



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE**  
**HASTALIKLARI EĞTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSER HASTALARINDA SERUM**  
**VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN FEBRİL NTROPENİ**  
**KLİNİĞİ İLE İLİşKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Burçe ORMAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**  
**2018**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE  
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSER HASTALARINDA SERUM  
VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN FEBRİL NÖTROPENİ  
KLİNİĞİ İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Burçe ORMAN**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Gürses ŞAHİN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2018**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren tüm değerli hocalarıma,

Bilimsel bir çalışmanın içinde yer almamı sağlayan ve tezimin planlanması, araştırılması ve yürütülmesinde bana yol gösteren, benden anlayışı ve sabrını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Gürses ŞAHİN'e,

Çalışmanın yürütülmesinde emeği geçen tüm asistan, hemőire ve personel arkadaşlarıma,

Sevgilerini ve desteklerini daima yanımda hissettiğim canım aileme, annem ve babama,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana güvenen ve sevgisiyle destek olan eşim Dr. Halil Orkan ORMAN'a teşekkür ederim.

Dr. Burçe ORMAN

2018, Ankara

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. D VİTAMİNİ.....	3
2.1.1. Vitamin D Kaynakları ve Metabolizması .....	4
2.1.2. Vitamin D Fonksiyonu .....	5
2.1.3. D Vitamini Eksikliği.....	7
2.1.4. Vitamin D ve Kanser .....	8
2.1.5. Vitamin D ve Kardiyovasküler Hastalıklar .....	9
2.1.6. Vitamin D ve Diyabet.....	9
2.1.7. Vitamin D ve Otoimmün Hastalıklar.....	9
2.1.8. Vitamin D ve Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri .....	10
2.2. FEBRİL NÖTROPENİ.....	12
2.2.1. Etiyoloji .....	13
2.2.2. Klinik.....	16
2.2.3. Tedavi Yönetimi .....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	22
3.1. OLGU GRUBUNUN BELİRLENMESİ .....	22
3.2. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE ÇALIŞILMASI.....	23
3.3. ETİK KURUL KARARI.....	23
3.4. ELDE EDİLEN VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ .....	23
4. BULGULAR.....	25
4.1. OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	25
4.2. OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE VİTAMİN D DÜZEY İLİŞKİSİ .....	27

4.3. OLGULARIN D VİTAMİNİ İLE FEBRİL NÖTROPENİ İLİŞKİSİ.....	29
5. TARTIŞMA .....	38
6. SONUÇLAR .....	44
7.KAYNAKLAR.....	46
8. EKLER .....	51
Ek-1: Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurul Onayı.....	51
Ek-2: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu .....	53
9. ÖZGEÇMİŞ .....	56



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>1,25(OH)<sub>2</sub> VD<sub>3</sub></b>	: 1,25 dihidroksi vitamin D <sub>3</sub>
<b>25(OH)VD</b>	: 25 hidroksi vitamin D
<b>AMP</b>	: Antimikrobiyal peptit
<b>ANS</b>	: Mutlak (absolü) nötrofil sayısı
<b>BACTEC</b>	: Otomatize kan kültürü sistemi
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>D<sub>2</sub></b>	: Ergokalsiferol
<b>D<sub>3</sub></b>	: Kolekalsiferol
<b>DC</b>	: Dendritik hücre
<b>ELİSA</b>	: Enzyme linked immunosorbent assay
<b>FN</b>	: Febril nötropeni
<b>G-CSF</b>	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GVHD</b>	: Graft versus host disease
<b>hCAP-18</b>	: İnsan katelisinidin antimikrobiyal peptid-18
<b>HRCT</b>	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
<b>HSV</b>	: Herpes simpleks virüs
<b>HZV</b>	: Herpes zoster virüs
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IG</b>	: İmmunglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>KNS</b>	: Koagulaz negatif stafilokok
<b>MİK</b>	: Minimum inhibitör konsantrasyon
<b>P</b>	: Fosfor
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus erimatozus

<b>TB</b>	: Tüberküloz
<b>TH1</b>	: T helper 1
<b>TH17</b>	: T helper 17
<b>TH2</b>	: T helper 2
<b>TLR</b>	: Toll-like reseptör
<b>TNF</b>	: Tümör nekrosis faktör
<b>Treg</b>	: Regulator T hücre
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>VDR</b>	: Vitamin D reseptör
<b>VDRE</b>	: Vitamin D3 cevap elemanı
<b>Vit</b>	: Vitamin
<b>WBC</b>	: Beyaz kan hücresi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b>	D Vitaminlerinin Biyoaktivasyonu.....	3
<b>Şekil 2.</b>	D Vitaminlerinin Biyoaktivasyonu.....	5
<b>Şekil 3.</b>	D Vitamini ile Kalsiyum ve Fosfor İlişkisi. ....	6
<b>Şekil 4.</b>	İlk Bir Yaşta Vitamin D Profilaksisi Alma İle Vitamin D Düzeyi Arasındaki İlişki .....	28
<b>Şekil 5.</b>	Febril Nötropeni Döneminde Antifungal Kullanımı İle Vitamin D Düzeyinin Karşılaştırılması.....	30
<b>Şekil 6.</b>	Febril Nötropeni Döneminde Glikopeptid Kullanımı İle Vitamin D Düzeyinin Karşılaştırılması.....	31
<b>Şekil 7.</b>	Febril Nötropeni Dönemindeki Mukozit Süreleri ile Vitamin D Düzeyinin Karşılaştırılması.....	32

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	25 (OH) Vitamin D Düzeyine Göre Vitamin D Durumu .....	8
<b>Tablo 2.</b>	Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Bakteriler .....	14
<b>Tablo 3.</b>	Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Virüsler.....	15
<b>Tablo 4.</b>	Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Mantar ve Parazitler.....	16
<b>Tablo 5.</b>	Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı. ....	25
<b>Tablo 6.</b>	Grupların Yaşa Göre Dağılımı. ....	25
<b>Tablo 7.</b>	Hasta Grupların Tanılarına Göre Dağılımı. ....	26
<b>Tablo 8.</b>	Grupların Ortalama Serum Vitamin D Düzeyi Dağılımı. ....	26
<b>Tablo 9.</b>	Grupların Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	27
<b>Tablo 10.</b>	Hasta Grubun Cinsiyete Göre Ortalama Serum Vitamin D Düzeyleri.....	27
<b>Tablo 11.</b>	Lösemi Ve Lösemi Dışı Hastaların Serum Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırılması. ....	28
<b>Tablo 12.</b>	Febril Nötropeni Döneminde Hastaların Klinik Özellikleri.....	29
<b>Tablo 13.</b>	Mukoziti Olan Ve Olmayan Hastaların Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırılması. ....	31
<b>Tablo 14.</b>	Febril Nötropeniye Giriş Zamanı ile Serum Vitamin D Düzeyinin Karşılaştırılması. ....	33
<b>Tablo 15.</b>	Tanı İle Nötropeni Süreleri Arasındaki İlişki.....	33
<b>Tablo 16.</b>	İlk Bir Yaşta Vitamin D Profleksisi Alma İle Nötropeni Süreleri Arasındaki İlişki.....	34
<b>Tablo 17.</b>	Olguların Nötropeni Derecesi İle Vitamin D Düzeyinin Karşılaştırılması. ....	34
<b>Tablo 18.</b>	Tanı İle Ateşli Gün Sayısı Arasındaki İlişki. ....	35
<b>Tablo 19.</b>	Vitamin D Düzeylerine Göre Klinik Değerlendirme.....	36
<b>Tablo 20.</b>	Tanıya Göre Klinik Değerlendirme. ....	37

## ÖZET

### **Burçe Orman, Çocukluk Çağı Kanser Hastalarında Serum Vitamin D Düzeylerinin Febril Nötropeni Kliniği İle İlişkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi.**

**Giriş ve Amaç:** Kanser hastalarında febril nötropeni en önemli mortalite ve morbitide nedenleri arasındadır. Yaşamı tehdit eden febril nötropeni mortalite oranı solid tümörlü hastalarda %5 iken, hematolojik maligniteli hastalarda %10'a ulaşmaktadır. Son yıllarda vitamin D'nin bağışıklık yanıtında yaşamsal etkileri olduğu gösterilmiştir. Vitamin D metabolitlerinin, dokuya özgül immün yanıtların düzenlenmesi, enflamasyon ve otoimmünitenin önlenmesi ve tedavisi üzerine klinik etkileri bilinmektedir. Bu çalışmada D vitamininin bağışıklık yanıt ve metabolizmasındaki rolü göz önüne alınarak; çocukluk çağı kanser hastalarında serum Vitamin D düzeyleri ile febril nötropeni kliniğini arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu konu ile ilgili literatürde daha önce yapılmış benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2014 –1 Ocak 2018 tarihleri arasında yatmış ve tanı anında vitamin profilini değerlendirmek amacıyla serum vitamin D düzeyi bakılmış olan toplam 77 febril nötropenik kanser hastası çocuk, hasta grubuna dahil edildi. Kontrol grubuna ise hastanemizde Çocuk Onkoloji Kliniği'nde daha önceden yapılmış tez çalışmasından alınan ve öncesinde sağlıklı olan ve kronik bir hastalığı olmayan serum vitamin D düzeyi bakılmış toplam 44 çocuk alındı. Hastaların vitamin D düzeyleri ile febril nötropeni süreleri ve febril nötropeniye etkileyebileceği düşünülen parametreler hastaların dosyaları incelenerek kaydedildi.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş ve vitamin D düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Vitamin D düzeyi ile febril nötropeni süresi ve ateşli geçirilen gün sayısı arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Ortalama nötropeni süresi Vitamin D düzeyi  $<15$  ng/ml olanlarda  $22,40\pm 16,44$ ,  $15-20$  ng/ml arası olanlarda  $18,00\pm 15,49$ ,  $>20$  ng/ml olanlarda  $16,43\pm 17,15$  gün bulundu ve aralarında anlamlı fark saptandı ( $p=0,044$ ). Ayrıca ateşli geçirilen gün sayısı vitamin

D düzeyi <15 ng/ml için 5,14±2,27 gün, 15-20 ng/ml arası olanlar için 5,12±3,13 gün ve >20 ng/ml olanlar için 3,86±2,89 gün bulundu, aralarında anlamlı fark saptandı (p=0,015).

**Sonuç:** Çalışmamızda Vitamin D düzeyi düşük olanlarda febril nötropeni süresinin ve ateşli geçirilen gün sayısının daha uzun olduğu saptandı. Vitamin D'nin inflamatuvar ve bağışıklık sistemindeki rolleri nedeniyle febril nötropeni kliniği üzerine etkileri olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, Febril Nötropeni, Kanser, Vitamin D



## ABSTRACT

### **Burçe Orman, Retrospective Evaluation of the Relation Between Serum Vitamin D Levels and Clinical Findings of Febrile Neutropenia in Childhood Cancer Patients.**

**Introduction and Aim:** In cancer patients, febrile neutropenia is the most important cause of mortality and morbidity. The mortality rate of febrile neutropenia is 5% in patients with solid tumor and 10% in patients with hematological malignancy. In recent years, vitamin D has been shown to have vital effects on the immune response. The clinical effects of vitamin D metabolites on the regulation of tissue specific immune responses, prevention of inflammation and autoimmunity, and treatment are known. The aim of this study was to evaluate the effects of vitamin D on the immune response and metabolism of febrile neutropenia. This is the first study on this subject in the literature. Considering the role of vitamin D in immune response and metabolism; the aim of this study was to evaluate the relationship between serum vitamin D levels and clinic course of febrile neutropenia in childhood cancer patients.

**Material and Method:** At Dr. Sami Ulus Maternity, Children Health and Diseases Education and Research Hospital a total of 77 febrile neutropenic cancer patients, whom were hospitalized between 1 January 2014 – 1 January 2018 with serum vitamin D levels at the time of diagnosis were included in the study. The control group consisted of 44 children, who were healthy without any chronic disease, whose serum vitamin D levels were taken from the previous study in the pediatric oncology clinic of our hospital. Beside Vitamin D levels, febrile neutropenia duration and parameters that may affect clinical course of febrile neutropenia were recorded from the patients' files.

**Results:** No significant difference was found between the groups in terms of gender, age and vitamin D levels ( $p>0,05$ ). There was no significant difference between sex and serum vitamin D levels in the patient group ( $p>0,05$ ). A significant difference was found between the vitamin D levels and duration of febrile neutropenia and the number of febrile days ( $p<0,05$ ). Average time for duration of

neutropenia was  $22,40 \pm 16,44$  days for vitamin D levels  $<15$  ng/ml,  $18,00 \pm 15,49$  days for  $15-20$  ng/ml,  $16,43 \pm 17,15$  days for  $>20$  ng/ml and that was significant ( $p=0,044$ ). Average time for the number of febrile days were  $5,14 \pm 2,27$  days for vitamin D levels  $<15$  ng/ml,  $5,12 \pm 3,13$  days for  $15-20$  ng/ml,  $3,86 \pm 2,89$  days for  $>20$  ng/ml. This also was statistically significant ( $p=0,015$ ).

**Conclusion:** In our study, it was determined that the duration of febrile neutropenia and the number of febrile days were longer in patients with low vitamin D levels. Vitamin D may have effects on clinic course of febrile neutropenia due to its role in inflammatory and immune system.

**Key Words:** Children, Cancer, Febrile Neutropenia, Vitamin D

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitaminler besinler içerisinde yer alan, büyüme, çoğalma ve hücre metabolizması ve bağışıklık sistemi için gerekli organik bileşiklerdir (1). Çoğunluğu esansiyel olup, enzimlerin yapısında bulunur veya katalizör görevi yaparlar. Bu nedenle sağlıklı büyüme ve gelişme ayrıca metabolizmadaki olayların düzenli yürüyebilmesi için son derece önemli bileşiklerdir. Vitaminlerin çoğunluğunun vücut içinde sentezi olmadığı için dışardan hazır olarak besin maddeleriyle birlikte alınması gerekir (2).

Vitaminler ve metabolitleri birçok fizyolojik işlev için yaşamsal önem taşır. Hormonların ve antioksidanların çeşitli fonksiyonlarını tamamlar. Dokuların büyüme ve farklılaşmasında, embriyonik gelişimde, kalsiyum metabolizmasında ve diğer birçok görevde yer alırlar (3).

Vitamin D'nin bağışıklık yanıtında hayati etkileri olduğu gösterilmiştir. Vitamin D'nin metabolitlerinin dokuya özgül immün yanıtlarının düzenlenmesi, inflamasyon ve otoimmünitenin önlenmesi ve tedavisi üzerine klinik etkileri söz konusudur. 1,25-dihidroksivitaminD3 (1,25(OH)2VD3)'ün hormon benzeri özellikleri vardır. Hedef hücrede çekirdek-hormon reseptörüne bağlanarak etkilerini gösterirler (4).

Kanser hastalarında morbidite ve mortalitede önemli rolü bulunan nötropeni ile birlikte enfeksiyona bağlı gelişen ateş yüksekliği durumlarında; febril nötropeni kliniği gelişmektedir. Yaşamı tehdit eden febril nötropeni kliniği ile solid tümörlü hastalarda %5 mortalite belirtilmekte iken hematolojik maligniteli hastalarda %10'a ulaşan mortalite oranları raporlanmıştır. Bu nedenle febril nötropeni, kanser tedavisi için oldukça önemli ve bazen tedavi sınırlayıcı bir komplikasyondur (5).

