımız IL-33'ün FN tanısı için prediktif bir değeri olmadığını göstermektedir.

Hoogerwerf ve ark'nın [13] 49'u pnömoni, 24'ü peritonit, 19'u idrar yolu enfeksiyonu ve üçü başka nedenlerle sepsise giren 95 erişkin hastada yaptıkları bir çalışmada tanı anında alınan ST2 düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak 14 günlük izlemde tedavi sonrası sepsisli hastaların ST2 seviyelerinin azalmakla birlikte kontrol grubu ST2 seviyelerine kadar gerilemediği görülmüştür. Ayrıca sepsis etyolojisi ile ST2 düzeyleri arasında farklılık saptanmamış. Çekmez ve ark'nın [101] çocuk yoğun bakım ünitesinde sepsisli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise tanı anında alınan IL-33 (5.23 ± 1.80 ng/mL) ve ST2 düzeylerinin (53.23 ± 28.30 ng/mL) sağlıklı çocukların IL-33 (1.1 ± 0.28 ng/ mL) ve ST2 düzeylerine (6.73 ± 5.3 ng/mL) göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadaki hastaların kemik iliğinin normal çalışıyor olması IL-33 salınımındaki artışı açıklayabilir. Bizim çalışmamızda da ÇG'nun ST2 düzeyi kontrol gruplarından yüksekti. ST2 fibroblastlardan salındığı için kemik iliği baskılanmasından etkilenmemiş ve düzeyinin yükselmiş olduğunu düşünmekteyiz. Hur ve ark'nın [12] 397 erişkin sepsisli hasta ile yaptıkları bir çalışmada da ST2 düzeyleri yüksek (≥ 35 ng/ml) bulunmuş, ayrıca ST2 ile PCT düzeylerinin birlikte artmasının mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda mortalite olmadığından böyle bir sonuç elde etmedik. Bizim bulgumuzu destekleyen diğer çalışmalardan biri olan Brunner ve ark'nın [132] çalışmasında serum ST2 düzeyleri sepsisli hastalarda (8420 ± 2169 pg/ml) kontrole göre anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. Yine Shimpo ve ark.'ının [133] 810 akut miyokard enfarktüsü geçiren hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada bazal ST2 düzeylerinin ölen (0.379 ng/ml) veya 30 gün içerisinde kalp yetmezliği gelişen (0.287 ng/ml) hastalarda anlamlı yüksek olduğunu saptanmıştır. Aynı çalışmada ST2 düzeyleri için 228 hastadan 0-1-3-12 ve 24. saatlerde olmak üzere ilk gün 5 örnek alınmış ve ST2nin 24.saatte pik yaptığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise başlangıç anındaki ST2 düzeylerinin daha yüksek olduğu ve giderek düştüğü saptandı. Bunun nedeni bizim hastalarımızın

antibiyotik sonrası inflamatuvar süreçlerinin yatışmasına, ancak MI geçiren hastalarda bu sürecin uzun sürmesine bağlamaktayız. Oshikawa ve ark'nın [134] 30 atakta olan atopik astımlı, 56 atakta olmayan atopik astımlı ve 200 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları bir çalışmada, ST2 seviyelerinin atakta olan hastalarda diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada ST2 seviyelerinin atak şiddeti ağır olanlarda 4.81 ng/ml (0.09–11.59 ng/ml) hafif-orta olanlara 1.01 ng/ml (0–5.21 ng/ml) göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular da inflamasyon ne kadar baskınsa ST2 düzeylerinin o kadar arttığını göstermektedir. Bizim çalışmamız ST2 düzeylerindeki artışın FN'nin erken bir bulgusu olduğuna işaret etmektedir. Ancak yine sağlıklı çocuklarda normal düzeyler belirlenmemiş olduğu için bir cut-off değeri saptanamamıştır. Çalışmamızda FN erken tanısında yardımcı olacak rutinde kullanılmakta olan laboratuvar parametrelerinden CRP ile karşılaştırdığımız ST2 değerleri çalışma başlangıcında yüksek olarak saptandı. Ancak beş günlük izlemde CRP düzeylerindeki düşüş anlamlı iken, ST2 düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptanmadı. Yine ST2 düzeyleri ile ateş süresi, yatış süresi, nötropeni süresi, kültürlerde üreme, kan ürünü kullanımı ve tedavi değişikliği ile korelasyon saptanmadı. Bu durum dikkate alındığında ST2'nin CRP' e göre febril nötropenin erken tanısında üstünlüğü olmadığını göstermiştir.

