



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

**SIRS/SEPSİS VE FEBRİL NÖTROPENİ TANILI
PEDİATRİK HASTALARDA suPAR'IN
(SOLUBLE UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR)
DİAGNOSTİK VE PROGNOSTİK DEĞERİNİN
C-REAKTİF PROTEİN VE PROKALSİTONİN İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. MELİS BAYRAM ŞİRİNOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2015



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

**SIRS/SEPSİS VE FEBRİL NÖTROPENİ TANILI
PEDIATRİK HASTALARDA suPAR'IN
(SOLUBLE UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR RECEPTOR)
DİAGNOSTİK VE PROGNOSTİK DEĞERİNİN
C-REAKTİF PROTEİN VE PROKALSİTONİN İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. MELİS BAYRAM ŞİRİNOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. AHMET SOYSAL

İSTANBUL 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca sadece engin bilgileri ve tıbbi deneyimleri ile değil; hayata bakış açısı, kararlılığı, güçlü duruşu ve pozitif enerjisi ile benim için örnek teşkil eden ve tez çalışmamda yardımlarını benden esirgemeyen değerli hocam, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Gülnur Tokuç'a; asistanlık hayatımın büyük bölümünde Anabilim Dalı Başkanı olan, bizlere bilimsel düşünce anlayışıyla yol gösteren değerli hocam, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Işıl Berat Barlan'a; tez çalışmam sayesinde daha yakından tanıma şansı elde ettiğim, tüm başvurularımda bana değerli zamanından ayıran; her defasında sayesinde yeni şeyler öğrendiğim, akademik, bilimsel ve insani vizyonundan faydalanma fırsatı bulduğum saygıdeğer hocam, değerli bilim adamı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Bakır'a ve bu tezi yapmamda çok büyük emeği geçen, sadece çalışmanın konusunu belirlemekle kalmayıp tüm yoğunluğuna rağmen beni tez çalışmalarında hiç yalnız bırakmayan, tüm aşamalarda bana değerli bilgileri ve fikirleri ile ışık tutan, yönlendiren, akademik ve sosyal alanda pratik, girişimci ve yenilikçi yönleri ile bizlere örnek olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Soysal'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın konusunun belirlenmesinde önemli rol oynayan, her aşamasında bizlere yardımcı olan Sayın Prof. Dr. İsmail Cinel'e; tez çalışmamda yardımlarını benden esirgemeyen, sadece kendi alanında değil genel pediatri alanında sahip olduğu engin bilgi ve deneyimlerinden bizi mahrum etmeyen, iyi insanlığı ile bizlere örnek olan saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet KOÇ'a; sadece tez çalışmamda değil, hayatımın bir çok önemli anında yanımda olan, kritik hastaya yaklaşımı ile beni heyecanlandıran, problem çözme kabiliyetine hayran olduğum, bizlere "mantıklı olan"ı öğreten, ve karar verdiren değerli hocam, nikah şahidim Sayın Yard. Doc. Dr. Nilüfer Yalındağ Öztürk'e ve usta çırak ilişkisinin temel olduğu tıpta uzmanlık eğitiminde benden bilgilerini esirgemeyen, üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarım, uzman ağabeylerim ve ablalarımın teşekkür ederim.

Tez çalışmamda ve ihtiyaç duyduğum her anda bana yardım eli uzatan değerli ablam Uzm. Dr. Eda Kepenekli Kadayıfçı'ya, tüm asistanlık hayatım boyunca kendime