Vitamin D' nin bağışıklık yanıtında hayati etkileri ve metabolitlerinin dokuya özgül immün yanıtlarının düzenlenmesi, inflamasyon ve otoimmünitenin önlenmesi ve tedavisi üzerindeki klinik etkileri göz önüne alınarak bu çalışmada, febril nötropeni klinik seyri ile vitamin D eksikliği arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma prospektif çalışmalara ışık tutmak üzere planlanmış retrospektif pilot bir çalışmadır. Bu konu ile ilgili literatürde

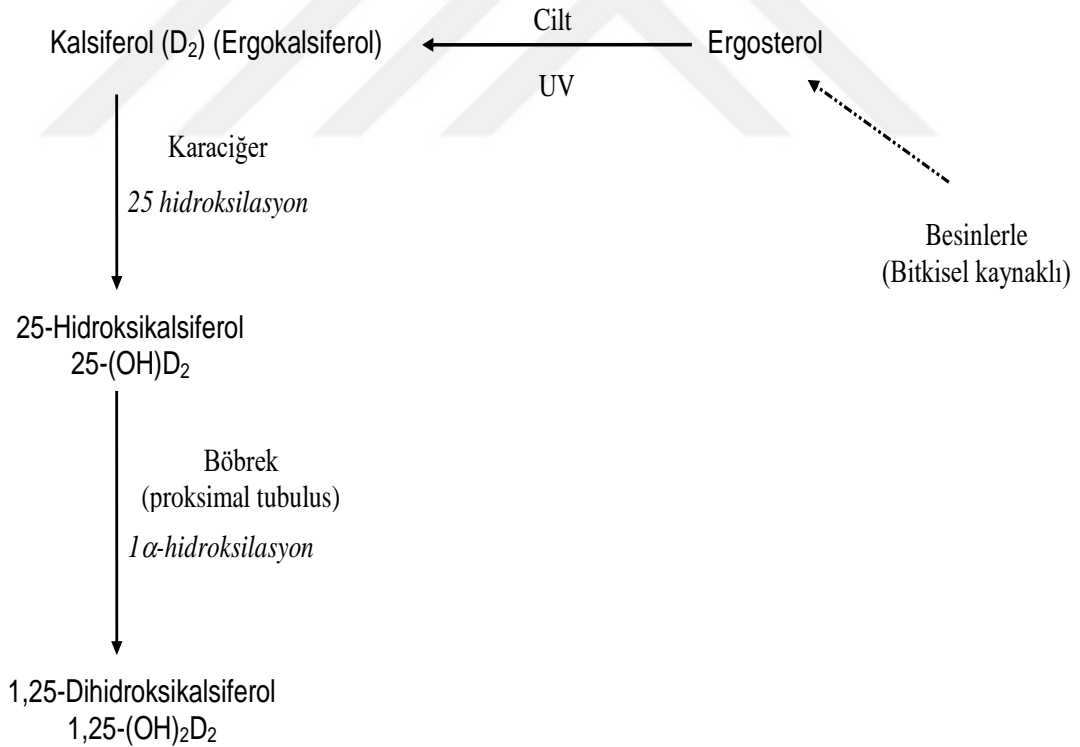
daha önce yapılmış benzer bir çalışma bulunmamakta olup çalışmamız kanser hastalarında febril nütropeni kliniği ile serum vitamin D düzeyleri arasındaki klinik ilişkinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. D VİTAMİNİ

D vitamininin vücuttaki en önemli sentez kaynağı deridir(6). Organizmaya hayvansal ve bitkisel besinlerle provitamin olarak alınan D vitamini, bir sterol türevidir. Bitkisel kaynaklı ergokalsiferol (D<sub>2</sub>) ve hayvansal kaynaklı kolekalsiferol (D<sub>3</sub>) olmak üzere iki formu vardır. Ergokalsiferolün kolekalsiferolden farkı, yan zincirinde çift bağ ve bir metil grubu içermesidir. UV etkisi ile ergosterolden ergokalsiferol oluşur. İnsan vücudunda provitamin D<sub>3</sub> (7-dehidrokolesterol) kolesterolden sentezlenir. Deride 296-310 nm dalga boyundaki güneş ışığının etkisiyle 7-dehidrokolesterolün B halkası açılarak kolekalsiferol (D<sub>3</sub>) oluşur. D vitamini, güneş ışığından yararlanmanın kısıtlı olduğu durumlarda besinsel bir gereksinimdir (7) (Şekil 1).



Şekil 1. D Vitaminlerinin Biyoaktivasyonu (7).

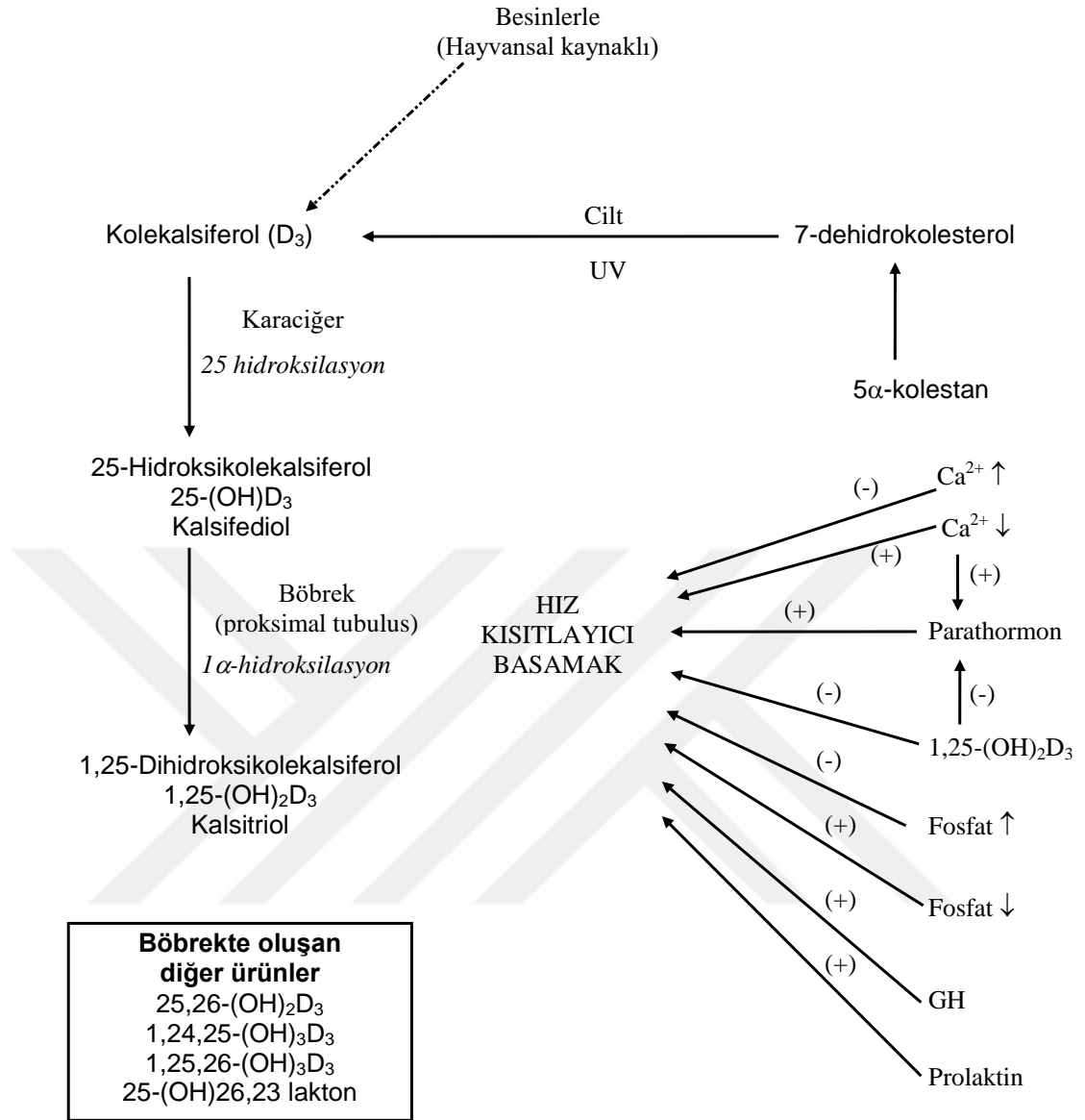
### 2.1.1. Vitamin D Kaynakları ve Metabolizması

Hayvansal kaynaklı D3 vitamini (kolekalsiferol) balık yağı, karaciğer, yumurta sarısı ve az miktarda sütte; bitkisel kaynaklı D2 vitamini(ergokalsiferol) ise en çok yosun ve mantarlarda bulunur (7).

Deride sentezlenen veya besinle alınan kolekalsiferolden aktif metabolit olan 1,25-dihidroksi kolekalsiferol(kalsitriol) oluşumu iki hidroksilasyon reaksiyonu ile gerçekleşir. Ergosterolden UV etkisi ile oluşan ergokalsiferol de aynı hidroksilasyon reaksiyonlarını geçirir. Karaciğerde hidroksilasyonla kolekalsiferolden 25-hidroksi türevi (kalsidiol) oluşur ve kanda D vitamini bağlayıcı globüline bağlanır. Kalsidiol böbrekte 1. karbonundan hidroksilasyonla aktif metaboliti 1,25 dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) veya 24. karbonundan hidroksilasyonla inaktif metaboliti 24,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşür. 1,25-dihidroksi kolekalsiferol, 24-hidroksilaz aktivitesini uyarıp, 1-hidroksilaz aktivitesini baskılayarak kendi sentezini kontrol eder (7).

T ve B lenfositler sadece son basamak olan 1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub>'e dönüşümü yapabilirler (8, 9). Buna rağmen makrofajlar ve bazı dendritik hücreler (DC) (ör: monosit kaynaklı dendritik hücreler ve ciltteki dendritik hücreler) vitamin D<sub>3</sub>'ün 1,25(OH)<sub>2</sub> VD<sub>3</sub>'e çevrilmesi için gerekli olan iki enzimi de içerirler (8, 10, 11).

D2 ve D3 vitaminleri bağırsaklardan emildikten sonra D vitamini bağlayıcı protein ile dolaşıma geçer. D2 ve D3 vitaminlerinin metabolizması aynıdır. Yağda çözündükleri için yağ dokusu, deri, karaciğer, bağırsak gibi dokuların lipid bileşenlerinde depolanırlar (7) (Şekil 2).



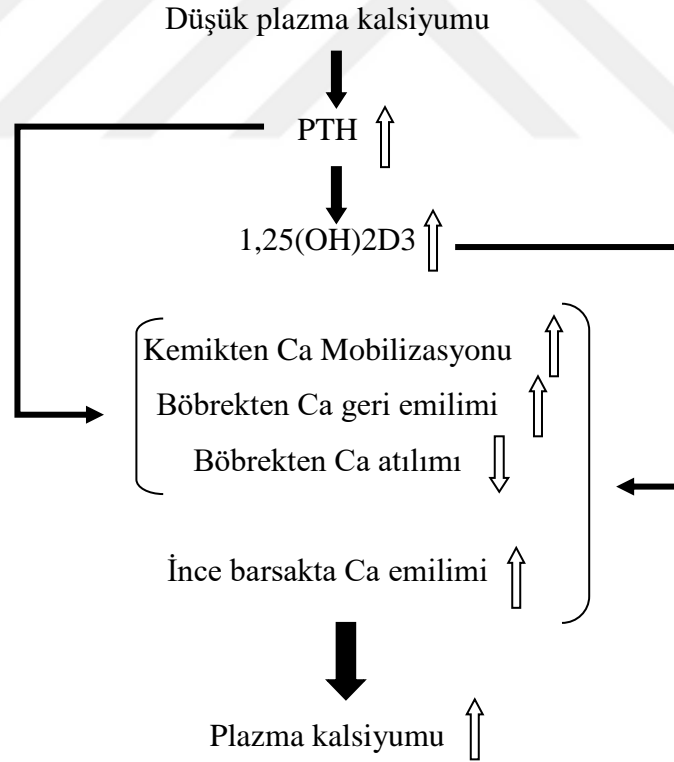
Şekil 2. D Vitaminlerinin Biyoaktivasyonu (7).

### 2.1.2. Vitamin D Fonksiyonu

D vitamininin en önemli fonksiyonlarından birisi kalsiyum ve fosfor homeostazının kontrolüdür. Paratiroid hormonu (parathormon, PTH) D vitamininin etkisinin düzenlenmesinde önemlidir. D vitamini yüksek konsantrasyonlarda kemik iliğinde kök hücrelerin osteoklast şeklinde farklılaşmasını uyarır. Bununla birlikte osteoklastik aktiviteyi etkileyen sitokinlerin ve diğer uyarıların osteoblastlarda sentezlenmesini sağlayarak kemiğin organik ve inorganik fazının çözünmesine yol

açar. Buna karşın, kalsitriol kalsiyumun ince bağırsaktan emilimini arttırarak kemikten kalsiyum kaybını önler. D vitamini ve PTH, distal tubulus hücrelerinde Ca geri emilimini arttırır, Ca ekskresyonunu inhibe eder. 1,25-dihidroksi kolekalsiferol paratiroidlerde PTH sentezini ve sekresyonunu inhibe eder (7).

Düşük serum Ca düzeylerinde ise; sentezi uyarılan PTH'nın 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırması sonucu 1,25-dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) oluşumu artar, kemik rezorpsiyonu uyarılır ve böbreklerden kalsiyum atılımı inhibe olur. Serum Ca düzeyinin yüksek olması halinde ise; PTH sekresyonu durur ve 25-hidroksi formu, inaktif 24,25-dihidroksi şekline döner. İnce bağırsaklarda 1,25-dihidroksi kolekalsiferol kalsiyum transportu için gerekli intrasellüler protein olan kalbindin sentezini uyararak özellikle duodenumda Ca absorpsiyonunu uyarır. Fosfor absorpsiyonu ise jejunum ve ileumda belirgindir. Kemikte 1,25-dihidroksikolekalsiferol PTH ile sinerjistik etki gösterir (7) (Şekil 3).



Şekil 3. D Vitamini ile Kalsiyum ve Fosfor İlişkisi.

### 2.1.3. D Vitamini Eksikliği

Geliri düşük grupta, kronik alkolizmde, katı vejetaryenlerde ve yeterli güneş ışığı görmeyen kişilerde D vitamini eksikliği görülür. Yağ emilimini azaltan nedenler, ciddi karaciğer ve böbrek hastalığı, yaşlanma gibi durumlar da eksikliğin ortaya çıkmasına yol açar. Ayrıca bazı ilaçların (steroidler) uzun süreli kullanımı D vitamininin inaktif forma dönüşümünü uyararak eksiklik belirtilerine sebep olur. Eksikliğinde primer olarak etkilenen kemik dokusudur. Ortaya çıkan klinik tablo çocuklarda raşitizm, erişkinlerde ise osteomalazi olarak adlandırılır. Bu hastalıkların her ikisinde de kemiklerin mineralizasyonu yetersiz olup kırıklara eğilim artar.

Son yıllarda D vitamini eksikliğinin kemik dokusundaki etkileri dışında otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının oluşmasında rolü olduğu bildirilmiştir.

Dünyada 2008 yılından itibaren tüm yaş gruplarında D vitamini eksikliğini önlemek amacıyla D vitamini desteği programları yürütülmektedir. 2011 yılında 'Endocrine Society' tarafından D vitamini eksikliği açısından risk faktörü taşımayan tüm bebeklere yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600 IU/gün, D vitamini eksikliği açısından risk faktörü taşıyan bebeklere yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400-1000 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600-1000 IU/gün D vitamini desteği önerilmiştir. Rikets süt çocukluğu çağında sık olarak görüldüğünden ülkemizde doğan tüm bebeklere yaşamın ilk yılında 400 IU/gün D vitamini desteği verilmektedir. Ancak diğer yaş gruplarında sağlıklı veya kronik bir hastalığı olan çocuk ve adölesanlarda D vitamini düzeyleri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır (7, 12).