Sonuç olarak FN hastalarında Il-33 düzeyi tanı ve prognoz göstergesi olarak değerli bulunmadı. ST2 düzeyi FN'li hastalarda belirgin yükselse de CRP'ye üstünlüğü ortaya konulamadı.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya hastanemiz pediatrik hematoloji bölümünde takip edilen lösemi hastalarıyla yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından benzer sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir. Çalışma grubunu FN'li ALL hastaları oluştururken; kontrol gruplarını nütropenik olmayan ALL hastaları (ALL-KG) ve sağlıklı gönüllüler (S-KG) oluşturmuştur. Her grup 30 hasta içermektedir.

1. Çalışma prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışma grubundaki hastalardan FN anında, 1 ve 5.günlerde; kontrol gruplarından başvuru anında hemogram, biyokimya ve CRP taramalarına ek IL-33 ve ST2 için örnek alındı. Alınan numuneler 4000 devirde santrifüj edilerek çalışılacakları ana kadar -80 °C sıcaklıkta saklandı.
2. Her üç grup da 18'i erkek ve 12'si kız olmak üzere toplam 30 kişiden oluşuyordu. Ortalama yaş ÇG'da 83.8 ± 52.2 ay, ALL-KG'unda 85.40 ± 53.4 ay ve S-KG'unda 98.43 ± 58.3 ay olarak bulundu.
3. Çalışma grubundaki hastaların 23'ü pre B-ALL (%76.7), 5'i T-ALL (%16.7), 2'si Burkitt lösemi (%6.7) iken, ALL- KG'ndaki hastaların 24'ü pre B ALL (%80), 5'i T-ALL (%16.7) ve biri Burkitt lösemi (%3.3) tanısıyla izleniyordu. Çalışma grubundaki hastaların 7'si (%23.3; 4 ilk, 3 ikinci kez), ALL-KG'ndaki hastaların ise 5'i (%16.7; 2 ilk, 3 ikinci kez) relaps nedeniyle tedavi görüyordu.
4. Lösemili hastaların aldıkları tedavilere bakıldığında relaps olmayan Burkitt dışı ALL hastalarının (45 hasta; %75) ALLIC-BFM-2009, Burkitt ALL hastalarının (3 hasta; %5) NHL-BFM-2012 tedavisi aldığı görüldü. Relaps olmuş 12 hastanın (%20) 7'sinin ALL REZ-BFM-2002 (%58.3; 4 hasta ÇG'da, 3 hasta ALL-KG'nda), üçünün (%25; 1 hasta ÇG'da, 2 hasta ALL-KG'nda) FLAG-İDA tedavisi ve her ikisi de ÇG'nda olmak üzere iki hastanın (%16.7) palyatif terminal bakım almakta olduğu saptandı.
5. Çalışma grubundaki 15 hastanın fizik muayenelerinde (%50) ateş nedenini açıklayacak bir odak saptanmazken (NBA), 15 hastada (%50) klinik ve/ veya mikrobiyolojik olarak ateşe neden olabilecek veriler kaydedildi.

6. Çalışma grubundaki 30 hastanın ilk tanı sırasındaki ateşleri ortalama $38.19 \pm 0.45^{\circ}\text{C}$ ($37.8-39.4^{\circ}\text{C}$) olarak bulundu. Takipleri sırasında maksimum ateşleri ortalama $38.79 \pm 0.69^{\circ}\text{C}$ ($37.8-40.4^{\circ}\text{C}$) olarak saptandı. Ateşin $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ seyrettiği gün sayısı ortalama 2.66 ± 2.64 (1-15 gün) idi. Hastaların febril nötropeni nedeni ile hastanede kaldıkları ortalama süre 17.43 ± 13.58 gün (6-61 gün) olarak saptandı.
7. Yatış süreleri boyunca 30 hastanın 22'sine (%73.3) ES, 18'ne (%60) TS, 3'üne (%10) TDP verildi. Hastaların 15'inin (%50) hastanede kaldığı süre içerisinde G-CSF aldığı saptandı.
8. Ateşli gün sayısı ve hastanede yatış süresi ES alan hastalarda almayanlara göre anlamlı yüksek saptanırken TS ve TDP alan hastalarda almayanlara göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmadı. Nötropenik gün sayısı ES ve TDP alan hastalarda almayanlara göre daha anlamlı yüksek saptandı. Trombosit süspansiyonu alan hastaların almayanlara göre daha uzun süre nötropenik kaldığı izlenirken istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
9. G-CSF kullanımı ile ateşli gün sayısı, nötropeni süresi ve yatış süresi arasında korelasyon saptanmadı.
10. Çalışma grubunda 0, 1 ve 5. günlerde sırasıyla 30, 25, 19 kan ve 29, 24, 15 port/kateter kültürü alındı. Tanı anında alınan 30 kan kültürünün 6'sında (%20), 29 port kültürünün 3'ünde (%10.3) üreme saptandı. Ayrıca hastaların 5'inden alınan viral solunum yolu panelinde 4 hastada (%80) enfeksiyon lehine pozitif sonuç saptandı.
11. Kültürde üreme olan hastalarda maksimum ateş ve nötropeni süresi anlamlı yüksekken geliş ateşi, ateş süresi ve yatış süresi arasında fark saptanmadı.
12. Çalışmaya katılan 30 hastanın 12'sine (%40) ilk 48 saatte başlangıç tedavilerine ek antibiyotik tedavisi başlandı. Ayrıca izlemleri sırasında 30 hastanın 12'sinin (%40) tedavisine antifungal, onbirinin (%36.6) tedavisine antiviral tedaviler eklendi.
13. Tedavi değişimi yapılan hastalarda maksimum ateş, ateşli gün sayısı, nötropenik gün sayısı ve yatış süresi yapılmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı. Geliş ateşi ile tedavi değişimi arasında ise korelasyon saptanmadı.