örnek aldığım, bana yol gösteren, onu tanıdığım için kendimi şanslı hissettiğim, benim için gerçek bir abla gibi olan Uzm. Dr. Ayşe Karaaslan'a, tüm Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı ailesi üyelerine, tez çalışmamda laboratuarda bana özveri ile yardımcı olan Asist. Dr. Ali Yaman ve Sayın Prof. Dr. Goncağül Haklar'a; bu hastaneye asistan olarak başladığım ilk günden uzman olarak ayrılacağım son güne kadar birlikte çalışma fırsatı yakaladığım, iyi kötü bir çok nöbeti geride bıraktığım, mutlulukları, üzgünlükleri, yorgunlukları, kızgınlıkları bazen de çaresizliği paylaştığım, kendilerinden bir çok şey öğrendiğim tüm asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hep yanımda ve destekçim olan, beni sevgileri ile büyüten, iyi insan ve doktor olmamı sağlayan, haklarını asla ödeyemeyeceğim, hayattaki en büyük şanslarım Annem Feriha C. Bayram ve Babam Hızır Bayram'a; beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, Tanrı'nın bana verdiği en güzel ve eşsiz hediyelerden olan güzel kızkardeşim Ece'me ve son olarak da bu asistanlık sürecini tamamlayabilmemde belki de en büyük katkısı olan, desteğini, sevgisini, ilgisini, anlayışını benden hiç esirgemeyen, beni mutlu bir insan yapan, sevgili güleryüzlü eşim, en iyi arkadaşım Op. Dr. Hakan Şirinoğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

Şubat 2015

Melis BAYRAM ŞİRİNOĞLU

İçindekiler

Önsöz.....	1
Özet.....	5
İngilizce Özet (Abstract)	7
Kısaltmalar	9
1. Giriş ve Amaç.....	11
2. Genel Bilgiler	13
2.1. SIRS ve Sepsis.....	13
2.1.1. Sepsis Epidemiyolojisi.....	14
2.1.2. Sepsis Etiyolojisi.....	15
2.1.3. SIRS / Sepsis Patogenezi	17
2.1.4. Sepsisin Klinik Bulguları.....	17
2.1.5. SIRS ve Sepsiste Laboratuvar Bulguları	18
2.1.6. Sepsis ve Septik Şok Tanısı	19
2.1.7. Sepsis Tedavisi	21
2.1.8. Sepsiste Prognoz	23
2.2. Febril Nötropeni	23
2.2.1. Febril Nötropeni Tedavisi	25
2.3. SIRS, Sepsis ve Febril Nötropeni Tanısında Biyolojik Belirteçler	26
2.3.1. Prokalsitonin (PCT).....	28
2.3.1.1. Prokalsitonin SIRS, Sepsis ve Febril Nötropeni Tanı ve İzlemindeki Yeri	28
2.3.2. C-Reaktif Protein (CRP)	29
2.3.2.1. CRP'nin SIRS, Sepsis ve Febril Nötropeni Tanı ve İzlemindeki Yeri.....	30
2.3.3. Soluble Urokinase Plasminogen Activator (suPAR)	30
2.3.3.1. suPAR'ın keşfi	31
2.3.3.2. suPAR'ın Lokalizasyon	31
2.3.3.3. suPAR'ın genetik kökeni	32
2.3.3.4. suPAR'ın kristal yapısı	33
Hücre Migrasyonu ve Adhezyonunda uPAR/uPA ve suPAR.....	34
2.3.3.5. suPAR'ın Klinik Kullanımı	35

2.3.3.6.	suPAR ve SIRS/Sepsis.....	36
2.3.3.7.	suPAR ve Febril Nötropeni.....	37
3.	Gereç ve Yöntem.....	38
3.1.	Çalışmaya dahil edilme kriterleri	38
3.1.1.	SIRS/Sepsis Grubu	38
3.1.2.	Febril Nötropeni Grubu	39
3.1.3.	Kontrol Grubu.....	39
3.2.	Çalışmadan çıkarılma kriterleri	39
3.3.	Örneklerin Toplanması	40
3.4.	CRP, PCT ve suPAR Ölçümleri	40
3.4.1.	suPAR düzeyinin belirlenmesi.....	40
3.4.2.	CRP düzeyinin belirlenmesi	40
3.4.3.	Procalcitonin (PCT)	41
3.5.	İstatistiksel analiz	41
3.5.1.	ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Yöntemi ile Tanı Testlerinin Performanslarının Değerlendirilmesi.....	42
4.	Bulgular.....	44
5.	Sonuçlar.....	64
6.	Tartışma.....	67
7.	Sonuç.....	76
8.	Kaynaklar	77