Yapılan çalışmalar vitamin D'nin sadece kemik mineral metabolizmasında görevli olmayıp birçok metabolik süreçte görev alarak insan sağlığında önem taşıdığını göstermektedir. Genel olarak kemik hormonu olarak bilinmesine rağmen, antiinflamatuvar ve immünmodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle kanser, otoimmün ve allerjik, kardiyovasküler, enfeksiyon, obezite, yaşlanma ve yaşam süreci üzerine de etkileri olduğu bilinmektedir (7, 12).

Çocuklarda Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin İlaç ve Teröpatikler Komitesi tarafından düzenlenen 25(OH) vitamin D düzeyine göre vitamin D durumunu gösteren tabloya göre değerlendirme yapılması önerilmektedir. Bu tabloya göre 25 (OH) vitamin D düzeyinin  $\leq 5$  ng/ml olması ağır eksiklik,  $\leq 15$  ng/ml eksiklik, 15-20 ng/ml yetersizlik, 20-100 ng/ml yeterlilik,  $>100$  ng/ml fazlalık,  $>150$  ng/ml olması ise intoksikasyon olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1) (13).

**Tablo 1.** 25 (OH) Vitamin D Düzeyine Göre Vitamin D Durumu (13).

Vitamin D durumu	25 (OH) vitamin D düzeyi (ng/ml)	25 (OH) vitamin D düzeyi (nmol/l)
Ağır eksiklik	$\leq 5$	$\leq 12,5$
Eksiklik	$\leq 15$	$\leq 37,5$
Yetersizlik	15-20	37,5-50
Yeterlilik	20-100	50-250
Fazlalık	$>100$	$>250$
İntoksikasyon	$>150$	$>375$

#### 2.1.4. Vitamin D ve Kanser

1,25 dihidroksivitamin D<sub>3</sub> nükleer vitamin D reseptörü aracılığı ile hücre farklılaşması ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni regüle etmektedir. Vitamin D; hücre büyümesini düzenleyen en önemli hormonlardan biridir ve vitamin D reseptörleri içeren birçok hücre tipi gösterilmiştir. Bu reseptörler, 1,25(OH)<sub>2</sub> VD<sub>3</sub> ile aktive olarak hücrelerin farklılaşmasını indükleyip; proliferasyon, invazyon, anjiyogenez ve metastatik potansiyelini inhibe ederler. Akciğer, kolon, böbrek ve prostat gibi tümör modellerinde vitamin D'nin metastaz karşıtı bir rol oynadığı gösterilmiştir (14). Vitamin D'nin kanserdeki rolü ilk melanom ve lösemi hücre kültürü kullanılarak yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (15, 16). Bazı çalışmalarda, D vitamini eksikliğinin kolon, meme, yumurtalık ve prostat kanserine bağlı her yıl binlerce erken ölüme sebep olabileceğine işaret edilmektedir (17-19). Günlük 1100 IU vitamin D<sub>3</sub> ve 1000 mg kalsiyum alan post-menopozal kadınlarda 4 yıllık süre için kanser gelişimi riskinin %60 oranında azaltılabileceği bildirilmektedir (20).

### **2.1.5. Vitamin D ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

Kardiyovasküler sisteme ait endotelial hücreler, miyositler ve vasküler düz kas hücrelerinde VDRE (vitamin D reseptör-cevab elemanı) bulunur ve aktif vitamin D ile etkileşime girerler. Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada, vitamin D eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasında güçlü bir ilişkinin olduğu öne sürülmüştür(21, 22). 2010 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışmada, orta yaşlı ve yaşlı yetişkinlerin D vitamini düzeylerinin yeterince yüksek olduğu durumda, %33 oranında kalp hastalığından korundukları görülmüştür (23).

### **2.1.6. Vitamin D ve Diyabet**

VDR'ler aktif T ve B lenfositler, aktif makrofajlar, dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde olduğu gibi pankreatik beta hücrelerinde de tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda her iki diyabet tipinde de vitamin D seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca vitamin D, tip 2 diyabette çevre dokularda oluşan insülin direncini de düşürmektedir. (24, 25). Benzer şekilde 31 yıldan daha fazla süren ve Finlandiyalı çocuklar üzerinde yapılan diğer bir çalışmaya göre; hayatlarının ilk yılında günlük 2000 IU vitamin D alanlarda tip 1 diyabet riski yaklaşık olarak %80 oranında azalmaktadır (26).

### **2.1.7. Vitamin D ve Otoimmün Hastalıklar**

Vitamin D'nin otoimmün hastalıklarda rolünün olabileceği düşüncesi antijen sunan hücreler, makrofajlar ve aktif T hücreleri gibi bağışıklık sistemi hücrelerinde VDR bulunmasına dayanmaktadır (27). Birçok invitro deneyde D vitamini bileşiklerinin yardımcı T hücre tip 1 (TH1) ve yardımcı T hücre tip 2 (TH2) hücrelerinin proliferasyonunda uyarıcı veya inhibe edici etkisinin varlığı gösterilmiştir (28). Ancak bunların otoimmün hastalık açısından yorumlanması zordur. Bununla birlikte 1993 yılında, T hücre aracılı inflamasyonun, D vitamini bileşikleri tarafından özellikle 1,25(OH)<sub>2</sub> VD<sub>3</sub> ile baskılanmasının gösterilmesi otoimmün hastalıkların tedavisinde D vitamini kullanımı konusunda ilgi uyandırmıştır (29). D vitamini eksikliğinin sistemik lupus erythematosus, tip 1

diabetes mellitus, multiple skleroz, inflamatuvar barsak hastalıkları ve romatoid artrit patogenezinde rol oynadığı vurgulanmıştır (30). Örneğin; tip 1 diyabeti olan hastalarda vitamin D serum düzeyleri düşük bulunmuştur(31). Vitamin D düzeylerinin, romatoid artritli hastalarda hastalığın şiddetiyle ters orantılı olduğu görülmüştür (32).

### **2.1.8. Vitamin D ve Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri**

Vitamin D ile enfeksiyon ilişkisi özellikle vitamin D 'nin immun sistem üzerindeki etkilerine bağlı olarak gelişir. İmmün sistem içinde çeşitli hücreler VDR taşımaktadır. Bunlar aktive CD4+ ve CD8+ T lenfositler, B lenfositler, nötrofiller, antijen sunan diğer hücrelerdir. 25(OH)VD, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktive T ve B hücreleri gibi immün sistem hücreleri dâhil çoğu hücre tipinde yer alan nükleer VDR'lere bağlanır(4).

D vitamininin makrofaj aktivasyonunda önemli bir aracı olduğu bilinmektedir (33, 34). Makrofajların IFN- $\gamma$  (interferon-gama) ile aktive olmalarını takiben, 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi, dolaşımdaki 25(OH)VD'yi aktif metabolit olan 1,25(OH)<sub>2</sub> VD<sub>3</sub>'e çevirir ve bu madde Ca metabolizmasının yanısıra önemli bir immünmodülatör olarak fonksiyon gösterir.

Vitamin D'nin doğal immüniteye etkisi hem antimikrobiyal fonksiyonları destekleyerek hem de inflamatuvar aktiviteyi baskılayarak olur. Vitamin D'nin bağışıklık sistemini baskılayıcı etkileri arasında regülatuar t hücre (T reg) hücrelerin arttırılması ve toll-like reseptörlerden (TLR) TLR2 ve TLR4'ün ekspresyonunu inhibe etmesi sayılabilir. TLR erken enflamatuvar immün cevabın başlamasında önemlidir. 1,25(OH)<sub>2</sub> VD<sub>3</sub> monositlerde proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe etmektedir. Bunlar IL-1, IL-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), IL-8 ve IL-12'dir. DC'de oluşan bu sitokin paterni TH2 yönünde bir oluşum sağlamaktadır. Adaptif immüniteyle ilişkisi araştırıldığında, D vitamininin özellikle dendritik hücreler (DC)'in farklılaşmasını ve olgunlaşmasını inhibe ettiği gözlenmektedir. MHC sınıf II ve kostimülatör moleküllerin (CD40, CD 80, CD86) ekspresyonunu azaltmaktadır. İnterlökin-12 (IL-12) ve interlökin-23 (IL-23) sekresyonunu azaltmakta ve interlökin-10 (IL-10) salınımını artırmaktadır. Ayrıca antijen sunan

hücrelerin antijen sunumu özelliğini ve T lenfosit uyarı kapasitesini düşürmektedir (6).

Vitamin D antimikrobiyal peptit (AMP) sentezini uyarır. İnsanlarda mevcut tek katelisin ailesinden AMP olan “İnsan katelisin antimikrobiyal peptid-18” (hCAP-18), nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde gösterilmiştir. hCAP-18 geni VDR bağlama bölgesi içerir. Vitamin D insan monosit, nötrofil, keratinosit ve ayrıca solunum epitelinde hCAP-18 ekspresyonunu artırır. Vitamin D'nin AMP üretimini artırması vitamin D ile enfeksiyonlar arası ilişkiyi açıklamaktadır (35).

Vitamin D yetersizliği ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkinin en tipik örneği tüberkülozdur (TB). 1,25(OH)2VD3 hem monosit hem de makrofajları aktive ederek tüberküloz etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis*'in çoğalmasını inhibe etmekte ve immün yanıtın TH1'den TH2'ye kaymasını sağlamaktadır (33). Son 20 yılda yayınlanmış çalışmalarda serum 25(OH)VD düzeylerinde düşüklük ile TB enfeksiyonuna yatkınlık ve hastalığın ağırlığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, TB hastalarına 6 haftalık standart TB tedavisine ek olarak vitamin D ve plasebo verilmiş, vitamin D tedavisi alan grupta, balgam ve radyolojik düzelme plasebo grubuna göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir (36, 37).

Yapılan in-vitro çalışmalarda, D vitamini ve metabolitlerinin granülomatöz reaksiyonların düzenlenmesinde önemli rolü olduğu ve alveoler makrofajların aktivasyonu ile mikobakteri çoğalmasını engelleme yeteneğini arttırdığı gösterilmiştir (38, 39).

Yine vitamin D ile enfeksiyon arasındaki ilişkilere bakıldığında, Finli askeri öğrenciler üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, serum 25(OH)VD düzeyleri araştırılmış ve vitamin D düzeyleri 40 nmol/L'nin altında olanların üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle daha fazla günü istirahatli olarak geçirdikleri görülmüştür (40).

Riketsli çocuklarda diyabet insidansının yüksek olması ve enfeksiyonlara yatkınlık, koruyucu immün cevaplarda Vitamin D'nin önemli olduğunu gösterir (10, 41).

İn vitro çalışmalarda, kalsitriolün T hücre proliferasyonunu, interlökin (IL)-2 yapımını ve TH1 sitokinlerden interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) yapımını inhibe ettiği gösterilmiştir. TH2 sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 yapımına etkisi daha az bilinmektedir. Kalsitriolün IFN- $\gamma$  üreten CD4+T hücrelerini azalttığı, IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini arttırarak TH2 cevabı geliştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca kalsitriolün IFN- $\gamma$  üreten hücreleri azalttığı gibi IL-4 üreten hücreleri de etkilemediği yani TH2 cevabı arttırmadığını gösteren çalışmalarda da vardır (4).

1,25(OH)<sub>2</sub> VD<sub>3</sub> ve analogları, immunoregulator özelliklere dayanarak, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde klinik açıdan yararlı olabilir. 1,25(OH)<sub>2</sub> VD<sub>3</sub> kullanımı ile deneysel SLE'li farelerin ömürlerinin uzatılıp proteinürinin önlenildiği görülmüştür (42, 43). Kemik iliği nakli olan hastalarda, VDR polimorfizmi ile GVHD insidansının ilişkili olmasının, insanlarda alloreaktif immun cevapların baskılanmasında, 1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub>'ün rolü olabileceğini göstermektedir (44).

1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub> klinik kullanımda yararlı bir immunomodulator ajan olabilir, fakat kemik rezorpsiyonu ve hiperkalsemi gibi yan etkilere neden olabilir(10). Amaç ciddi hiperkalsemi yapmadan, immunomodulasyon yapabilen bir 1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub> analogu bulmaktır. Bazı analoglar otoimmün hastalıklarda kullanılmış ve olumlu sonuç vermiştir. Bunun sonucunda geleneksel immunsupresif ilaçların dozları azaltılmıştır (10).

Sonuç olarak; vitamin D'nin, immun toleransın korunmasında ve immun cevapların şekillendirilmesindeki rolü, hala belirsizdir. Bu konuda cevap bekleyen çok soru olmasına rağmen vitamin D metabolitleri ve analoglarının kliniklerde tedavi açısından kullanılma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.

## **2.2. FEBRİL NÖTROPENİ**

Febril nötropeni, uluslararası kılavuzlarda; nötropenik hastada çevresel bir faktör olmaksızın ateşin, bir kez oral > 38.3°C veya bir saat ara ile oral 2 kez > 38°C olması olarak belirtilir. Fakat ülkemizde vücut ısısının genellikle aksiller veya kulak zarından ölçülmesinden dolayı bir kez aksiller >38°C veya en az bir saat süreyle aksiller >37.5°C olması olarak tanımlanmaktadır (45, 46).

Mutlak nötrofil sayısının  $<1500/\text{mm}^3$  olması nötropeni olarak tanımlanmaktadır, ek olarak nötrofil sayısının  $1000-1500/\text{mm}^3$  olması hafif,  $500-1000/\text{mm}^3$  olması orta ve  $<500/\text{mm}^3$  olması ağır nötropeni olarak adlandırılır. Febril nötropeni ise; mutlak nötrofil sayısı  $<500/\text{mm}^3$  veya  $500-1000/\text{mm}^3$  arasındaki nötrofil sayısının 48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen şartlar olarak tanımlanmaktadır (47).

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

### **2.2.1. Etiyoloji**

Nötropeni ve enfeksiyon ilişkisinin tanımlanmasından bu yana kaydedilen tüm gelişmelere rağmen, nötropenik hastalarda enfeksiyonlar hala en sık ölüm nedenidir (48). Özellikle ciddi ve uzun nötropeni dönemleri olan akut lösemi hastalarındaki ölümlerin yaklaşık %70'inden enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır (49). Nötropenik hastalarda ateş kaynağı her zaman enfeksiyonlar olmayabilir ama ateş tek başına enfeksiyonun tek bulgusu olabilmektedir (48). Ateşi olan nötropenik hastaların en az %60'ında daha sonra klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanabilen enfeksiyon ortaya çıkmaktadır (50). Bu yüzden aksi ispatlanıncaya kadar nötropenik hastalardaki ateş, enfeksiyon bulgusu olarak kabul edilmektedir (50, 51). Nötropeninin derinliği, mutlak nötropeniye giriş hızı, nötropeni süresi, altta yatan hastalık ve nötropenik hastaların hastanede yatış süresi enfeksiyon riskini arttıran faktörler olarak bilinmektedir (52). Akut lösemiler, nötropeni derinliği (beklenen ANS  $<100/\text{mm}^3$ ) ve nötropeni süresi ( $>10$  gün) daha fazla olan, yüksek riskli hematolojik malignitelere dir. Bu yüzden akut lösemiler diğer nötropenik ateş atakları ile seyreden hastalıklardan ayrı değerlendirilmelidir (53).

Febril nötropenide farklı patojenler enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilmektedir. Erken dönemde bu etkenler sıklıkla bakterilerdir (54). Zaman içinde enfeksiyon etkeni olarak gösterilen bakteriyel patojenlerin baskın türleri değişkenlik

göstermektedir (55). 1950-60 yılları arasında *S.aureus* başlıca etken iken 1960'lı yılların sonunda gram negatif bakteriyel ajanlar (*Esherichia coli*, *Klebsiella spp.* ve *Pseudomonas spp.*) febril nötropenide daha sık etken olmuştur. 1960 yıllarının sonlarından başlamak üzere, 1970-90 yıllarını içine alan süreçte gram pozitif ajanlar tekrar ön plana çıkmıştır (56). 1970li yıllarda Gram negatif %71, Gram pozitif %29 iken 1990 lı yıllarda Gram negatifler %33, Gram pozitifler %67 olarak saptanmış, ve Gram pozitif enfeksiyon etkenlerinde artış gözlenmiştir (57). Ancak 2000 li yıllardan itibaren gram negatif mikroorganizmalar tekrar artmaya başlamıştır (54).