14. Çalışma grubundaki hastaların beş günlük izlemde ortalama BK, MNS ve PLT değerlerinde anlamlı artış izlendi. Hastaların ortalama HGB değerlerinde ise beş gün içerisinde değişiklik saptanmadı. Her üç grup birbiriyle karşılaştırıldığında en düşük ortalama BK, MNS, HGB ve PLT değerleri ÇG'deydi.
15. Çalışma grubundaki hastaların beş günlük izlemde ortalama CRP değerlerinde anlamlı düşüş izlenirken ortalama IL-33 ve ST2 değerlerinde değişiklik izlenmedi.
16. En yüksek ortalama IL-33 değeri [39.02±26.40 ng/L (0-90 ng/L)] ALL-KG'nda, en yüksek ortalama ST2 değeri [185.3±371.49 ng/ml (2-1200 ng/ml)] ÇG'nda saptandı.
17. Çalışma grubundaki hastaların ortalama IL-33 ve ST2 değerleri ile ortalama geliş ateşi, maksimum ateşi, ateşli gün sayısı, nötropenik gün sayısı ve yatış süresi arasında korelasyon saptanmadı.
18. Çalışma grubundaki hastaların ortalama IL-33 ve ST2 değerleri ile kan ve/veya port kültüründe üreme olması arasında korelasyon saptanmadı.
19. Çalışma grubundaki hastaların ortalama IL-33 ve ST2 değerleri ile kan ürünü (ES, TS, TDP, G-CSF) almaları arasında korelasyon saptanmadı.
20. Çalışma grubundaki hastaların ortalama IL-33 ve ST2 değerleri ile antibiyoterapi, antiviral ve antifungal tedavi almaları arasında korelasyon saptanmadı.
21. Çalışmamızda FN hastalarında IL-33 düzeyi tanı ve prognoz göstergesi olarak değerli bulunmadı. ST2 düzeyi FN'li hastalarda belirgin yükselse de CRP'ye üstünlüğü ortaya konulamadı.

KAYNAKLAR

- [1] Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and childhood. In: 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 1249–1353.
- [2] Gurney J.G., Severson RK, Davis S, et al. Cancer in Children in the United States. *CANCER*; 1995; 75 (8) : 2186-2195.
- [3] Crokaert F. Febrile neutropenia in children. *International Journal of Antimicrobial Agents*; 2000; 16 : 173–176.
- [4] Riikonen P, Saarinen U.M, Teppo A, et al. Cytokine and Acute-Phase Reactant Levels in Serum of Children with Cancer Admitted for Fever and Neutropenia. *The Journal of Infectious Diseases*; 1992; 166 : 432-436
- [5] Ebihara Y, Kobayashi K, Ishida A, *et al.* Diagnostic performance of procalcitonin , presepsin , and reactive protein in patients with hematological malignancies. *J Clin Lab Anal* 2017; Wiley Online Library; 2016; 1–7, 2017.
- [6] Michel C. S, Teschner D, Wagner E. M, et al. Diagnostic value of sTREM-1 , IL-8 , PCT , and CRP in febrile neutropenia after autologous stem cell transplantation. *A. Hematol. Springer*; 2017; 1-7.
- [7] Milovanovic M, Volarevic V, Radosavljevic G, et al. IL-33 / ST2 axis in inflammation and immunopathology. *Immunology in Serbia*; 2012 (52) : 89–99.
- [8] Kurowska M, Hueber A, Stolarski B, et al. Interleukin-33 : a novel mediator with a role in distinct disease pathologies. *Journal of Internal Medicine*; 2011 (269): 29–35.
- [9] Palmer G, Gabay C. Interleukin-33 biology with potential insights into human diseases. *Nat. Publ. Gr*; 2011; 7 (6): 321–329.
- [10] Pei C, Barbour M, Fairlie-Clarke K.J, et al. “Emerging role of interleukin-33 in autoimmune diseases. *Immunology*. 2014; 141 (1): 9–17.
- [11] Xu H, Turnquist H. R, Hoffman R, et al. Role of the IL-33-ST2 axis in sepsis. *Military Medical Research*; 2017; 4(3) :1–9.
- [12] Hur M, Kim H, Kim H.J, et al. Soluble ST2 Has a Prognostic Role in Patients With Suspected Sepsis. *Ann Lab Med*; 2015; 35 :570-577.
- [13] Hoogerwerf J.J, Van Zoelen M. A. D, Van der Poll, et al. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis. *Intensive Care Med*; 2010; 36 :630–637.
- [14] Musolino C, Allegra A, Profita M, et al. Reduction in IL-33 Plasma Levels Might Be Involved in T Cell Dysregulation in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Acta Haematol* 2014; 131: 165–166.