ÖZET

SIRS, Sepsis ve Febril Nötropeni Tanılı Pediatrik Hastalarda suPAR'ın Diagnostik ve Prognostik Değerinin CRP ve Prokalsitonin ile Karşılaştırılması

Giriş: suPAR çeşitli immünolojik hücrelerde bulunan urokinaz plazminojen aktivatör reseptörünün (uPAR) çözülebilir formudur. suPAR'ın SIRS ve sepsis tanılı hastalarda hastalık ciddiyeti ve mortalite riskini öngörmede bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak suPAR'ın SIRS, sepsis ve febril nötropeni tanılı çocuk hastalarda tanısal ve prognostik değeri çalışılmamıştır. Bu çalışmanın amacı suPAR'ın SIRS/sepsis ve febril nötropeni tanıları olan çocuk hastalarda tanısal ve prognostik değerinin belirlenmesi; bu hasta gruplarında CRP ve PCT ile karşılaştırılmasıdır.

Yöntem: Febril nötropeni (FN) tanılı 29 çocuk hasta, SIRS/sepsis tanılı 27 çocuk hasta ve herhangi bir aktif enfeksiyon veya immün yetmezlik öyküsü olmayan 27 çocuk kontrol olgusu dahil edilerek prospektif bir çalışma yapıldı. Hastalardan serum örnekleri hastaneye ilk başvuru günü içerisinde ve yatışlarının 4 – 7 günleri arasında alındı, kontrol grubundan ise sadece bir kez kan örneği alındı. suPAR ölçümleri ELİSA yöntemi ile yapıldı. Aynı serum örneklerinden CRP ve PCT ölçümleri sırası ile immün nefelometri ve floresan immünoassay yöntemleri ile çalışıldı.

Bulgular: İlk başvuru gününde alınan serum örneklerindeki ortalama suPAR düzeyleri FN, SIRS/sepsis ve kontrol grupları için sırası ile 2,08 (0,93 – 9,42), 10,06 (2,7 – 57,46) ve 2,22 (1,08 – 5,13) ng/mL saptandı. Ortanca değerler karşılaştırıldığında FN ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmazken SIRS/sepsis grubunun değerleri diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,01$). Hem FN hem de SIRS/sepsis gruplarında serum suPAR düzeyleri kaybedilen hastalarda hayatta kalanlara oranla önemli ölçüde yüksek bulundu ($p<0,05$). FN grubu için suPAR'ın *receiver operating characteristics curve* altında kalan alanı (AUC^{ROC}) 0,546 saptandı; bu sebeple ideal kesme noktası, duyarlılık, özgüllük, negatif kestirim değeri (NKD) ve pozitif kestirim değeri (PKD) gibi değerler elde edilemedi ancak SIRS/sepsis

grubunda; suPAR için AUC^{ROC} , ideal kesme noktası, duyarlılık, özgüllük, NKD, PKD sırası ile 0,978, 3,8 ng/mL, %96, %96, %96 ve %96 saptandı. FN grubu için PCT'nin AUC^{ROC} , ideal kesme noktası, duyarlılık, özgüllük, NKD, PKD sırası ile 0,961, 0,36 ng/mL, %89, %96, %96 ve %89 saptanırken; SIRS/sepsis grubunda, PCT için AUC^{ROC} , ideal kesme noktası, duyarlılık, özgüllük, NKD, PKD sırası ile 0,954, 0,35 ng/mL, %89, %92, %92 ve %89 saptandı. FN grubu için CRP'nin AUC^{ROC} , ideal kesme noktası, duyarlılık, özgüllük, NKD, PKD sırası ile 0,972, 8,03 mg/L, %93, %92, %93 ve %92 saptanırken; SIRS/sepsis grubunda, CRP için AUC^{ROC} , ideal kesme noktası, duyarlılık, özgüllük, NKD, PKD sırası ile 0,985, 6,68 mg/L, %96, %92, %93 ve %96 saptandı.