Günümüzde başlıca etkenler gram pozitif bakterilerden; koagulaz negatif streptokok, *S.aureus*, viridan streptokoklar ve enterokoklar iken; gram negatif olarak *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobakter spp.* ve *Pseudomonas aureginosa*'dır (57, 58). Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni bakteriler Tablo 2' de verilmiştir.

**Tablo 2.** Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Bakteriler (58).

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

Herpes simpleks hem primer hem de reaktivasyonu en sık görülen viral enfeksiyondur (49, 51, 56). Yapılan bir çalışmada influenza-parainfluenza-

adenovirüslere %20-29 oranında rastlanmış olup ajanların gerçek enfeksiyon etkeni olup olmadığı kesin olarak belirtilmemektedir (59, 60).

CMV'nin özellikle lösemi ve kemik iliği nakli yapılan olgularda başta akciğerler olmak üzere çoklu organ tutulumu ile giden ağır enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir (53, 59-61). Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni virüsler Tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3.** Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Virüsler (58).

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

*Pneumocystis Carinii*; pediatrik lösemili olgular başta olmak üzere immün supresif tedavi alanlarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Sıklıkla interstisyel pnömoni yapar, trimetoprim sulfametoksazol profilaksisi verilmesinin bu durumdan önemli ölçüde koruduğu gözlenmiştir. Bu uygulama rutin tedavi protokollerine girmiştir (62).

Fungal etkenler daha çok uzamış nötropeni durumlarında ortaya çıkar. Ön planda yer alan mikroorganizmalar *Candida spp.* ve *Aspergillus spp.* olarak sıralanmaktadır (56, 63). Nötropenik hastalarda uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı; uzun süreli hastanede yatış, kortikosteroid kullanımı ve kateter bulunması fungal enfeksiyonların gelişmesine neden olabilmektedir. *Candida spp.* yaklaşık %60 ve *Aspergillus spp.* yaklaşık %30 oranında görülmektedir. *Candida albicans* kandidiyal enfeksiyonların büyük kısmını oluşturmaktadır. *Candida crusei* son yıllarda artmıştır, genetik olarak flukonazole rezistan olması nedeniyle önemlidir. Nötropenik olgularda *C.glabrata*, *C.topikalıs*, *C.lusitaniae*, *C.guilliermondi*, *C.parapsilosis* sıklıkla izole

edilen diğer patojenler olarak ön plana çıkmaktadır (64, 65). Mukozit ile ciddi enfeksiyon sonucunda invazyonlar ile ülserasyonlar gelişebilir. Oral ülserasyon ve gingivitis şeklinde olabilen bu lezyonlar özefagus kadar ilerleyebilir. Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni mantar ve parazitler Tablo 4’te verilmiştir.

**Tablo 4.** Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkeni Mantar ve Parazitler (58).

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

### 2.2.2. Klinik

Bu hastalarda enfeksiyon bulguları olmaksızın enfeksiyon kaynağı mevcut olabilir. Bunun nedeni nötrofil yokluğuna bağlı olarak yeterli immün yanıtın gösterilememesidir. Bu nedenle nötropenik hastalar ayrıntılı bir anamnez ile sorgulanmalı ve çok dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Buna rağmen enfeksiyon odağı net bir şekilde belirlenemeyebilir (66).

Klinik değerlendirmede en değerli bulgular düzenli ve günlük yapılan fizik muayenede kaydedilen belirtiler olmaktadır. Dikkatli bir fizik muayenede; cilt, müköz membranlar, sinüsler ve perianal bölge mutlaka kontrol edilmelidir. Bütün santral ve venöz kateter bölgeleri enfeksiyon odağı açısından dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir (67).

Düzenli fizik muayene kontrollerine rağmen ateş odağı saptanamayabilir. Bunun nedeni febril nötropenik çocuklarda; dokuda enflamasyon oluşturmaya

yetecek lökositin olmamasıdır. Yeterli immün yanıt ancak yeterli nötrofil sayısı ile sağlanabileceğinden bu çocuklarda enfeksiyonun tek bulgusu ateş yüksekliği olabilmektedir. Başka bir deyişle selülit olmaksızın deri enfeksiyonu, dinleme bulgusu veya radyolojik infiltrasyon olmaksızın pnömoni, BOS'ta pleositoz olmaksızın menenjit ve idrarda lökosit olmaksızın idrar yolu enfeksiyonu görülebilmektedir (57).

Febril nötropenik hastalarda ateş anında kan, kemik iliği, idrar, diğer vücut sıvıları ve BOS kültürü yapılır. Kateter giriş yerinden, ağız ve perirektal bölgede lezyon varsa, lezyonun derinliklerinden kültür alınır. En az iki kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürü için BACTEC otomatik kan kültürü cihazları kullanılmaktadır. Febril nötropenili olguların kan kültüründe %30-40 oranında üreme olmaktadır. Üremelerin çoğunluğunu KNS (koagülaz negatif stafilokoklar) oluşturur. Funguslar kan kültüründe düşük oranda izole edilmesine rağmen postmortem doku kültüründe (%10-65) yüksek oranda saptanmaktadır (53, 61).

Kültürler bütün periferik ve santral kateter giriş yerlerinden alınmalıdır. Kateter kültürü deriye giriş yerinden 5 cm'lik bölümü steril makasla kesilerek steril bir kaptan laboratuvara ulaştırılmalıdır. Kateter parçası kanlı besiyerine ekilerek laboratuvara ulaştırılmalıdır (57).

Solunum sistemi enfeksiyonu tanısı balgam, direkt endotrakeal aspirasyon, bronkoalveolar lavaj ve transtorasik iğne aspirasyonu ile örnekler alınarak yapılır. Boğaz salgısının enfeksiyon kaynağının belirlenmesi için gerekliliği tartışmalıdır. Solunum yolundan alınan örnekler kanlı agar ve MacConkey besiyerine ekilmelidir. Yara ve lezyonlardan alınan örnekler anaerob besiyerlerine ekilmelidir. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri ve MİK değerleri saptanmalıdır. ELISA ve PCR ile candida ve aspergillus antijenleri saptanabilir, candida için mannan, aspergillus için galaktomannan antijenine bakılır (57).

Akciğer grafisi belirgin pulmoner bulgusu olmayan hastalardan da istenmelidir. Akciğer grafisi erken dönemde normal olabilir. Ancak bu olguların HRCT'sinde %30-60 oranında pnömoni saptanmaktadır. Hastaların %10-15'inde solunum bulguları varken akciğer grafisi normal olabilir (68).

Akciğer grafisi bulguları;

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

Lober, lobuler konsolidasyon: Akut klinik tablo ile beraber bu görüntü varsa *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *E.coli* enfeksiyonu düşünülür. Klinik bulgular iki hafta içinde gelişirse öncelikle Aspergillus, Mikobakteriler ve Nocardia düşünülmesi önerilmektedir.

Nodüler infiltratlar, kaviter lezyonlar ve abse formasyonu; Akut gelişen olayda bakteriler düşünülür, *S.aureus*, Candida'ya bağlı septik embolide parankimal nodüller görülebilir. Subakut nodüller Aspergillus, Nocardia ve *Cryptococ spp.* enfeksiyonunda görülür (69).

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

Nötropenik hastalarda inflamasyona yetersiz cevap olduğundan, enfeksiyon tablosunun silik belirtilerle seyrettiği bilinmektedir (68).

Febril nötropeni tanılı pediatrik hastalarda ateş ve halsizlik tek bulgu olabileceği gibi sepsis semptomları da gözlenebilir. Eğer lokal belirti ve bulgular varsa ileri görüntüleme teknikleri teşhis konusunda yardımcı olacaktır(66, 67). Yoğun kemoterapi sonrasında olguların %80' den fazlasında ateş yüksekliği gelişir. Maligniteli olgularda tümör nekrozu, ilaç reaksiyonu, kan transfüzyonu, metastatik hastalık veya radyoterapiye bağlı ateş yüksekliği görülebilir. Ateş yüksekliği nötropenik olgularda enfeksiyonun tek bulgusu olabilir. Yine de olguların %50-60'ında enfeksiyon odağı bulunmamaktadır (62, 63, 70, 71).

Ateş yüksekliğine yönelik odak saptanması önemlidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda en sık saptanan ateş odağının orofarenks ve solunum yollarından kaynaklandığı gösterilmektedir (72, 73).

### 2.2.3. Tedavi Yönetimi

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

Hematolojik maligniteli çocuklarda nötropeni ve enfeksiyon risk değerlendirilmesi hastalık yönetiminde önemlidir. Bu değerlendirmeler febril nötropeniye girme risklerinin yanında olası ciddi komplikasyonları öngörme konusunda yardımcı olacaktır. Düşük riskli bireylerin oral antibiyoterapi ile tedavi edilmesi sağlanabilecektir. Böylece risk tanımlaması ile hem gereksiz ilaç kullanımından kaçınılmış olacağı hem de sağ kalım oranlarının artırılmış olacağı bildirilmektedir (54).

Enfeksiyon tanısının konmasının ardından antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi mortalite oranlarının artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle pediatrik yaş grubunda febril nötropeni durumlarında standart tedavi hastaneye yatışı yapılarak geniş spektrumlu antibiyoterapi düzenlenmesidir. Hastaların ateş semptomlarının gerilemesi veya mutlak nötrofil sayısında düzelme sonrası taburculuk planlanabilir (67).

Tüm ateşli nötropenik çocuklarda hızlı detaylı fizik muayene yapıp, kan, idrar ve şüpheli tüm odakların kültürü alınarak beklenen en sık görülen mikrobiyal etkene yönelik ampirik antibiyoterapi başlanıp takip edilmesi önerilmektedir (67).

Ampirik antibiyotik seçiminde genel yaklaşım risk modellemesi yapılarak akılcı antibiyoterapi başlanmasını sağlamaktır. Risk modellemelerinin temelinde hasta- hastalık- tedavi ve tedavi ilişkili gelişen nötropeni ve bu nötropeni durumuyla ilişkili komplikasyonlar yer almaktadır (74).

Seçilecek antibiyotik rejimi geniş spektrumlu olmalı, serumda yüksek bakterisidal ilaç seviyeleri sağlanmalı, toksisitesi düşük ve uygulanabilirliği kolay olmalıdır (57). Ampirik tedavide hastanın klinik seyir ve kültürlerine göre %20-59 oranında tedavi değişikliği gerekmektedir (75). Ampirik glikopeptid kullanım endikasyonları arasında beklenen nötropeni süresinin 10 günden uzun olması, ağır mukozit, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, katater enfeksiyonu ve hipotansiyonun varlığı sayılabilir. Kanıtlanmış mantar enfeksiyonu varlığında, ateşin

ve nütropenin 5-7.gün devam etmesi durumunda ampirik olarak yada radyolojik olarak tespit edilen mantar enfeksiyonu şüphesinde preemptif olarak antifungal tedavi önerilmektedir.(75, 76). Her sağlık merkezinin kendi florasına yönelik ampirik antibiyoterapi protokolü belirlemesi gerekmektedir. Bunlar arasında Gram (+) kok ve basiller ile Gram (-) kok ve basillerin olması nedeniyle 3. ve 4. Kuşak sefalosporinler ile pseudomonasa yönelik aminoglikozidler ampirik antibiyoterapide kullanılmaktadır (57).

Ateş ve nütropenisi olan hastalar risk grubuna göre düşük ve yüksek risk olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Yüksek risk kriterleri; ANS<100/mm<sup>3</sup>, beklenen nütropeni süresinin 7 günden uzun olması, eşlik eden komorbid durumlar (hemodinamik instabilite, mukozit, gastrointestinal semptomlar, yeni başlangıçlı mental veya nörolojik değişiklik, kateter enfeksiyonu, yeni akciğer infiltrasyonu veya hipoksi, altta yatan kronik akciğer hastalığı olması), karaciğer yetersizliği bulguları (ALT' de 5 kattan fazla artış olması) ve böbrek yetersizliği bulguları (kreatin klerensi >30 ml/dk) olmasıdır. Düşük risk kriterleri ise; beklenen nütropeni süresinin 7 günden kısa olması, eşlik eden komorbidite olmaması, renal veya hepatik disfonksiyon olmamasıdır. Klinik olarak stabil olan ve beklenen nütropeni süresi <7 gün olan ve eşlik eden komorbiditesi olmayan hastalar düşük riskli kabul edilirken; eşlik eden komorbiditesi olan, ANS <500/mm<sup>3</sup> olan ve beklenen nütropeni süresi >7 gün olan hastalar yüksek riskli kabul edilir. Düşük riskli hastalar oral ilaç tolere edebiliyorsa, kontrole gelebilecekse ve hasta ile klinisyenin görüşüne göre ayaktan tedavi edilebilir. Bu hastalara siprofloksasin + amoksisilin klavulonat tedavisi önerilir. Yüksek riskli hastalar ve düşük riskli olmasına rağmen saptanmış bir enfeksiyon odağı olan, gastrointestinal intoleransı olanlar hastaneye yatırılarak intravenöz antibiyotik ile tedavi edilir. Bu hastaların ampirik antibiyotik tedavisinde seçilecek ilaçlar antipsödomonal etkinliği de olan piperasilin tazobaktam, sefepim, seftazidim, karbapenem grubu ilaçlardır. Vankomisin ve diğer gram pozitif koklara karşı etkili ilaçlar birinci basamak antibiyotik tedavisinin bir parçası olarak spesifik endikasyonlar dışında önerilmez. Hastanın klinik durumu, radyolojik bulguları ve kültür sonuçlarına göre antibiyotik revizyonu gerekebilir. Örneğin, Gram pozitif bakteriyemi veya selülit durumunda vankomisin ya da linezolid tedaviye eklenmelidir. Gram negatif bakteriyemi veya pnömoni durumunda tedaviye amikasin

eklenmesi ya da karbapeneme geçilmesi düşünülmelidir. Abdominal semptom yada *Clostridium difficile* şüphesi var ise tedaviye metronidazol eklenmesi düşünülebilir (84).

Bazı bakterilere karşı kombinasyon tedavisinde ilaçların sinerjik etki göstermeleriyle bakterisidal aktivitede artış sağladığı ve kombine tedavi ile monoterapiye bağlı erken dönemde görülebilen direnç gelişimini önlemenin mümkün olduğu bilinmektedir (57).

Tüm bulgular ve tetkikler ile birlikte sadece %20-30 pediatrik febril nötropenik hastada bakteriyel enfeksiyon saptanabilir (67).

Yapılan çalışmalara göre önceden gram negatif bakteriler nötropenik hastalardan izole edilen en sık sepsis etkeni olarak belirtilmekte iken günümüzde sık antibiyotik kullanımı, venöz kateter kullanım sıklığının artması ile bu sıklık gram pozitif bakteriyemide artış gözlemlendiğini göstermiştir. Yapılan çalışmalarda %46 gram pozitif bakteriyemi, %42 gram negatif bakteriyemi, %12 polimikrobiyal olarak raporlanmıştır (77). Buna rağmen İsrail, Singapur ve Türkiye’de Gram negatif bakteriyemi sıklığının hala birinci sırada olduğu belirtilmektedir (69).