- [15] Qin L, Dominguez D, Chen S, et al. Exogenous IL-33 overcomes T cell tolerance in murine acute myeloid leukemia. *Oncotarget*; 2016; 7 (38): 61069-61080.
- [16] Tubergen D. G, Bleyer A, Ritchey A. K, et al. *The Leukemias. In: Nelson Textbook of Pediatrics II*, Twentieth. 2016; chapter 495: 2437-2445.
- [17] Kutluk T, Yeşilipek A. TPOG/TPHD pediatrik kanser kayıtları Lösemi Verileri 2002-2012. [Internet] www.turkpediatrikkanserkayit.org
- [18] Onciu M, Pui C.H, Epidemiology and Etiology. In: *Childhood Leukemias* 3th ed. Edit by Pui C.H. 2012; section 1; chapter 3: 49-71.
- [19] Pui C, Relling M.V, Downing J. R. Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*; 2004; 350: 1535-48.
- [20] William L, Bhatla C, Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Lanzkowsky 's Manual Of Pediatric Hematology And Oncology. 6th edition. 2016; Chapter 18: 367-389.
- [21] Buffler P. A, Kwan M. L, Reynolds P, et al. Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia. *Cancer Investigation*; 2005; 1: 60–75.
- [22] Ören H, Lösemiler. *Yurdakök Pediatri*; 2017; volume :3364-3385.
- [23] Armstrong S. A, Look A. T. Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia Early T-Cell Lineage. *J Clin Oncol*; 2014; 23: 6306-6315.
- [24] *Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015:463-497. .*
- [25] Party W, Children S, Children M. Morphological classification of childhood lymphoblastic leukaemia and its clinical importance. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Edit by Pizzo P.A and Poplack D.G, 7th edition.1986: 998–1002.
- [26] Bennet J.M, Catovsky D, Daniel M.T, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias. *British Journal of Haematology*; 1976; 33: 451-458.
- [27] Behm F.G. Immunophenotyping. In: *Childhood Leukemias* 3th ed. Edit by Pui C.H. 2012; section 2; chapter 4: 72-112.
- [28] Pui C.H, Young J.J, Hunger S.P, et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia : Progress Through Collaboration. *Journal of Clinical Oncology*; 2015; 1–12.
- [29] Cooper S.L, Brown P.A. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62 (1): 61–73.
- [30] Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children

- with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*; 2001; 97 (11): 3370–3380.
- [31] Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms : a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*; 2016; 105 (3): 948–959.
- [32] Pui C.H, Evans W. E. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166-78.
- [33] Pieters R, Carroll W. L. Biology and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin N Am*; 2008; 55: 1–20.
- [34] Pui C.H, Evans W.E. Acute Lymphoblastic Leukemia Drug Therapy. *The New England Journal of Medicine*; 1998; 339(9): 605-615.
- [35] Fuster J. L. Current approach to relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *World Journal of Hematology*; 2014; 3(3): 49-70.
- [36] Bailey L. C, Lange B. J, Rheingold S. R, et al. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*; 2008; 9: 873–83.
- [37] Barredo J. C, Hastings C, Lu X, et al. Isolated late testicular relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and response-based testicular radiation : A Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*; 2017: 1–9.
- [38] Hughes W. T, Armstrong D, Bodey G.P, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 730–51.
- [39] Kebudi R, Devocioğlu Ö, Gürler N. *Pediatric Febrile Nötropeni Kılavuzu Tanımlar ve Tanı Yöntemleri*. *Flora* 2004; 9(2): 73-105.
- [40] Bakhshi S, Padmanjali K. S, Arya L. S. An Analysis of 222 Febrile Neutropenic Episodes. *Pediatric Hematology and Oncology*; 2008; 25: 385–392.
- [41] Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score : 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*; 2013; 21: 1487–1495.
- [42] Baden L. R, Swaminathan S, Angarone M, et al. Prevention and Treatment of Infections. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*; 2016; 14:882-913.
- [43] Freifeld A.G, Bow E.J, Sepkowitz K.A, et al. Executive Summary : Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(4): 427–431.