Sonuç: Çalışmanın sonucunda suPAR'ın febril nötropeni olan çocuk hastalarda tanı koymada faydalı olmadığı ancak SIRS,/sepsis tanılı pediatrik hastalarda tanısal değeri olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte yüksek serum suPAR düzeylerinin hem febril nötropeni hem de SIRS/sepsis tanılı hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.

Anahtar sözcükler: suPAR, SIRS, sepsis, febril nötropeni, biyolojik belirteç.

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

The diagnostic and prognostic value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) compared to C-reactive protein (CRP) and Procalcitonin (PCT) in Children with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)/sepsis and febrile neutropenia

Introduction: suPAR is the soluble form of the urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) expressed in various immunologically active cells. It has been suggested that suPAR can be used as a marker of disease severity and risk of mortality in patients with SIRS/sepsis. However the diagnostic and the prognostic value of suPAR in children with SIRS/sepsis and febrile neutropenia has not been studied before. The aim with the present study was to determine diagnostic and prognostic values of suPAR and to compare CRP and PCT in pediatric patients with SIRS/sepsis and febrile neutropenia.

Methods: In a prospective study cohort we enrolled 29 children with febrile neutropenia (FN), 27 children with SIRS/sepsis and 27 control subjects without any infection and immune suppressive condition. Blood samples were obtained on the day of admission and on the 4-7th day of the hospital stay, only one sample was obtained from the control group. suPAR was measured using a commercial solid-phase ELISA. Measurements of CRP and PCT were made from the same serum specimens by using Particle-Enhanced immunonephelometry and Fluorescence Immunoassay, respectively.

Results: The median serum levels of suPAR, obtained in the first day of the admission, for the FN group, SIRS/sepsis group and control group were 2.08 (0.93 – 9.42), 10.06 (2.7 - 57.46), and 2.22 (1.08 – 5.13) ng/mL, respectively. The median serum levels in FN and control group showed no statistically significant difference but serum levels in SIRS/sepsis group was significantly higher than the control group ($p<0.01$). Serum suPAR levels were significantly higher in nonsurvivors compared to survivors in both FN and SIRS/sepsis groups ($p<0.05$). In patients with FN, area under the receiver operating characteristics curve (AUC^{ROC}) of suPAR was 0,546; no optimum cut off point, sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV) and positive predictive value (PPV) were

obtained but in SIRS/sepsis group patients the AUC^{ROC} , optimum cut off point, sensitivity, specificity, NPV and PPV of suPAR, were 0.978, 3.8 ng/mL, 96%, 96%, 96%, and 96%, respectively. In FN group patients the AUC^{ROC} , optimum cut off point, sensitivity, specificity, NPV and PPV of PCT, were 0.961, 0.36 ng/mL, 89%, 96%, 96%, and 89%, respectively and in patients with SIRS/sepsis, the AUC^{ROC} , optimum cut off point, sensitivity, specificity, NPV and PPV of PCT were 0.954, 0.35 ng/mL, 89%, 92%, 92%, and 89%, respectively. In FN group patients the AUC^{ROC} , optimum cut off point, sensitivity, specificity, NPV and PPV of CRP, were 0.972, 8.03 mg/L, 93%, 92%, 93%, and 92%, respectively and in patients with SIRS/sepsis, the AUC^{ROC} , optimum cut off point, sensitivity, specificity, NPV and PPV of CRP were 0.985, 6.68 mg/L, 96%, 92%, 93%, and 96%, respectively.

Conclusions: We conclude that suPAR is not useful as a diagnostic biomarker in children with febrile neutropenia but has a diagnostic value in children with SIRS/sepsis. Moreover persistent high serum suPAR level predicts mortality in both FN and SIRS/sepsis patients.

Key words: suPAR, SIRS, sepsis, febrile neutropenia, biomarker.