Bakteriyel enfeksiyonun yanında ateşin yükselmesinde rolü olan diğer nedenler; viral enfeksiyonlar, kan ürünleri transfüzyonu, sitostatik ilaçlar, malign ateş ve mukozit göz önünde bulundurulmalıdır. Bu gibi ateş nedenlerinde antibiyoterapi gereksinimi yoktur. Ve bu durum febril nötropeni tanılı ateş yüksekliğinin tedavisinde fazla antibiyotik kullanımına neden olabileceği sorusunu gündeme getirmiştir. Bu fazla tedavi hospitalizasyon süresinin uzamasına ve hasta çocuklar ve aileleri için hayat kalitesinin düşmesine neden olabilmektedir. Bunların dışında artmış sağlık giderleri, dirençli patojenlerin gelişmesi, olumsuz yan etkilerin gözlenmesi, nazokomiyal enfeksiyonların gelişmesi de eklenmektedir (78).

Her ne kadar febril nötropeni için geliştirilmiş rehberler olsa da tedavi hastaya göre seçilmelidir (79).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. OLGU GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniği'nde 1 Ocak 2014 – 1 Ocak 2018 tarihleri arasında yatmış olan, tanı anında vitamin profilini değerlendirmek amacıyla serum vitamin D düzeyleri bakılan kanser hastası çocuklar hasta grubuna alındı. Kontrol grubuna ise hastanemiz çocuk onkoloji bölümünde daha önceden yapılmış bir tez çalışması için örnek alınan ve öncesinde sağlıklı olan ve kronik bir hastalığı olmayan serum vitamin D düzeyi bakılmış toplam 44 çocuk dahil edildi (80).

Çalışmaya alınan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar için timpanik yoldan ölçülmüş vücut sıcaklığının  $>38^{\circ}\text{C}$  olması febril durum olarak, ANS  $<500/\text{mm}^3$  olan veya ANS  $<1500/\text{mm}^3$  olup nötropeniye gireceği öngörülen olgular nötropeni olarak kabul edildi. Nötropeni şiddeti ANS sayısına göre değerlendirildi. Buna göre ANS  $<500/\text{mm}^3$  olması ağır nötropeni, ANS 500-1000/ $\text{mm}^3$  arasında olması orta nötropeni, ANS 1000-1500/ $\text{mm}^3$  arasında olması hafif nötropeni olarak kabul edildi.

Tanı anında ve tanı sonrası iki ay içinde vitamin D desteği almamış olup, bu süre içinde febril nötropeni atağına giren olguların vitamin D düzeylerinin; bu süre içerisinde gelişen febril nötropeniye giriş zamanına (tanı anında, ilk 1 ay içinde ve ilk 1 aydan sonra), şiddetine ve süresine olan etkileri incelendi. Olgular D vitamini düzeyi ile ilk bir yaşta vitamin D profilaksisi almış olma, mukozit, tifilitis, abse, kateter enfeksiyonu gibi komplikasyon gelişimi, glikopeptid grubu antibiyotik ve/veya antifungal kullanımı, nötropeniden çıkış süresi ve ateşli geçirilen gün sayısı açısından değerlendirildi.

Kliniğimiz pratiğinde özellikle antibiyoterapinin ilk 48. saatinde ateşin devam etmesi veya tedavi altında genel durumda bozulma (hipotansiyon, şok vb.) olması halinde tedaviye glikopeptid grubu antibiyotikler ampirik olarak eklenmektedir. Flukonazol, kliniğimizce ampirik antifungal tedavide öncelikli seçenek olarak tercih edilen ilaç grubu iken, flukonazol dışı antifungal ilaçlar (amfoterisin B, kaspofungin,

vorikonazol vb.) ampirik antifungal tedaviye cevap olmaması, preemptif veya kanıtlanmış mantar enfeksiyonu olması durumunda tercih edilir.

### **3.2. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE ÇALIŞILMASI**

Hastaların tanı anında vitamin profilini değerlendirmek amacıyla bakılan serum vitamin D düzeyleri dosyalarından tarandı. Retrospektif olarak incelendiğinde; çalışmaya katılan çocuklardan serum 25 OH Vitamin D düzeyi için uygun tüplere kan örneği alınmış, bu parametreler için antikoagülan içermeyen düz tüp kullanılmış, kan örneklerinin Thermo Scientific marka ve model kromatografi cihazıyla yüksek performanslı likid kromatografi yöntemiyle çalışılmış olduğu ve tam kan sayımı için de EDTA'lı mor tüp kullanılarak Siemens Advia marka ve model hemogram cihazının kullanılmış olduğu belirlendi. 25 OH Vitamin D için testin ölçüm aralıkları;  $\leq 15$  ng/ml eksiklik,  $< 15-20$  ng/ml yetersizlik,  $20-100$  ng/ml yeterlilik,  $> 150$  ng/ml toksisite olarak kabul edilmiştir (13).

### **3.3. ETİK KURUL KARARI**

Tez çalışması için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi 06.12.2017 tarihli TUEK (Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu) Kararı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi 09.07.2018 tarih ve 2018-100 dosya numaralı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı alındı.

### **3.4. ELDE EDİLEN VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ**

İstatistiksel analizler için SPSS ('Statistical Package for the Social Sciences') programı kullanıldı. Kontrol ve hasta grupları arasında sayısal klinik parametrelerin karşılaştırılmasında t testi, ikiden fazla gruplar arası karşılaştırmalar için ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA, Kruskal-Wallis testi) kullanılmıştır. Sayısal çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiklerin (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar

arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. OLGULARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Çalışmanın hasta grubunda 0-18 yaş aralığında olan 33 kız, 44 erkek olmak üzere toplam 77 çocuk belirlendi. Kızlar hasta grubundaki olguların %42,9'unu, erkekler %57,1'sini oluşturuyordu. Kontrol grubunda ise 15 kız, 29 erkek olmak üzere toplam 44 çocuk saptandı. Grupların cinsiyet dağılımı incelendiğinde kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı.

Cinsiyet	Kontrol		Hasta		p-değeri
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Erkek	44	%57,1	29	%65,9	0,341
Kız	33	%42,9	15	%34,1	
Toplam	77	%100	44	%100	

Grupların yaş ortalamaları: Hasta grubunun  $7,99\pm 5,1$  (7 ay – 16,5) yaş kontrol grubunun  $8,36\pm 2,48$  (2 – 15) yaş) bulundu. Gruplar arasında ortalama yaş açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Grupların Yaşa Göre Dağılımı.

	Kontrol	Hasta	p-değeri
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	
Yaş (yıl)	$7,99\pm 5,1$	$8,36\pm 2,48$	0,197

Hastaların tanı dağılımı: 42 hastada lösemi (%54,5), 13 hastada lenfoma (%16,9), 22 hastada ise solid tümör (%28,6) belirlendi. Tablo 7' de hastaların tanılarına göre dağılımı verilmektedir.

**Tablo 7.** Hasta Grupların Tanılarına Göre Dağılımı.

<b>Tanı Tipleri</b>			
Lösemi n (%)	Lenfoma n (%)	Solid Tümör n (%)	Toplam n (%)
42 (%54,5)	13 (%16,9)	22 (%28,6)	77 (%100)

Vitamin D seviyesi için normal değerler 20-100 ng/ml'dir. Vitamin D için 20 ng/ml'nin altındaki değerler düşük değerler olarak kabul edilmiştir.

Ortalama Vitamin D Düzeyleri: Hasta grubunun 15,82 (4,30- 39,50) ng/ml, kontrol grubunun 18,08 (2,50-38,10) ng/ml bulundu. Gruplar arasında ortalama vitamin D düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Grupların Ortalama Serum Vitamin D Düzeyi Dağılımı.

	Kontrol	Hasta	p-değeri
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	
<b>Vitamin D seviyesi (ng/ml)</b>	18,08±9,41	15,82±8,63	0,060

Toplam 77 hastanın 49'unun (%63,6) vitamin D seviyesi düşük bulundu. Kontrol grubunda ise 21 çocuğun (%47,7) vitamin D düzeyi düşük, 23 çocuğun (%52,3) vitamin D düzeyi normal değerlerde bulundu. Kontrol ve hasta grup vitamin D düzeyi aralarında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Grupların Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Hasta		Kontrol		p-değeri
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<b>Vitamin D &lt;20ng/ml</b>	49	63,6	21	47,7	0,130
<b>Vitamin D &gt;20ng/ml</b>	28	36,4	23	52,3	

#### 4.2. OLGULARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE VİTAMİN D DÜZEY İLİŞKİSİ

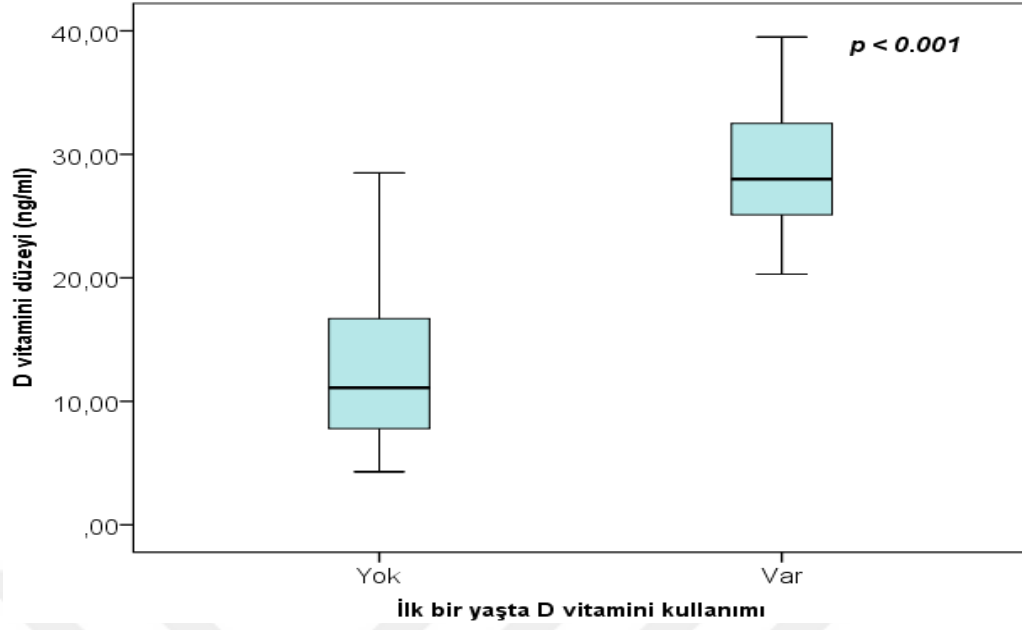
Hasta grubunun ortalama yaşı 7,99 yıl, ortalama vitamin D düzeyleri ise 15,82 ng/ml olarak saptandı.

Erkek hastaların ortalama vitamin D düzeyi 16.59±8.58 (4,3-39,5) ng/ml, kız hastaların ise ortalama vitamin D düzeyi 16.71±9.57 (5,8–35,7) ng/ml bulundu. D vitamini düzeyi açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Hasta Grubun Cinsiyete Göre Ortalama Serum Vitamin D Düzeyleri.

	<b>Erkek</b>	<b>Kız</b>	p-değeri
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	
<b>Vitamin D Seviyesi</b>	16,59±8,58	16,71±9,57	0,792

Hastaların vitamin D profilaksisi alma durumu: İlk bir yaşta vitamin D profilaksisi alanlar (n: 14; %18,2) ve almayanların (n: 63; %81,8) vitamin D düzeyi ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görüldü (p<0,001). D vitamini profilaksisi alan grubun ortalama D vitamini düzeyi 27,79±7,39 ng/ml, almayan grubun ise ortalama vitamin D düzeyi 13,16±6,36 ng/ml bulundu (Şekil 4).



**Şekil 4.** İlk Bir Yaşta Vitamin D Profilaksisi Alma İle Vitamin D Düzeyi Arasındaki İlişki.

Hastaların tanılarına göre vitamin D düzeyleri: Lösemi tanısı olan 42 hastanın 28’inde (%66,6), lösemi dışı (lenfoma ve solid tümör) tanısı olan 35 hastanın 21’inde (%60) vitamin D düzeyi düşük (<math>< 20\text{ng/ml}</math>) saptandı, tanı tipine göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p=0,120$ ,  $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Lösemi Ve Lösemi Dışı Hastaların Serum Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Lösemi		Lösemi dışı		p-değeri
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<b>Vitamin D &lt;math&gt;&lt; 20\text{ng/ml}&lt;/math&gt;</b>	28	66,6	21	60	0,120
<b>Vitamin D &lt;math&gt;&gt; 20\text{ng/ml}&lt;/math&gt;</b>	14	33,3	14	40	

### 4.3. OLGULARIN D VİTAMİNİ İLE FEBRİL NÖTROPENİ İLİŞKİSİ

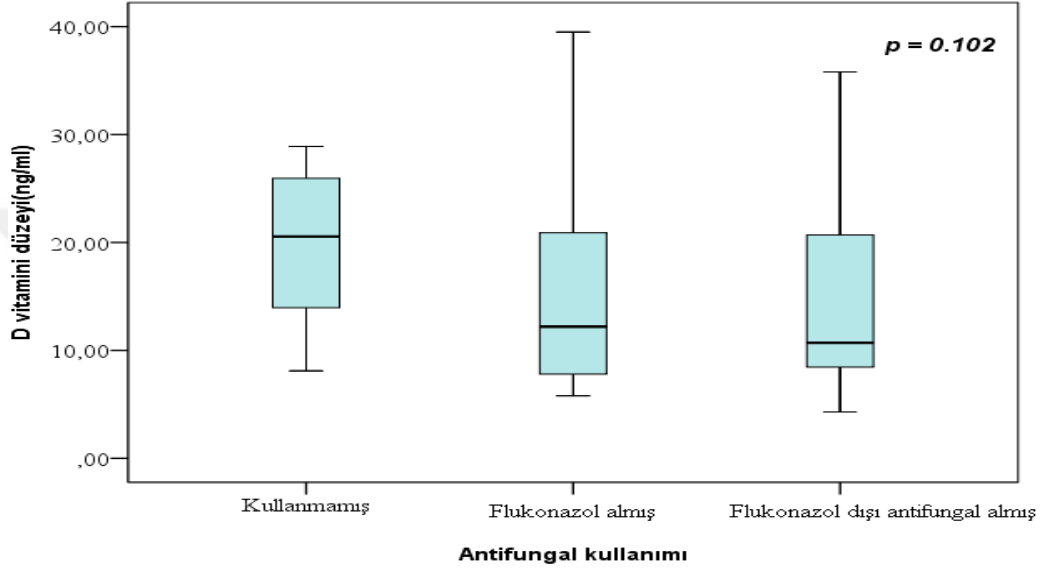
Hastalara ilişkin temel klinik parametrelerin frekans ve yüzde tanımlayıcı sonuçları Tablo 12’de verilmiştir. Hastaların %36,4’ünde kateter kullanımı varlığı, %11,7’sinde selülit gelişimi, %20,8’inde mukozit gelişimi, %5,2’sinde sistemik mantar enfeksiyonu, %40,3’ünde glikopeptid kullanımı, %27,3’ünde kan kültüründe üreme, %59,7’sinde G-CSF kullanımı olduğu görüldü. Toplamda bir hastada infektif endokardit, iki hastada tifilitis ve bir hastada da abse olduğu görüldü. Mukozit gelişen hastaların oranı %20,8 olarak bulundu. Antifungal kullanımı olan hastaların oranı %84,4 olarak belirlendi (Tablo 12).