- [44] Bradley J.S, Fisher M.C, Jantusch B, et al. The Use of Antimicrobial Agents in Children With Fever During Chemotherapy-induced Neutropenia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*; 2011; 30 (10): 887-890.
- [45] Buchheidt D, Böhme A, Cornely O. A, et al. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*; 2003; 82(2): 127–S132.
- [46] Mahmoud H.H, Rivera G.K, Hancock M.L, et al. Low Leukocyte Counts with Blast Cell İn Cerebrospinal Fluid of Children With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*; 1993; 329 (5): 314-319.
- [47] Baskara N.D, Gan G.G, Adeeba K, et al. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *International Journal of Infectious Diseases*; 2007; 11: 513—517.
- [48] Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia : Epidemiology, Microbiology and Risk Stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 240–5.
- [49] Çelebi S. Çocuklarda Febril Nötropeni. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*; 2003; 29 (2): 35-41.
- [50] Gürler N. Febril nötropenili çocuklarda mikrobiyolojik tanı yaklaşımı. *Ankem Dergisi*; 2001; 15 (3): 500-507.
- [51] Meidani M, Sadeghi S.A.M. Respiratory Viruses in Febrile Neutropenic Patients with Respiratory Symptoms. *Advanced Biomedical Research*; 2018; 7(5): 1-5.
- [52] Ramphal R, Grant R.M, Dzolganovski B, et al. Herpes Simplex Virus in Febrile Neutropenic Children Undergoing Chemotherapy for Cancer. *Pediatr Infect Dis J*; 2007; 26 (8): 700–704.
- [53] Jain R, Trehan A, Mishra B, et al. Cytomegalovirus disease in children with acute lymphoblastic leukemia leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 2016; 33(4): 239–247.
- [54] Tessier J. M. Infections in the Non-Transplanted Immunocompromised Host. *Surgical Infections*; 2016; 17(3): 323-328.
- [55] Mohammadi R, Foroughifar E. Candida infections among neutropenic patients. *Caspian J Intern Med* 2016; 7(2): 71-77.
- [56] Yoshida M, Ohno R. Antimicrobial Prophylaxis in Febrile Neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 65–7.
- [57] Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved Management of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Neutropenic Patients Using Early Thoracic Computed Tomographic Scan and Surgery. *Journal of Clinical Oncology*;

1997; 15(1): 139-147.

- [58] Walji N, Chan A. K, Peake D. R. Common acute oncological emergencies : diagnosis , investigation and management. *Postgrad Med J*; 2008; 84: 418–427.
- [59] Adelberg D. E, Bishop M. R. Emergencies Related to Cancer Chemotherapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Emerg. Med. Clin. NA*; 2009; 27(2): 311–331.
- [60] Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and / or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*; 2012: 1-12.
- [61] Maschmeyer G, Helweg-larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 2016: 1–9.
- [62] Proudfoot R, Phillips B, Wilne S. Guidelines for the Prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (PJP) in Children With Solid Tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*; 2017; 39: 194–202.
- [63] Dinand V, Anjan M, Oberoi J.K, et al. ScienceDirect Threshold of galactomannan antigenemia positivity for early diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic children. *J. Microbiol. Immunol. Infect*; 2013: 1–8.
- [64] De Leonardis F, Perillo T, Daniele R.M, et al. Cytomegalovirus Cavitory Pneumonia in Nontransplant Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia : Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;00:000–000.
- [65] Giamarellou H. Empiric Therapy for Infections in the Febrile Neutropenic, Compromised Host. *Medical Clinics Of North America*; 1995; 79(3): 559-580.
- [66] Baden L. R, Bensinger W, Angarone M, et al. Prevention and Treatment of Infections Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*; 2012; 10(11): 1412–1445.
- [67] Simon A, Lehrnbecher T, Bode U, et al. Piperacillin-tazobactam in pediatric cancer patients younger than 25 months : a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 2007; 26: 801–806.
- [68] Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Summary Of Findings For The Main Comparison; 2013; 6.
- [69] Uygun V, Tezca Karasu G, Ogunç D, et al. Piperacillin / Tazobactam Versus Cefepime for the Empirical Treatment of Pediatric Cancer Patients With Neutropenia and Fever : A Randomized and Open-Label Study. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 610–614.