KISALTMALAR

- suPAR: Soluble urokinase plasminogen activator receptor
CRP: C-reaktif protein
PCT: Prokalsitonin
SIRS: Systemic inflammatory response syndrome (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu)
FN: Febril nötropeni
AUC^{ROC}: receiver operating characteristics curve altında kalan alan
NKD: Negatif kestirim değeri
PKD: Pozitif kestirim değeri
SD: Standart deviasyon
DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon
MRSA: Metisilin rezistan *S.aureus*
ESBL: Extended specturum beta lactamase
VRE: Vankomisin rezistan enterokoklar
TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa
ARDS: Akut respiratuvar distress sendromu
BOS: Beyin omurilik sıvısı
GÜ: Genitoüriner
GI: Gastrointestinal
IDSA: Infectious Disease Society of America
IL-6: İnterlökin 6
IL-8: İnterlökin 8
LBP: Lipopolisakarid bağlayıcı protein
MIF: Migrasyon inhibitör faktör
STREM-1: Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
PIM: Pediatric index of mortality
PRISM: Pediatric risk of mortality
APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
uPAR: Ürokinaz plazminojen reseptör aktivatör

GPI: Glikozil-fosfotidilinositol

ELISA: Enzim Linked Immuno-Sorbent Assay

ROC: Receiver Operating Characteristic

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS); nedene bakılmaksızın vücutta oluşan immun yanıtın tetiklenmesini tanımlar. SIRS, birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Lokalize veya yaygın enfeksiyon, travma, yanık veya steril inflamatuvar hastalıklar SIRS nedeni olabilir. Sepsis ise SIRS ile birlikte şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyonun var olması olarak tanımlanmıştır. Ağır sepsis, sepsis ile birlikte organ fonksiyon bozukluğu, hipoperfüzyon veya hipotansiyon anlamına gelir. Septik şok ise uygun sıvı resüsitasyonuna rağmen arteriyel hipotansiyon ile seyreden sepsis olarak tanımlanır. Ağır sepsis yoğun bakım ünitelerinde önemli bir mortalite sebebidir (1).

Febril nötropeni kanser sebebi ile tedavi alan bir hastada; tek bir ölçümde oral veya koltuk altı ateş 38.3 veya 1 saatin üzerinde ≥ 38 C seyreden ateş ile birlikte nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi beklenen hasta tanımıdır. Febril nötropenik hastaların en az yarısında tanımlanmış veya gizli bir enfeksiyon varlığı düşünülmektedir (2).

SIRS ve sepsisin tanısı, ciddiyetinin belirlenmesi ve takibi oldukça karmaşıktır. Yüksek riskli hastaların standart bir yöntemle belirlenmesi ve bu sayede tedavilerin şekillendirilmesi hastaların klinik izleminde kolaylık sağlayacak yöntemler olarak umut vaatetmektedir. SIRS ve sepsis gibi yakın takip ve yoğun tedavi gerektiren durumlarda, yakın izlem ihtiyacı ve tedavilerin düzenlenmesi açısından biyolojik belirteçler büyük önem taşımaktadır. İyi bir biyomarker ulaşılabilir, kolay yorumlanır ve kesin sonuçlanır olmalıdır. C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) sepsisli hastalarda en çok çalışılmış olan ve pratikte sık kullanılan biyolojik belirteçlerdir. Son on yıllık dönemde yapılan çalışmalar doğrultusunda Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) yüksek risk altında olan hastaların belirlenmesinde kullanılabilecek yeni bir biyolojik belirteç olarak ortaya konulmuştur. Sağlıklı kişilerde plazma suPAR seviyeleri düşük ve sabit seyrederken birçok çalışmada SIRS, bakteriyemi, sepsis ve septik şokta olan hastalarda artmış plazma suPAR seviyelerinin mortalite tahmininde anlamlı değeri olduğu bildirilmiştir. Bugüne değin yapılan çalışmalarda diagnostik açıdan suPAR'ın CRP ve PCT'e üstün olmadığı ancak prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir

(3). Bu konuda çocuk yaş grubunda çalışma bulunmaması ise suPAR'ın çocuk yaş grubunda SIRS, sepsis, neonatal sepsis, febril nötropeni gibi tablolarda yerini ve kullanımını belirsiz bırakmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; SIRS/sepsis ve febril nötropeni tanılı pediyatrik hastalarda ve kontrol grubu olarak değerlendirilecek olan aktif enfeksiyonu olmayan immun kompetan çocuklarda ciddi enfeksiyon ve mortalite açısından prognostik değere sahip olduğu düşünülen suPAR'ın bilinen inflamasyon belirteçleri olan CRP ve PCT ile serum seviyeleri karşılaştırılması ve suPAR'ın febril nötropeni, SIRS/sepsis tanılı ocuk hastalarda diagnostik ve prognostik değerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SIRS ve Sepsis

SIRS; enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan bir tetikleyici faktöre konak tarafından oluşturulan ardışık inflamatuvar olaylar dizisi olarak tanımlanmaktadır (1).