**Tablo 12.** Febril Nötropeni Döneminde Hastaların Klinik Özellikleri.

Klinik özellikler	<i>n</i>	%
Kateter kullanımı	28	36,4
Glikopeptid grubu antibiyotik kullanımı	31	40,3
Kan kültüründe üreme	21	27,3
G-CSF kullanımı	46	59,7
Selülit	9	11,7
Sistemik Mantar Enfeksiyonu	4	5,2
Tromboflebit	5	6,5
İnfektif endokardit	1	1,3
Tifilitis	2	2,6
Abse	1	1,3
Mukozit	16	20,8
Antifungal kullanımı	65	84,4

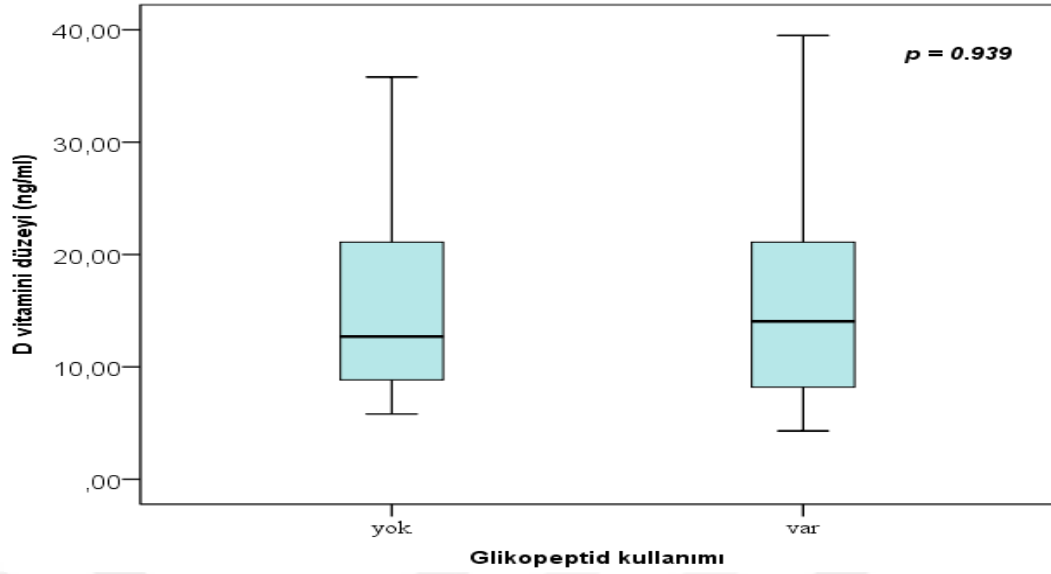
Altmış beş hastanın (%84,4) febril nötropeni halinin uzaması nedeniyle (5-7 günden uzun olması) tedavisine antifungal eklenmiş olup bu hastaların ortalama vitamin D düzeyi  $15,1 \pm 8,96$  ng/ml, antifungal kullanmayan 12 hastanın ortalama vitamin D düzeyi ise  $19,69 \pm 6,85$  ng/ml olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,091$ ,  $p>0,05$ ). Antifungal tedavide flukonazol başlanan 45 hastanın

ortalama vitamin D düzeyinin  $15,16 \pm 8,65$  ng/ml olduğu görüldü. Flukonazol dışı antifungal ajan başlanılan 20 hastanın ortalama vitamin D düzeyi  $14,98 \pm 9,27$  ng/ml olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p=0,102$ ,  $p>0,05$ ). Şekil 5'te febril nütropeni döneminde antifungal kullanımı ile vitamin D düzeyinin karşılaştırılması görülmektedir.



**Şekil 5.** Febril Nütropeni Döneminde Antifungal Kullanımı İle Vitamin D Düzeyinin Karşılaştırılması.

Glikopeptid başlanan toplam 31 hastanın 6'sında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon saptanırken, 25 hastaya ampirik olarak tedavi başlanmıştı. Glikopeptid kullanan hastaların ortalama vitamin D düzeyi  $15,9 \pm 8,53$  ng/ml, glikopeptid kullanmayan hastaların ise ortalama vitamin D düzeyi  $15,7 \pm 8,92$  ng/ml bulunmuş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,939$ ,  $p>0,05$ ). Şekil 6 'da febril nütropeni döneminde glikopeptid kullanımı ile vitamin D düzeyinin karşılaştırılması görülmektedir.



**Şekil 6.** Febril Nötropeni Döneminde Glikopeptid Kullanımı İle Vitamin D Düzeyinin Karşılaştırılması.

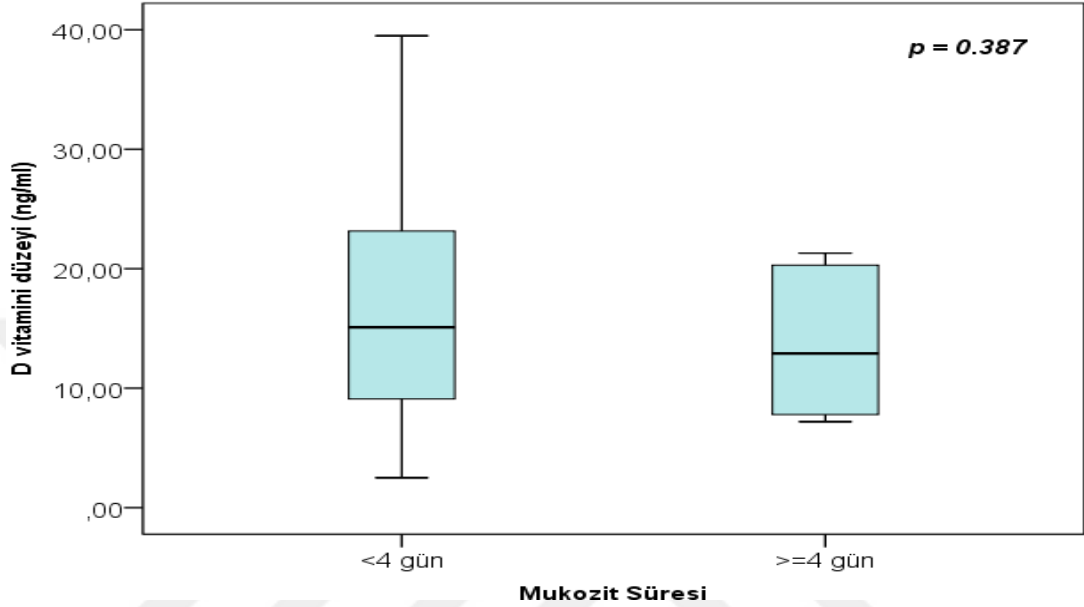
Mukoziti olan 16 hastanın 10'unda (%62,5), mukoziti olmayan 61 hastanın 39'unda (%63,9) vitamin D düzeyi düşük bulundu. Mukoziti olan ve olmayan hastaların vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p = 0,916$ ,  $p > 0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Mukoziti Olan Ve Olmayan Hastaların Vitamin D Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Mukozit olan		Mukoziti olmayan		p-değeri
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<b>Vitamin D &lt;20ng/ml</b>	10	62,5	39	63,9	0,916
<b>Vitamin D &gt;20ng/ml</b>	6	37,5	22	36,1	

Mukozit süreleri ile vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında ise, mukozit süresi dört günden az olan 10 hastanın ortalama vitamin D düzeyi  $16,79 \pm 9,06$  ng/ml,

mukozit süresi dört ve daha fazla gün olan 6 hastanın ortalama vitamin D düzeyi  $13,73 \pm 6,19$  ng/ml olup aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p=0,387$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 7).



**Şekil 7.** Febril Nötropeni Dönemindeki Mukozit Süreleri ile Vitamin D Düzeyinin Karşılaştırılması.

Febril nötropeniye giriş zamanlarına göre hastalar üç grup altında incelendi. Hastalar tanı anında nötropenik olanlar, ilk bir ay içinde nötropeniye girenler ve ilk bir aydan sonra nötropeniye girenler olarak gruplandırıldı. Bu üç grubun serum vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında ise tanı anında nötropenik olan 29 hastanın ortalama vitamin D düzeyi  $13,81 \pm 7,77$  ng/ml, ilk bir ay içinde nötropeniye giren 42 hastanın ortalama vitamin D düzeyi  $16,94 \pm 9,05$  ng/ml, ilk bir aydan sonra nötropeniye giren 6 hastanın ortalama vitamin D düzeyleri ise  $17,61 \pm 9,13$  ng/ml olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14.** Febril Nötropeniye Giriş Zamanı ile Serum Vitamin D Düzeyinin Karşılaştırılması.

<b>Nötropeniye giriş zamanı</b>				
	<b>Tanı anında (n: 29)</b>	<b>İlk bir ayda (n: 42)</b>	<b>İlk bir aydan sonra (n: 6)</b>	p değeri
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	
<b>Vitamin D (ng/ml)</b>	13,81±7,77	16,94±9,05	17,61±9,13	0.222

Yetmiş yedi hastanın ortalama nötropeni süreleri 19,83±16,66 gün (2 -90 gün) olarak saptandı. Tanıya göre bakıldığında lösemili 42 hastanın ortalama nötropeni süresi 26,01±19,65 gün, lösemi dışı tanılı 35 hastanın ortalama nötropeni süresi 12,43±7,21 gün olarak saptandı. Hastaların tanıları ile nötropeni süresi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Tanı İle Nötropeni Süreleri Arasındaki İlişki.

	<b>Lösemi</b>	<b>Lösemi dışı</b>	p değeri
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	
<b>Nötropeni süresi (gün)</b>	26.01±19.65	12,43±7,21	0,031

İlk bir yaşta D vitamini profilaksisi alan grubun ortalama nötropeni süresi 22,36±22,51 gün iken, almayanların 19,27±15,23 gün saptandı. İlk bir yaşta vitamin D profilaksisi alan ve almayan grubun nötropeni süreleri açısından fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16.** İlk Bir Yaşta Vitamin D Profleksisi Alma İle Nötropeni Süreleri Arasındaki İlişki.

	Vitamin D profleksisi		
	yok	var	p değeri
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	
<b>Nötropeni süresi (gün)</b>	19,27±15,23	22,36±22,51	0,932

Febril nötropeni atağı sırasındaki nötropeni şiddetine göre vitamin D düzeyi incelendiğinde ise, ortalama vitamin D düzeyi ağır nötropenik olan 16 hastada 13,45±7,76 ng/ml, orta derecede nötropenik olan 19 hastada 15,88±10,88 ng/ml, hafif nötropenik olan 42 hastada ise 16,69±7,81 ng/ml olarak bulunmuş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,164$ ,  $p>0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Olguların Nötropeni Derecesi İle Vitamin D Düzeyinin Karşılaştırılması.

	Nötropeni derecesi			p değeri
	Hafif	Orta	Ağır	
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	
<b>Vitamin D (ng/ml)</b>	16,69±7,81	15,88±10,88	13,45±7,76	0,164

Yetmiş yedi hastanın ateşli geçirilen gün süresi ortalaması 4,66±2,61 gün (1-12 gün) bulundu. Tanıya göre bakıldığında lösemili 42 hastanın ortalama ateşli gün sayısı 5,71±2,91 gün, lösemi dışı tanılı 35 hastanın ortalama ateşli gün sayısı 3,39±2,25 gün olarak saptandı. Hastaların tanıları ile nötropeni süresi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ( $p=0,032$ ,  $p<0,05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18.** Tanı İle Ateşli Gün Sayısı Arasındaki İlişki.

	Lösemi	Lösemi dışı	p değeri
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	
<b>Ateşli gün sayısı</b>	5,71±2,91	3,39±2,25	0,032*

Yetmiş yedi hastanın ortalama yaşı 7,99±5,1 yıl, ortalama D vitamini düzeyi 15,82±8,63 ng/ml, ortalama WBC sayısı 6182±10919 ( $10^3/\mu\text{L}$ ), febril nötropeniye giriş anındaki ortalama ANS 938±438 ( $10^3/\mu\text{L}$ ), febril nötropeniden çıkış anındaki ortalama ANS 2432±916 ( $10^3/\mu\text{L}$ ), ortalama nötropeni süresi 19,83±16,65 gün, ortalama ateş derecesi 38,5°C±0,43, ortalama ateşli geçirilen gün sayısı 4,66±2,62 gün olarak bulundu.

D vitamini <15 ng/ml, 15-20 ng/ml arası ve >20 ng/ml olacak şekilde üç grup şeklinde incelendiğinde; gruplar arasında nötropeni süresi ve ateşli geçirilen gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. D vitamini düşük olan olgularda ortalama nötropeni süresi 21,77±16,65 gün olarak bulunmuş olup, bu süre vitamin D düzeyi <15 ng/ml olanlar için 22,40±16,44 (5–90) gün, 15-20 ng/ml arası olanlar için 18,00±15,49 (5–42) gün ve >20 ng/ml olanlar için 16,43±17,15 (2–90) gün bulunmuş olup, D vitamini düştükçe nötropeni süresinin uzadığı görüldü (p=0,044, p<0,05). Yine bu üç D vitamini grubu için D vitamini düşük olanlarda ortalama ateşli gün süresi 3,02±2,62 gün vitamin D seviyesi <15 ng/ml için 5,14±2,27 gün, 15-20 ng/ml arası olanlar için 5,12±3,13 gün ve >20 ng/ml olanlar için 3,86±2,89 gün bulunmuş olup, vitamin D seviyesi düştükçe ateşli gün süresinin uzadığı görüldü (p=0,015, p<0,05) (Tablo 19).

**Tablo 19.** Vitamin D Düzeylerine Göre Klinik Değerlendirme.

	D vitamini düzeyi			p-değeri
	<15ng/ml	15-20 ng/ml	>20 ng/ml	
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	
<b>Nötropeni süresi (gün)</b>	22,40±16,44	18,00±15,49	16,43±17,15	*0,044
<b>Ateş (°C)</b>	38,4±0,43	38,6±0,48	38,6±0,41	0,059
<b>Ateşli gün sayısı</b>	5,14±2,27	5,12±3,13	3,86±2,89	*0,015
<b>WBC (10<sup>3</sup>/µL )</b>	5859,52±9747,02	3402,86±1625,92	7363,21±13679,91	0,744
<b>FN başlangıç ANS (10<sup>3</sup>/µL )</b>	903,10±468,27	1227,14±234,36	919,64±415,09	0,205
<b>FN çıkış ANS (10<sup>3</sup>/µL)</b>	2289,52±643,39	2742,86±945,60	2570,71±1208,70	0,392

Hasta grupları tanılarına göre lösemi ve lösemi dışı olacak şekilde iki grupta incelendiğinde; gruplar arasında nötropeni süresi ve ateşli geçirilen gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0.001$ ). Sonuçlara göre lösemi tanısı bulunan hastalarda nötropeni süresi  $26,01±19,65$  gün iken lösemi dışı tanısı olan hastalarda  $12,43±7,15$  gün olduğu bulundu. Yine bu iki tanı grubu için lösemi tanısı olan hastalarda ateşli gün süresi  $5,71±2,90$  gün iken lösemi dışı tanıli hastalarda  $3,40±1,47$  gün olduğu bulundu. Lösemi ve lösemi dışı tanısı olan hastalarda D vitamini düzeyi, ateş derecesi, lökosit sayısı, febril nötropeniye giriş ve çıkış anındaki nötrofil sayıları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20.** Tanıya Göre Klinik Değerlendirme.

	<b>Lösemi (n:42)</b>	<b>Lösemi dışı (n:35)</b>	p-değeri
	<i>Ortalama±SS</i>	<i>Ortalama±SS</i>	
<b>Vit D düzeyi (ng/ml)</b>	15,18±9,00	16,59±8,24	0,481
<b>Nötropeni süresi(gün)</b>	26,00±19,65	12,43±7,15	*<0,001
<b>Ateş (°C)</b>	38,57±0,44	38,49±0,44	0,473
<b>Ateşli gün sayısı (gün)</b>	5,71±2,91	3,40±1,48	*<0,001
<b>WBC (10<sup>3</sup>/mikroL)</b>	7833,57±14420,57	4202,29±2887,73	0,118
<b>FN başlangıç ANS (10<sup>3</sup>/µL )</b>	985,95±452,33	881,71±420,84	0,302
<b>FN çıkış ANS (10<sup>3</sup>/µL)</b>	2406,90±761,93	2464,29±1084,46	0,786

Hastaların kemoterapi protokol haftaları çok değişkenli idi. Hastaların protokol haftalarında 3-4 kategoriden fazlası bulunduğu ve gözlem sayısı yeterli olmadığı için protokol haftaları ile vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

## 5. TARTIŞMA

Vitaminler bağışıklık sistemine etkileri olduğu bilinen diyetimizin önemli bileşikleridir. Son yıllarda vitamin D'nin bağışıklık yanıtında önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. Vitamin D'nin metabolitlerinin dokuya özgül immün yanıtlarının düzenlenmesi, inflamasyon ve otoimmünitenin önlenmesi ve/veya tedavisi üzerine klinik potansiyelleri araştırılmaktadır (4).