- [70] Corapcioglu F, Sarper N, Zengin E. Cefepime as Empirical Therapy For Febrile Neutropenia. *Pediatric Hematology and Oncology*; 2006; 23: 177–186.
- [71] Viscoli C, Cometta A, Kern W.V, et al. Piperacillin – tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect*; 2006; 12: 212–216.
- [72] Vardakas K. Z, Samonis G, Chrysanthopoulou S. A, et al. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*; 2005; 5: 431–39.
- [73] De Naurois J, Gill M. J, Marti F. M, et al. Clinical practice guidelines Management of febrile neutropenia. *ESMO Clinical Practice Guidelines clinical practice guidelines*; 2010; 21: 252-256.
- [74] Hakim H, Flynn P.M. Infectious Complications in Leukemia. In: *Childhood Leukemias* 3th ed. Edit by Pui C.H. 2012; section 4; chapter 32: 772-793.
- [75] Kayaaslan B. Febril Nötropenik Hasta Takibinde Kılavuzlar: IDSA ve ECIL Karşılaştırması. *Flora* 2016; 21(1): 1-9.
- [76] Pui C.H. Acute Lymphoblastic Leukemia: Introduction. *Semin Hematol*; 2009; 46(1): 1–2.
- [77] Smith T. J, Khatcheressian J, Lyman G.H, et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors : An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*; 2006; 24 (19): 3187-3205.
- [78] Pepys M. B, Hirschfield G.M. C-reactive protein : a critical update. *J. Clin. Invest*; 2003; 111(12): 1805-1812.
- [79] Dm R. B, Dm A. S, Marak R, et al. Role of Procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of infection in children with liver disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*; 2016; 63(4): 406-11.
- [80] Jaye D. L, Waites K. B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*; 1997; 16: 735-747.
- [81] Meier-ewert H. K, Ridker P. M, Rifai N, et al. Absence of Diurnal Variation of C-Reactive Protein Concentrations in Healthy Human Subjects. *Clinical Chemistry*; 2001; 430: 426-430.
- [82] Gilbert D. N. Minireview Use of Plasma Procalcitonin Levels as an Adjunct to Clinical Microbiology. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*; 2010; 48(7): 2325-2329.
- [83] Limper M, De Kruif M. D, Duits A. J, et al. The diagnostic role of Procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *Journal of Infection*; 2010; 60: 409-416.

- [84] Vincent J, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*; 2013; 11(3): 265–275.
- [85] Agarwal, Schwartz D. N. Procalcitonin to Guide Duration of Antimicrobial Therapy in Intensive Care Units : A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53(4): 379–387.
- [86] Erik Hack C, De Groot E.R, Felt-Bersma R.J.F, et al. Increased Plasma Levels of Interleukin-6 in Sepsis. *Blood*; 1989; 74 (5): 1704–1711.
- [87] Akdis M, Burgler S, Cramer R, et al. Current perspectives Interleukins , from 1 to 37 , and interferon- γ : Receptors , functions , and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*; 2011; 127 (3): 703-721.
- [88] De la Fuente M, Macdonald T. T, Hermoso M. A. Cytokine & Growth Factor Reviews The IL-33 / ST2 axis : Role in health and disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*; 2015; 26(6): 615-623.
- [89] Cayrol C, Girard J.P. Interleukin- 33 (IL- 33): A nuclear cytokine from the IL- 1 family. *Immunological Reviews*; 2018; 281: 154–168.
- [90] Tomimaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB / c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett*; 1989; 258(2): 301-4.
- [91] Mitchell P. D, Salter B.M, Oliveria J.P, et al. IL-33 and Its Receptor ST2 after Inhaled Allergen Challenge in Allergic Asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol*; 2018; 1:1–10.
- [92] Lefrançois E, Roga S, Gautier V, et al. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *PNAS*; 2011; 109(5): 1673-1678.
- [93] Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33 , an Interleukin-1-like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines. *Immunity*; 2005; 23: 479–490.
- [94] Rodríguez-Cerdeira C, Lopez-Bárceñas A, Sánchez-Blanco B, et al. The Role of IL-33 in Host Response to *Candida albicans*. *The Scientific World Journal*; 2014; 2014: 340690.
- [95] Liew F. Y, Pitman N. I, McInnes I. B. Disease-associated functions of IL-33 : the new kid in the IL-1 family. *Nat. Rev. Immunol*; 2010;10(2): 103-110.
- [96] Liu J, Buckley J. M, Redmond H. P, et al. ST2 Negatively Regulates TLR2 Signaling, but Is Not Required for Bacterial Lipoprotein-Induced Tolerance. *J Immunol*; 2010; 184:5802-5808.
- [97] Espinassous Q, Garcia-de-Paco E, Garcia-Verdugo I, et al. IL-33 Enhances Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Cytokine Production from Mouse Macrophages by Regulating Lipopolysaccharide Receptor Complex. *J Immunol*; 2009; 183:1446-1455.