SIRS tanısının konabilmesi için aşağıda sayılan dört kriterden iki tanesinin bulunması, bunlardan birinin ise anormal ateş veya lökosit sayısı olması gerekmektedir. Kriterler (4);

- 1) Vücut sıcaklığının 36 dereceden düşük veya 38.5 dereceden yüksek olması
- 2) Taşikardi; ortalama kalp atım hızının yaşa göre 2 standart deviasyon (SD) üzerinde olması ya da 1 yaşından küçük çocuklar için bradikardi; ortalama kalp atım hızının yaşa göre 10 persentil altında olması.
- 3) Ortalama solunum sayısının normal yaşa uygun değerin > 2 SD üzerinde olması veya anestezi almaksızın veya altta yatan nöromusküler hastalık almaksızın akut mekanik ventilasyon ihtiyacı
- 4) Lökosit sayısının yaşa göre yüksek veya düşük olması (kemoterapi sebepli lökopeniye sekonder olmayan) veya %10'dan fazla immatür nötrofil mevcudiyeti .

Sepsis; SIRS'e şüpheli ya da kanıtlanmış enfeksiyonun eşlik etmesi olarak tanımlanır.

Şiddetli sepsis; sepsise eşlik eden kardiyovasküler disfonksiyon, akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) ya da çoklu organ yetmezliği olmasıdır.

Septik şok; sepsise eşlik eden aşağıda çoklu organ yetmezliği anlatımında tanımlanmış olan kardiyovasküler organ disfonksiyonun olmasıdır.

Refrakter septik şok; sıvı resusitasyonuna (60 mL/kg) ya da katekolaminlere (dopamin, epinefrin, norepinefrin) dirençli septik şoku tanımlar.

Çoklu organ disfonksiyonu sendromu, bozulmuş organ fonksiyonu, hemostazın tıbbi müdahale olmadan sağlanamamasını tanımlar (1). International Concensus on Pediatric Sepsis belirli skorlama sistemlerini temel alarak organ disfonksiyonu kriterlerini yayınlamıştır (4). Bu kriterler başlıklar halinde;

- **Kardiyovasküler:** Kan basıncının sağlanabilmesi için vazodilatör ilaç gereksinimi ya da aşağıdakilerden ikisi:
 - Baz defisiti > 5 mEq/Lt olan, açıklanamayan metabolik asidoz
 - Normal üst limitin 2 katından daha fazla yükselmiş olan arterial laktat değeri
 - Oligüri; idrar çıkışının 0.5 ml/kg/saat olması
 - Kapiller dolum zamanının 5 saniyeden uzun olması
 - Periferik sıcaklık ile merkezi iç sıcaklık arasındaki farkın 3°C 'tan daha fazla olması
- **Respiratuar:** Akut respiratuar distress sendromu (ARDS), tanım olarak; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranının ≤ 300 mmHg olması, arteriyal karbondioksit basıncının (PaCO_2) ≥ 65 torr ya da normalin 20 mmHg üzerinde olması, oksijen saturasyonunun $\geq 92\%$ olması için $>50\%$ FiO_2 gereksinimi, elektif olmayan mekanik ventilasyon ihtiyacı.
- **Nörolojik:** Glasgow koma skalasının ≤ 11 olması ya da akut bilinç değişikliği
- **Hematolojik:** Trombosit sayısının $< 80.000/\text{microL}$ olması ya da son üç gün içerisinde ölçülen en yüksek değerin 50% azalması ya da dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) izlenmesi
- **Renal:** Serum kreatinin değerinin yaşa göre normal üst limitinin 2 katı ya da daha fazlası olması
- **Hepatik:** Total bilirubin düzeyinin yenidoğan haricinde $\geq 4\text{mg/dL}$ olması ya da alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin yaşa göre normalin 2 katından fazla olması.