Vitamin D, kalsiyum ve fosfor metabolizması yanında nükleer vitamin D reseptörü aracılığı ile hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni regüle etmektedir. Hücrelerin farklılaşmasını indükleyip; malign hücrelerin proliferasyon, invazyon, anjiyogenez ve metastatik potansiyelini inhibe ederler. Genel olarak kemik metabolizması ile ilgili bir hormon olarak bilinmesine rağmen, antiinflamatuvar ve immünmodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle kanser, otoimmünite ve allerji, kardiyovasküler, enfeksiyon, obezite, yaşlanma ve yaşam süreci üzerine de önemli etkileri olduğu bilinmektedir (4,6,14).

Bu nedenlerle çalışmamızda febril nötropeni ile vitamin D düzeylerinin klinik durum ile ilişkisini görmeyi amaçladık.

Çalışmamızın hasta grubuna 0-18 yaş aralığındaki çocuk kanser olgularından febril nötropenik olup dosyalarında serum vitamin D değeri olan 33 kız, 44 erkek olmak üzere toplam 77 çocuk dahil edildi. Kontrol grubunda ise hastanemizde yapılmış daha önceki bir tez çalışmasından alınan sağlıklı olguların değerleri kullanıldı. Kontrol grubunda 15 kız, 29 erkek olmak üzere toplam 44 sağlıklı çocuk vardı. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve vitamin D düzeyi açısından karşılaştırma yapıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Çalışmaya alınan olgularımızın retrospektif olarak dosyaları incelendi. Olgular yaş, cinsiyet dağılımı, vitamin D düzeyleri gibi genel özellikleri açısından ve D vitamini düzeyi ile ilk bir yaşta vitamin D profilaksisi almış olma, mukozit, tifilitis, abse vb. komplikasyon gelişimi, antifungal ve/veya glikopeptid grubu

antibiyotik kullanımı, n6tropeniden çıkış s6releri ve ateşli geçirilen g6n sayıları açısından değerlendirildi.

Cinsiyet; immunolojik, endokrinolojik, metabolik ve diğer genetik farklılıklar nedeniyle hastalıkların patogenezinde 6nemli bir etkindir. Olgularımız cinsiyet açısından değerlendirildiğinde cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların genel klinik 6zelliklerine bakıldığında ortalama yaşı  $7,99\pm 5,1$  yıl, ortalama D vitamini d6zeyi  $15,82\pm 8,63$  ng/ml, ortalama WBC sayısı  $6182\pm 10919$  ( $10^3/\mu\text{L}$ ), febril n6tropeniye giriş anındaki ortalama ANS  $938\pm 438$  ( $10^3/\mu\text{L}$ ), febril n6tropeniden çıkış anındaki ortalama ANS  $2432\pm 916$  ( $10^3/\mu\text{L}$ ), ortalama n6tropeni s6resi  $19,83\pm 16,65$  g6n, ortalama ateş derecesi  $38,5^\circ\text{C}\pm 0,43$ , ortalama ateşli geçirilen g6n sayısı  $4,66\pm 2,62$  g6n olarak bulundu.

Hastaların n6trofil sayıları incelendiğinde, 16 hastanın ANS  $<500(10^3/\mu\text{L})$  olup ağır, 19 hastanın  $500-1000(10^3/\mu\text{L})$  arasında olup orta, 42 hastanın  $1000-1500$  ( $10^3/\mu\text{L}$ ) arasında olup hafif n6tropeni olduğu g6r6ld6. Bu 6 grup vitamin D d6zeyleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark saptanmamış olmasına rağmen ağır n6tropenik olanlarda ( $13,45$  ng/ml) hafif n6tropenik olanlara g6re ( $16,69$  ng/ml) vitamin D seviyesinin daha d6ř6k olduğu g6r6ld6. Bu sonuç hasta grubun tanılarının homojen olmamasından veya aldıkları kemoterapi protokollerinin farklı olmasından kaynaklanmış olabileceğinden dolayı daha geniş çaplı ve homojen gruplar ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalar tanılarına g6re vitamin D d6zeyleri açısından karşılaştırıldığında l6semi tanısı olan 42 hastanın 28'inde (% 66,6), l6semi dışı tanısı olan 35 hastanın 21'inde (% 60) vitamin D d6zeyi d6ř6k ( $<20\text{ng/ml}$ ) saptanmış olup tanılarına g6re karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bu durum, tanılardan bağımsız olarak, vitamin D'nin kanser hastası çocukların yanı sıra sağlam çocuklarda da benzer olarak d6ř6k olmasından kaynaklanmış olabilir fakat bu konuyu aydınlatmak için daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

Hastaların ortalama n6tropeni s6releri  $19,83$  g6n olarak saptandı. Tanıya g6re bakıldığında l6semili 42 hastanın ortalama n6tropeni s6resi  $26,01$  g6n, l6semi dışı

tanılı 35 hastanın ortalama nütropeni süresi 12,43 gün olarak saptandı. Hastaların tanıları ile nütropeni süresi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Hastaların ateşli geçirilen gün süresi ortalaması 4,66 gün bulundu. Tanıya göre bakıldığında lösemili 42 hastanın ortalama ateşli gün sayısı 5,71 gün, lösemi dışı tanılı 35 hastanın ortalama ateşli gün sayısı 3,39 gün olarak saptandı. Hastaların tanıları ile nütropeni süresi karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,05$ ). Bu durumlar, lösemilerin beklenen nütropeni süresinin ( $>10$  gün) ve nütropeni derinliğinin daha fazla olduğu yüksek riskli maligniteler olmasından kaynaklanmış olabilir (53).

Febril nütropeniye giriş zamanlarına göre hastalar serum vitamin D düzeylerine göre karşılaştırıldığında tanı anında nütropenik olan 29 hastanın ortalama vitamin D düzeyi 13,81 ng/ml, ilk bir ay içinde nütropeniye giren 42 hastanın ortalama vitamin D düzeyi 16,94 ng/ml, ilk bir aydan sonra nütropeniye giren 6 hastanın ortalama serum vitamin D düzeyleri ise 17,61 ng/ml olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Bu durum hastaların tanı tiplerinin farklı (lösemi, lenfoma ve solid tümörler) olmasından ve aldıkları tedavi (kemoterapi ve/veya radyoterapi) protokollerinin farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Örneğin lösemili hastalarda farklı kemoterapi alan gruplarda bile farklı zamanlarda nütropeni atağı gelişebilmektedir. Bu nedenlerle daha homojen ve geniş çaplı gruplarda araştırma yapılmalıdır.

Antifungal kullanmayan 12 hastanın ortalama vitamin D düzeyi 19,69 ng/ml, antifungal kullanan 65 hastanın ortalama vitamin D düzeyi 15,1 ng/ml olarak saptanmış olup aralarında anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Antifungal olarak flukonazol alan 45 hastanın ortalama vitamin D düzeyi 15,16 ng/ml, flukonazol dışı antifungal alan 20 hastanın ortalama vitamin D düzeyi 14,98 ng/ml olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Klinik olarak değerlendirildiğinde antifungal alanlarda vitamin D düzeylerinin daha düşük olduğu görülmektedir, bu durumların birbiriyle neden sonuç ilişkisi olup olmadığının değerlendirilebilmesi için daha geniş çaplı ve homojen araştırmalara gereksinim vardır.

Glikopeptid grubu antibiyotik kullanan 31 hastanın ortalama vitamin D düzeyi 15,9 ng/ml, kullanmayanların ise ortalama vitamin D düzeyi 15,7 ng/ml bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

İlk bir yaşta D vitamini profilaksisi alanlar ve almayanların vitamin D düzeyi ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken ( $p<0,001$ ) bu iki grubun nötropeni süreleri açısından fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). D vitamini alan grubun ortalama D vitamini düzeyi (27,79 ng/ml), almayan gruba göre (13,16 ng/ml) yaklaşık iki katı kadar daha yüksekti. Bu durum hastaların sosyo kültürel şartları nedeniyle D vitamini kullanımına devam etmesi sonucu ortaya çıkmış olabilir.

Vitamin D'nin özellikle antiinflamatuvar özelliklerinin mukozit gelişiminin temel mekanizması olan inflamasyonun önlenmesi yanında doğal immunité üzerindeki pozitif etkileri, mukozal bütünlüğün sağlanması ve sekonder enfeksiyonların önlenmesi yoluyla mukozit patogenezinde önemli rolü olabileceğini düşündürür. Çalışmamızda toplamda 16 hastada mukozit saptandı, bu hastaların 10'unda vitamin D seviyesi düşük bulundu. Mukozit süreleri ile vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında mukozit süresi dört günden az olanların ortalama vitamin D düzeyi 16,79 ng/ml, mukozit süresi dört ve daha fazla gün olanların ortalama vitamin D düzeyi 13,73 ng/ml olup aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Dutucu M. (80) tarafından yapılan kanser hastalarında mukozit gelişimi ile serum vitamin A ve vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği tez çalışmasında ise hastaların mukozit atak sayıları ile vitamin D düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda kemoterapinin en önemli komplikasyonlarından biri olan febril nötropeni ile vitamin D arasındaki ilişkiye bakıldığında, vitamin D ile febril nötropeni süresi ve ateşli geçirilen gün sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır, yani vitamin D düzeyi düştükçe nötropeni süresi ve ateşli geçirilen gün sayısı artmaktadır( $p<0,05$ ). Gupta ve ark. (81) tarafından Hindistan'da yapılan bir çalışmada aplastik anemili hastalarda febril nötropeni kliniği ile düşük vitamin D seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. 4-16 yaş grubunda febril nötropenik olan aplastik anemili 35 hastanın vitamin D seviyeleri ölçülmüş ve 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak seçilmiştir. Vitamin D seviyesi  $<20$ ng/ml olanlar eksiklik,  $20-29$ ng/ml olanlar yetersizlik ve  $>29$ ng/ml olanlar yeterlilik olarak kabul edilmiştir.

Hastaların %65,7' sinde vitamin D seviyesi düşük bulunmuştur. Sadece %8,6' sında vitamin D seviyesi yeterli seviyede bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, kırsal kesimde yaşama öyküsü, sosyoekonomik durum, vücut ağırlığı, hemogloblin değeri, mutlak nötrofil sayısı, platelet sayısı ve nötropeni süreleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak vitamin D düzeyi ile mukozit süresi, antibiyotik kullanımı, antifungal ve glikopeptid kullanımı ile ilgili bir değerlendirme yapılmamıştır. Literatürde bu parametreleri içeren, daha önce yapılmış bir çalışma yoktur.

Gupta ve ark. (81) tarafından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da vitamin D seviyesi düşük olan hastalarda febril nötropeni süresinin daha uzun sürdüğü görülmüştür olarak yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastalar D vitamini düzeyine göre gruplandırıldığında nötropeni süresi ve ateşli gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). D vitamini düştükçe nötropeni süresi ve ateşli gün sayısı artmıştır. Sonuç olarak bu durumun, hastalarda serum vitamin D düzeylerinin düzenli takibinin yapılması ve gerektiğinde eksiklik varsa yerine konulması ile febril nötropeni kliniğini hafifletebileceği ve morbiditeyi azaltabileceği düşünülebilir fakat bunun için daha geniş çaplı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kitchen ve ark. (82) tarafından yapılan pilot çalışmada düşük D vitamini seviyelerinin, kemoterapi alan bireylerde artan toksisite ile ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceği araştırılmıştır. D vitamini eksik ya da yeterli düzeyde olup olmamasına bağlı olarak hastalarda kemoterapi toksisitesi arasında hiçbir fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada febril nötropeni ve vitamin D ilişkisi incelenmemiştir.

Çalışmamız ile ilgili literatürde daha önceden yapılmış bir çalışma bulunmaması ve bu konuda yapılmış ilk çalışma olması nedeni ile çalışmamız prospektif çalışmalara ışık tutan ve klinik önemi olan retrospektif pilot bir çalışmadır.

Olguların aldıkları kemoterapi protokolü ile febril nötropeni ve vitamin D düzeyi arasındaki ilişkisine bakıldığında çok heterojen ilaç protokolü almaları nedeniyle bu durum değerlendirilememiştir. Bu konuda daha büyük homojen olgu serilerinde çalışmanın yapılması uygun olabilir.

Sonuç olarak, febril nötropeni birçok kanser hastası için tedavinin yaygın ve ciddi bir etkisidir. Tüm tedavilerde olduğu gibi, uygun febril nötropeni yönetiminde de bireysel hasta faktörleri göz önüne alınmalıdır. D vitamininin mukozal bariyer homeostazı ve inflamatuvar cevaplardaki rolü göz önüne alındığında kanser hastalarında kemo-radyasyonun neden olduğu febril nötropeni ve eşlik eden komplikasyonlar değerlendirilmelidir. Çalışmamızda febril nötropeni süresi ve ateşli geçirilen gün sayısı ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Onkoloji hastalarında D vitamini düzeyleri uygun aralıklarla takip edilmeli ve gerektiğinde D vitamini desteği yapılmalıdır. Bu çalışma, D vitamini desteğinin onkoloji hastalarında morbidite ve mortaliteye olumlu katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Vitamin D metabolitlerinin immunomodulatör hücrelerin indüksiyonunu artırıp, immun yanıt hücrelerinin kapasitelerini arttırarak febril nötropeni kliniği üzerinde olumlu yönde etki edebileceği düşünülebilir. Çalışmamızın zayıf yönleri arasında; hasta grubunun homojen olmaması, hasta sayısının yetersiz olması, serum vitamin D düzeylerinin retrospektif olarak taranmış olması ve febril nötropeni anında serum vitamin D düzeylerinin bakılmamış olması, hastaların aldıkları tedavi protokollerinin farklı oluşu ve buna bağlı olarak klinik değişkenlik göstermiş olabileceği sayılabilir. Bu tür değişkenleri ortadan kaldırmak için daha geniş çaplı ve homojen gruplarda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışma prospektif araştırmalara ışık tutmak üzere planlanmış retrospektif pilot bir çalışma olup çalışmanın yeterli olgu sayısı ve değişik özellikte toplum örnekleri ile incelenmesi gereklidir.