- [98] Xiang Y, Eysers F, Herbert C, et al. MicroRNA-487b Is a Negative Regulator of Macrophage Activation by Targeting IL-33 Production. *The Journal of Immunology*; 2016, 196: 000–000.
- [99] Sweet M. J, Leung B.P, Kang D, et al. A Novel Pathway Regulating Lipopolysaccharide-Induced Shock by ST2/T1 Via Inhibition of Toll-Like Receptor 4 Expression. *J Immunol*; 2001; 166:6633-6639.
- [100] Takezako N, Hayakawa M, Hayakawa H, et al. ST2 suppresses IL-6 production via the inhibition of I kB degradation induced by the LPS signal in THP-1 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; 2006; 341: 425–432.
- [101] Çekmez F, Fidanci MK, Ayar G, et al. Diagnostic Value of Upar, IL-33, and ST2 Levels in Childhood Sepsis. *Clin Lab*; 2016; 62(5) 751-5.
- [102] Humphreys N. E, Xu D, Hepworth M,R, et al. IL-33, a Potent Inducer of Adaptive Immunity to Intestinal Nematodes. *J Immunol*; 2008; 180: 2443-2449.
- [103] Walzl G, Matthews S, Kendall S, et al. Inhibition of T1 / ST2 during Respiratory Syncytial Virus Infection Prevents T Helper Cell Type 2 (Th2) - but not Th1-driven Immunopathology. *J. Exp. Med*; 2001; 193(7): 758-792.
- [104] Staurengo-ferrari L, Trevelin S. C, Fattori V, et al. Interleukin-33 Receptor (ST2) Deficiency Improves the Outcome of Staphylococcus aureus -Induced Septic Arthritis. *Front. Immunol*; 2018; 9(962):1–14.
- [105] Lv Y, Teng Y, Mao F, et al. Helicobacter pylori -induced IL-33 modulates mast cell responses , bene fi ts bacterial growth , and contributes to gastritis. *Cell Death Dis*; 2018; 9(457): 1–14.
- [106] Donnell C. O, Mahmoud A, Keane J, *et al.* An antitumorigenic role for the IL-33 receptor , ST2L , in colon cancer. *British Journal of Cancer*; 2016; 114: 37–43.
- [107] Hu L, Fu Y, Zhang D, et al. Serum IL-33 as a Diagnostic and Prognostic Marker in Non- small Cell Lung Cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*; 2013; 14 (4), 2563-2566.
- [108] Lu D, Zhou X, Yao L, et al. Serum soluble ST2 is associated with ER-positive breast cancer. *BMC Cancer*; 2014; 14(1): 1–8.
- [109] Bergis D, Kassis V, Ranglack A, et al. High Serum Levels of the Interleukin-33 Receptor Soluble ST2 as a Negative Prognostic Factor in Hepatocellular Carcinoma. *Translational Oncology*; 2013; 6(3): 311–318.
- [110] Trial Steering Committee. *ALL IC-BFM 2009*.
- [111] Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *NHL-BFM Registry 2012*.