2.1.1. Sepsis Epidemiyolojisi

Dünya çapında sepsis ile ilgili kayıtlar tam olmasa da 5 yaş altı çocuklarda gözlenen senelik 7.6 milyon ölümün nedeninin 60% 'ını enfeksiyöz hastalıklar

oluşturmaktadır (5). Bu ölümlerin büyük bir kısmı Asya ve Güney Afrika'daki gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık şiddetli sepsis görülme oranının 1000'de 0,89 olduğu bildirilmiştir (6).

Risk Faktörleri: Aşağıda sayılan faktörlerin çocuk hastalarda septik şok riskini arttırdığı gösterilmiştir (7);

- 1 aydan küçük yaş
- Ciddi yaralanma (major travma, yanıklar, delici yaralar)
- Kronik engel yaratan medikal durum (kuadriplejik ensefalopati, sık aspirasyon pnömonisi, düzeltilememiş konjenital kalp hastalığı, kısa bağırsak sendromu)
- İmmüsupresyon (malignite, HIV enfeksiyonu, ağır malnütrisyon, konjenital immün yetmezlik, orak hücreli anemi, dalak disfonksiyonu yaratan hastalıklar, kemoterapi)
- Santral kateter, foley kateter endotrekeal tüp gibi girişimsel aparatların bulunması
- Tekrarlayan enfeksiyona neden olan üriner sistem anomalileri

Haemophilus influenzae tip b ve *Streptococcus pneumoniae* 'ya karşı rutin bağışıklama bu organizmaları yol açtığı hastalıkların görülmesinde dramatik bir düşüşe neden olmuştur.

2.1.2. Sepsis Etiyolojisi

Bakteriyel, viral, fungal, parazitik ve riketsiyal enfeksiyonlar sepsise neden olabilir. Bakteriyel ve viral patojen en sık tanımlanmış olan ajanlardır.

Bakteriler: Patojenik organizmalar kurumdan kuruma değişmekle beraber şiddetli sepsisi olan çocuklardan izole edilen bakteriler aşağıdaki gibidir (8,9,10,11);

- *Staphylococcus aureus*, metisilin dirençli suşlar dahil olmak üzere (MRSA)

- Koagülaz negatif stafilokoklar, özellikle yenidoğanda ve süt çocuklarında, kateteri olan hastalarda
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- Yenidoğanda grup B streptokoklar
- *Pseudomonas aeruginosa*, karbapenem dirençli suşlar dahil olmak üzere
- *Escherichia coli*, genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz aktivitesine sahip olanlar (ESBL) dahil olmak üzere
- *Enterococcus spp.*, vankomisin dirençli suşlar dahil olmak üzere (VRE)
- *Klebsiella spp.*, ESBL aktivitesine sahip olanlar dahil olmak üzere
- Akut myeloid lösemisi olan mukozitli ve nötropenik çocuklarda alfa streptokoklar.

Bağıışıklanmamış popülasyonda meningokoklar da önemli bir enfeksiyon kaynağıdır. Patojeni organizmayı etkileyen faktörler arasında yaş, immün kompromize olmak, santral vasküler kateter bulundurmak sayılabilir.

Virüsler: viral patojenler bakteriyel sepsisi taklit edebilir. Etiyolojide; solunum sistemini tutan virüsler (influenza, parainfluenza, adenovirüs, RSV), Dengue virus, immünsuprese hastalarda EBV, CMV, adenovirüsler de sepsise yol açabilir. Yenidoğan ve erken süt çocuğu döneminde HSV, enterovirus de bakteriyel sepsis benzeri tablo yaratabilirler.