## 6. SONUÇLAR

- 1- Hasta grubunda 0-18 yaş aralığında olan 33 kız, 44 erkek olmak üzere toplam 77 kanser hastası çocuk bulunmaktadır. Kontrol grubunda ise 15 kız, 29 erkek olmak üzere toplam 44 çocuk bulunmaktadır.
- 2- Gruplara göre cinsiyet ve yaş dağılımı değerlendirildiğinde kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 3- Kontrol ve hasta grupları arasında D vitamini düzeyi bakımından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 3- D vitamini düzeyi açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 4- Vitamin D eksikliği olanlarda nötrojeni süresinin daha uzun olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).
- 5- Vitamin D eksikliği olanlarda ateşli geçirilen gün sayısının daha fazla olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).
- 6- Hastalar lösemi ve lösemi dışı malignite olarak iki grupta vitamin D düzeyleri açısından incelendiğinde aralarında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).
- 7- Febril nötrojeni sırasındaki ANS düzeyine göre (hafif, orta, ağır) hastaların vitamin D düzeyi incelendiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 8- Mukoziti olan ve olmayan hastaların ortalama vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).
- 9- Glikopeptid grubu antibiyotik kullanan ve kullanmayanların ortalama vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 10- Antifungal kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).
- 11- Antifungal olarak, flukonazol alan ve flukonazol dışı antifungal ilaç alan hastaların ortalama vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

- 12- İlk bir yaşta D vitamini profilaksisi kullanan ve kullanmayanların vitamin D düzeyi ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken ( $p<0,001$ ), bu iki grubun nötropeni süreleri açısından fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).
- 13- Febril nötropeni sırasındaki ANS sayılarına göre vitamin D düzeyi incelendiğinde hafif, orta ve ağır nötropenik hastaların vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 14- Febril nötropeniye giriş zamanlarına göre hastaların serum vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 15- Hastalar lösemi ve lösemi dışı malignite olmak üzere iki grupta incelendiğinde, lösemili hastalarda nötropeni süresinin ve ateşli gün sayısının daha uzun sürdüğü görüldü ( $p<0,05$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Bingol G. Vitaminler ve Enzimler. 1977, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları Ders Kitabı Serisi
2. Doğaç E. Vitaminler. 2017: Muğla Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü. p. 4-6.
3. Rosenberg IH. Challenges and opportunities in the translation of the science of vitamins. *Am J Clin Nutr*, 2007;85(1):325-7.
4. J.Rodrigo Mora, Makoto Iwata, Ulrich H. von Andrian. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*, 2008;8(9):685-98.
5. F.Marti, M.H.Cullen, F.Roila. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol*, 2009;20 Suppl 4:166-9.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007;357(3):266-81.
7. Gürdöl F. Vitaminlerin Tıbbi Biyokimya. 2015, Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul:491-507.
8. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Habtezion A, Soler D. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol*, 2007;8(3):285-93.
9. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*, 2007;179(3):1634-47.
10. Van Etten E. and Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005;97(1-2):93-101.
11. Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, Andreesen R, Kreutz M. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood*, 2003;102(9):3314-6.
12. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Vitaminler. İç Hastalıkları İstanbul; Güneş Tıp Kitapevleri, 2017.
13. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collet-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, 2008; 122(2):398-417.
14. Garland CF, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr S. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*, 2006;96(2):252-61.
15. Abe E. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981;78(8):4990-4.
16. Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology*, 1981;108(3): 1083-6.

17. Garland CF. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol*, 1980;9(3):227-31.
18. Gorham E, Garland F. Acid haze air pollution and breast and colon cancer mortality in 20 Canadian cities. *Can J Public Health*, 1989;80(2):96-100.
19. Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol*, 1994;23(6):1133-6.
20. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*, 2008;87(4):1080-6.
21. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:137-43.
22. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010;39(2): 381-400, table of contents.
23. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mayrodaris A, Stranges S, Kandala NB et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 2010; 65(3):225-36.
24. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 2004;79(5):820-5.
25. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia*, 1995;38(10):1239-45.
26. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001;358(9292):1500-3.
27. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983;57(6):1308-10.
28. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008;4(8):404-12.
29. Yang S, Smit C, DeLuca HF. 1 $\alpha$ ,25Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 19-nor-1 $\alpha$ , 25dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo. 1993;1158:279-86.
30. Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE, Saadoun D, Souberbielle JC, Benveniste O et al. Vitamin D and autoimmunity. Second part: Clinical aspects]. *Rev Med Interne*, 2012;33(2):87-93.
31. Muller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, Sorensen OH, Thymann M, Bentzen K. Vitamin D<sub>3</sub> metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 1995;14(4):397-400.
32. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Seriola B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 2007;7(1):59-64.
33. Rook GA. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 1988;138(4):768-70.

34. Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int*, 2000; 66(6):476-8.
35. Barnes PJ. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Med*, 2003; 54:113-29.
36. Lumsden AS, Lapthorn G, Swaminathan R, Milburn HJ. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax*, 2007;62(11): 1003-7.
37. Lewis SJ, Baker I, Smith GD. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005;9(10):1174-7.
38. Cadranet JL, Garabédian M, Milleron B, Guillozzo H, Valeyre D, Paillard F. Vitamin D metabolism by alveolar immune cells in tuberculosis: correlation with calcium metabolism and clinical manifestations. *Eur Respir J*, 1994;7(6):1103-10.
39. Adams JS, Modlin RL, Diz MM, Barnes PF. Potentiation of the macrophage 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylation reaction by human tuberculous pleural effusion fluid. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989;69(2):457-60.
40. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, Auvinen A, Haataja R, Pihlajamäki H, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007;86:714-7.
41. Yener E, Coker C, Cura A, Keskinoglu A, Mir S. Lymphocyte subpopulations in children with vitamin D deficient rickets. *Acta Paediatr Jpn*, 1995;37(4):500-2.
42. Abe J, Nakamura K, Takita Y, Nakano T, Irie H, Nishii Y. Prevention of immunological disorders in MRL/l mice by a new synthetic analogue of vitamin D<sub>3</sub>: 22-oxa-1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1990;36(1):21-31.
43. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity*, 1992;12(2):143-8.
44. Middleton PG, Cullup H, Dickinson AM, Norden J, Jackson GH, Taylor PR et al. Vitamin D receptor gene polymorphism associates with graft-versus-host disease and survival in HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2002; 30(4):223-8.
45. Uzunhan T, Karakaş Z. Çocukluk çağı ALL, *Çocuk Dergisi* 12(1):6-15.
46. Sarper N; çocukluk çağında febril nötropenide epidemiyoloji, k.b.v.t. , 4. pediatrik hematoloji sempozyumu konuşma özetleri ve bildiriler kitapçığı, 2014;6-8
47. Bonilla MA. Disorders of white blood cells. In *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, Lanzkowsky ed, 5th edition, Amsterdam, Elsevier, 2011:272-320.
48. Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. *Flora 3 (Ek 1):1-13*, 1998.
49. De Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*. 5th edition., Philadelphia, Churchill Livingstone; 2000:3090.

50. Akova M. İmmun sistemi baskılanmış hastalarda infeksiyonlar:. Temel İç Hastalıkları 1. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi; 1996:2149-52.
51. Akova M, Akalın HE. Nötropenik hastalarda ateş. Hacettepe Tıp Dergisi 21: 71;1988.
52. Akova M. Kanserli nötropenik ateşli hastaya yaklaşım Hacettepe Tıp Dergisi 1995;26 (1): 31-36.
53. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med, 1993;328(18):1323-32.
54. National Comprehensive cancer network clinical practice guidelines of oncology. Prevention and treatment of cancer related infections. (v.2.2009)  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Accessed November 10, 2009.
55. Ellis, M. Febrile neutropenia. Ann N Y Acad Sci, 2008;1138: 329-50.
56. Gabay M, Tanzi M. Guidelines for the management of febrile neutropenia clinical oncology. 2010;1:115-122.
57. Çelebi S. Çocuklarda febril nötropeni UÜTF Dergisi, 2003;29 (2): 35-41,
58. Gürler N. Febril nötropenili çocuklarda mikrobiyolojik tanı yaklaşımı. Ankem Derg 2001; 15 (3): 500-7.
59. Yurdakök M, Ceyhan M. Ateşli nötropenik hastayı değerlendirme. Peditride yeni bilgiler ve görüşler. I. Baskı;1995:181-190.
60. Finkbiner KL, Ernst TF. Drug therapy management of the febrile neutropenic cancer patient. Cancer Practice 1993; 1(4): 295-303.
61. Pizzo PA, Rubin M. Infectious complications in children with haematologic disorders:Oski Pediatric Haematology. 4th edition; 1994: 1730-1749.
62. Swertloff JN, Filler SG, Edwards JE. Severe candidal infections in neutropenic patients. Clin Infect Dis 1993; 17 (2): 457-67.
63. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. Clin Infect Dis, 1992;14 Suppl 1:43-53.
64. Bodey GP, Buckley M, Sathe Y, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1996; 64: 328- 340.
65. Rolston KVI: New trends in patients management. Risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. Clin Infect Dis 199; 29: 515-521.
66. Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncological emergencies: diagnosis, investigation and management. Postgrad Med J, 2008;84(994):418-27.
67. Adelberg DE, Bishop MR. Emergencies related to cancer chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Emerg Med Clin North Am, 2009;27(2):311-31.
68. Akova M: Özel konakta infeksiyonlar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1997:291-9.

69. Vural S, Erdem E, Güleç SG, Yıldırım Y, Kebudi R. Imipenem-cilastatin versus piperacillin-tazobactam as monotherapy in febrile neutropenia. *Pediatr Int*, 2010;52(2): 262-7.
70. Bodey GP. Dermatologic manifestations of infections in neutropenic patients. *Infect Dis Clin North Am*, 1994;8(3):655-75.
71. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol*, 1997;15(1): 139-47.
72. Giamarellos H. Infection in febrile neutropenia. In: Cunha BA (ed): *Infectious Diseases in Critical Care Medicine*;1998:563.
73. Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious Complications of Febrile Leukopenia. In: Robert C, Moellering (ed). *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders Company, 2001:457-482.
74. Lyman GH. Risk assessment in oncology clinical practice. From risk factors to risk models. *Oncology (Williston Park)*, 2003;17(11 Suppl 11):8-13.
75. Kebudi R. Febril nötropenili çocuklarda empirik tedavi yaklaşımı. *Ankem Derg* 1998;12 (3): 360-364.
76. Kebudi R. Düşük riskli ateşli nötropenik çocuklarda empirik tedavi. *Ankem Derg* 2001; 15 (3): 508-514.
77. D. Köse, M.Emiroğlu, Y.Köksal, High Risk Febrile Neutropenia and It's Management in Children with Solid tumors and Lymphoma; *Turk J Med Sci* ,2015;45:655-662.
78. Miedema KG. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients - a national multicentre study. *Eur J Cancer*, 2016; 53:16-24.
79. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 56.
80. Dutucu M. Kanser hastalarında mukozit gelişimi ile serum vitamin A ve vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki. Ankara, Tıpta Uzmanlık Tezi ,2017.
81. Vineeta Gupta MD, Vinod Kumar, MD, Surya K. Singh, DM. Low Vitamin D Levels Are Associated With an Adverse Clinical Outcome in Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016;38(3):202-4.
82. D Kitchen, B Hughes, I Gill, M O'Brien, S Rumbles, P Ellis et al. The relationship between vitamin D and chemotherapy-induced toxicity - a pilot study. *Br J Cancer*, 2012;107(1):158-60.

## 8. EKLER

### Ek-1: Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurul Onayı

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 73799008  
Konu : Tez Konusu Hk.

SBU ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EAH  
YONETİCİLİĞİ - SBU ANKARA DR. SAMİ ULUS  
KADIN DOĞUM ÇOCUK EAH GELEN EVRAK  
BİRİMİ  
12/12/2017 14:42 - 73799008-000-9763  
12/12/2017

Dr. Burçe AYVAZOĞLU  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistanı

İlgi: 07/11/2017 tarihli ve 10196 sayılı dilekçeniz.

İlgi sayılı dilekçenize istinaden 06/12/2017 tarihinde düzenlenen toplantı sonrası  
Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurul kararı yazımız ekinde sunulmuştur.  
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Uzm. Dr. Küp SARI  
Hastane Yöneticisi

Ek:1 adet TUEK kararı

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 73799008  
Konu: Tez Konusu Hk.

...../...../2017

DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU  
06/12/2017 tarihinde saat 13:00' de toplanarak aşağıdaki kararı almıştır.

Hastanemizde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanı olarak görev yapmakta olan Dr. Burçe AYVAZOĞLU'nun Prof. Dr. Gürses ŞAHİN danışmanlığında "Çocukluk Çağı Kanser Hastalarında Serum Vitamin D Düzeylerinin Febril Nötropeni Kliniği Üzerindeki Etkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı tez konusu, Hastanemiz Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunca uygun bulunmuştur.

ÜYE

Doç. Dr. Ayşegül ZANCIROĞLU  
Neonatoloji Eğitim Görevlisi

ÜYE

Doç. Dr. Deniz YÜKSEL  
Çocuk Nörolojisi  
Eğitim Görevlisi

ÜYE

Doç. Dr. Nilden KUYGUN  
Çocuk Acil Eğitim Görevlisi

TUEK BAŞKAN YARDIMCISI

Uzm. Dr. Pelin ZORLU  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Eğitim Görevlisi

TUEK BAŞKANI

Uzm. Dr. Yusuf SARI  
Hastane Yöneticisi

## Ek-2: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

### KLINIK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAşTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk çağı kanser hastalarında serum vitamin D düzeylerinin febril nötropeni kliniği üzerindeki etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi
VARSA ARAşTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-100

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İrfan Baştuğ Cad. Ziraat Mah. Kurtdereli Sok. No:10 Dşkapi/Altındağ - ANKARA
	TELEFON	312 596 98 59
	FAKS	312 347 23 30
	E-POSTA	diskapi.cocuk.eah@gmail.com

BAşYURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAşTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Gürses şAHİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAşTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Onkoloji Uzmanı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAşTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları SUAM			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAşTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAşTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkan  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	<b>Çocukluk çağı kanser hastalarında serum vitamin D düzeylerinin febril nötropeni kliniği üzerindeki etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi</b>
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-100

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	ILAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER	<input checked="" type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018-100	Tarih: 09.07.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER




Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER	Histoloji ve Embriyoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. N. Yaşar ÖZBEK	Çocuk Hematoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. H. Tuğrul TIRYAKI	Çocuk Cerrahi ve Çocuk Üroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta Hem. Onk. EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emine DİBEK MİSİRLİOĞLU	Çocuk Alerji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Umur Selda BAYRAKÇI	Çocuk Nefroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY	Çocuk Enfeksiyon	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta Hem. Onk. EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kemal SAYAR	Farmakoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Dilşat YILDIRIM BİNGÜL	Fizyoloji	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkan  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Çocukluk çağı kanser hastalarında serum vitamin D düzeylerinin febril nötropeni kliniği üzerindeki etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2018-100							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza	
Uzm. Dr. Mine YENİCE	Halk Sağlığı Uzmanı	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Gökçen Bilge ŞENTÜRK	Avukat	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müd. Yrd. Talip KESKİN	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta, Hem. Onk. EAh	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER  
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı : Burçe Orman  
Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara Türkiye, 24.05.1989  
Uyruğu : T.C.  
Medeni Durumu : Evli  
İletişim Adresi ve telefonu : burceayvazoglu@gmail.com, +905366529029  
Yabancı dili : İngilizce

### II- Eğitimi

2015-2019 yılları arasında; Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi

2008-2014 yılları arasında; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi

2003-2007 yılları arasında; Çorum Anadolu Lisesi'nde lise eğitimi

1996-2003 yılları arasında; Çorum Özel Pnar İlkokulu, Çorum Özel İlköğretim Okulu ve Çorum Bahçelievler İlköğretim Okulu'nda ilköğretim eğitimi

### III- Ünvanları

2014 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olarak Tıp doktoru ünvanı

### IV- Mesleki Deneyimi

2014 yılında Çorum Alaca Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluş

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

### VII- Bilimsel Etkinlikler

### VIII- Diğer Bilgiler

16.05.2016-18.05.2016 tarihleri arasında Ankara ilinde Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı tarafından gerçekleştirilen Neonatal Resusitasyon Kursu

15.05.2017-17.05.2017 tarihleri arasında Ankara ilinde Çocuk Ergen Kadın

Üreme Sağlığı Hizmetleri tarafından gerçekleştirilen Anne Sütü ve Emzirme  
Danışmalığı Kursu

02.03.2018-03.03.2018 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi 4.Bahar  
Pediatri Günleri