- [112] Protokoll zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie Therapieoptimierungsstudie All-REZ BFM 2002
- [113] F. Fludarabine and I. Aml, "FLAG + / -Ida (Fludarabine , Cytarabine , GCSF & Idarubicin) for AML. South in London Cncr Network; 2012: 2–4.
- [114] Bodey G. P, Buckley M, Sathe Y. S, et al. Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia. *Annals of Internal Medicine*; 1966; 64(2): 328-340.
- [115] Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious Complications of Febrile Leukopenia. In; Robert C, Moellering (ed). *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders Company, Philadelphia; 2001. 457-482.
- [116] Castagnola E, Fontano V, Caviglia I, et al. A Prospective Study on the Epidemiology of Febrile Episodes during Chemotherapy-Induced Neutropenia in Children with Cancer or after Hemopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*; 2007;45:1296–1304.
- [117] Baysallar M., Güçlü A.Ü, Şenses Z, et al. Febril nötropenik hastaların kan kültürlerinde bakteriyel spektrum ve antimikrobiyal duyarlılık profili. *Gülhane Tıp Dergisi*; 2007; 49: 168-172.
- [118] Simon A, Schildgen O, Schuster F. Viral infections in paediatric patients receiving conventional cancer chemotherapy. *Arch Dis Child*; 2008;93:880–889.
- [119] Torres J.P, Labraña Y, Ibañez C, et al. Frequency and Clinical Outcome of Respiratory Viral Infections and Mixed Viral-bacterial Infections in Children With Cancer , Fever and Neutropenia Description of the Population. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 889–893.
- [120] Lindblom A, Bhadri V, Söderhäll S, et al. Respiratory viruses , a common microbiological finding in neutropenic children with fever. *Journal of Clinical Virology*; 2010; 47: 234–237.
- [121] M. Paesmans. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *International Journal of Antimicrobial Agents*; 2000; 16: 107–111.
- [122] Basu S.K, Fernandez I.D, Fisher S.G, et al. Length of Stay and Mortality Associated With Febrile Neutropenia Among Children With Cancer. *J Clin Oncol*; 2005; 23:7958-7966.
- [123] Bolaman Z. Febril Nötropeni 2011. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi 3-7 Kasım 2010, Belek, Antalya; 2011: 40-46.
- [124] Agrawal S, Hope W, Sinko J, et al. Optimizing management of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother*; 2011; 6(1): 45–53.
- [125] Maertens J, Groll A.H, Cordonnier C, et al. Treatment and timing in invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother*; 2011; 66 (1):37–43.

- [126] Vu D, Peck A.J, Nichols W.G, et al. Safety and Tolerability of Oseltamivir Prophylaxis in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients : A Retrospective Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases*; 2007;45:187–93.
- [127] Kunisaki K. M, Janoff E. N. Infl uenza in immunosuppressed populations : a review of infection frequency , morbidity , mortality , and vaccine responses. *Lancet Infect. Dis*;2009;9(8):493-504.
- [128] Wasmer M.H, Krebs P. The Role of IL-33-Dependent Inflammation in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*; 2017; 7(682):1-13.
- [129] Musolino C, Allegra A, Profit M, et al. Reduced IL-33 plasma levels in multiple myeloma patients are associated with more advanced stage of disease. *British Journal of Haematology*; 2013; 160: 709–722.
- [130] Sun P, Ben Q, Tu S, et al. Serum Interleukin-33 Levels in Patients with Gastric Cancer. *Dig Dis Sci*; 2011; 56(2):3596–3601.
- [131] Lehrnbecher T, Venzon D, De Haas M, et al. Assessment of Measuring Circulating Levels of Interleukin-6 , Interleukin-8 , C-Reactive Protein , Soluble Fc γ Receptor Type III , and Mannose-Binding Protein in Febrile Children with Cancer and Neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*; 1999;29:414–9.
- [132] Brunner M, Kreen C, Roth G, et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma. *Intensive Care Med*; 2004; 30:1468–1473.
- [133] Shimpo M, Morrow D.A, Weinberg E.O, et al. Serum Levels of the Interleukin-1 Receptor Family Member ST2 Predict Mortality and Clinical Outcome in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*; 2004;109:2186-2190.
- [134] Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, et al. Elevated Soluble ST2 Protein Levels in Sera of Patients with Asthma with an Acute Exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*; 2001; 164: 277-281.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı: Merve Cansu POLAT

Doğum yeri ve tarihi: Polatlı, 09.06.1989

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi: mervegulerpolat@gmail.com

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitimi

1-Mihçioğlu İ.Ö.O 1995-2000

2- Sakarya İ.Ö.O 2000-2003

3- Polatlı Anadolu Lisesi 2003-2007

4-Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2007-2013

5-Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM 2013-2018

Mesleki Deneyim

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Aralık 2013-Halen

Bilimsel İlgi Alanları Yayınlar, Program ve Etkinlikler

1. Mayıs 2015 Ankara, Sosyal Pediatri Sempozyumu ISSOP Eğitim Kursu 'Sağlam Çocuk İzlemi', katılımcı
2. Ekim 2015 Ankara, NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Kursu, katılımcı
3. Mart 2016 Ankara, Türkiye Milli Pediatri Derneği 70. Ankara Bölgesel Eğitim Toplantısı, katılımcı
4. Kasım 2016 Antalya, 60. Türkiye Milli Pediatri Kongresi „Yeme Bozukluğu Olgusu Sunumu: Ne Zaman Yeme Bozukluğu Düşünelim“ (P-152) Poster Sunumu
5. Mayıs 2017 Ankara, Çocuk Acil Tıp Ve Yoğun Bakım Derneği Çocuklarda İleri Yaşam Derneği Kursu, katılımcı