Mantarlar: Ağır sepsis ve septik şokta olan pediatrik hastalarda %10 oranda başta kandida türleri olmak üzere mantar enfeksiyonları tanımlanmıştır (6,12). Malignite ve immün yetmezlik varlığı, vasküler kateter varlığı, uzamış nötropeni (4-7 gün), yakın zamanda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mantar sepsisi açısından risk faktörleridir.

Sepsisi olan çocuk hastaların %30-75'inde enfeksiyöz etioloji tanımlanamamaktadır (8,13). Bu durumu konağın immün yanıtı ya da örneklerin antibiyotik tedavisi başlangıcından sonra alınmasına bağlı olabilir.

2.1.3. SIRS / Sepsis Patogenezi

Sepsisle ilişkili sistemik enflamatuvar yanıt sendromu gram negatif bakterilerdeki endotoksin veya gram pozitif bakterilerdeki lipoteikoik asit-peptidoglikan kompleksi gibi bakteriyel ürünlere konak cevabı sonucu oluşan doku hasarından kaynaklanabilir. Gram negatif sepsisteki (*H. influenzae*, *N.meningitidis*, *E.coli*, *Pseudomonas*) kardiyopulmoner yanıtın benzeri endotoksin veya tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) infüzyonu ile ortaya çıkarılabilir. Monoklonal anti- TNF- α antikoru ile TNF yanıtı baskılanan deneysel modellerde septik şok görünümü oldukça değişik izlenmiştir.

Sepsisin erken döneminde sistemik vasküler dirençte azalma ve ön yükün göreceli olarak azalmasına bağlı olarak taşikardi, nabız basıncında artış ve kardiyak output artışı gözlenir. Sitokin aracılı endotel hasarı damar içi sıvının dokuya sızmasına ve göreceli hipovolemiye katkıda bulunur. Klinik olarak sepsisin erken dönemindeki hastalar sıcaktır. Hastalarda sıçrayıcı nabız ve canlı kapiller geri dolum gözlenir. Septik şokun geç dönemlerinde ise miyokard disfonksiyonu ve kalp debisinin azalmasına bağlı olarak hastaların ekstremiteleri soğuk, periferik nabızları zayıf ve kan basıncı düşüktür. Doku oksijen ihtiyacı taşınabilen miktarı geçince dokuda hipoksi ve laktik asidoz görülür.

Akciğer fonksiyonu da ciddi düzeyde bozulur ve ARDS gelişebilir. ARDS gelişmesi kötü prognoz ile ilişkilidir. Akut böbrek yetersizliği, hepatik disfonksiyon, pankreatit, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, dissemine intravasküler koagülasyon ve çoklu organ yetmezliği sendromu ile birlikte görülebilir (1).

2.1.4. Sepsisin Klinik Bulguları

Sepsisin birincil belirti ve bulguları; ateş, titreme, hiperventilasyon, taşikardi, hipotermi, deri lezyonları (peteşi, ekimoz, ektima gangrenozum, yaygın eritem), mental

durum değişiklikleridir (konfüzyon, ajitasyon, kaygı, eksitasyon, letarji ve koma). İkincil belirtiler ise hipotansiyon, siyanoz, purpura fulminans, oligüri, anüri, sarılık ve kalp yetersizliği bulgularıdır. Menenjit, artrit, pnömoni, sellülit veya piyelonefrit gibi fokal enfeksiyon bulguları da olabilir (1).

2.1.5. SIRS ve Sepsiste Laboratuvar Bulguları

Sepsis şüphesi olan hastalarda yapılması gereken testler;

Hızlı kan şekeri tayini; azalmış oral alım, artmış metabolik ihtiyaç nedeni ile hipoglisemi saptanabilirken, strese bağlı hiperglisemi de görülebilir.

Arteriyal/Venöz kan gazı; laktik asidoz ve hipoksemi izlenebilir.

Tam kan sayımı;nötrofili, nötropeni, trombositopeni akut enfeksiyona işaret edebilir.

Laktat düzeyi; kan laktat düzeyi > 3,5 mmol/L olması septik şokun ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (14).

Serum elektrolitleri: Hiponatremi, hiperkalemi, hipokalemi, hipofosfatemi gibi elektrolit bozukluklar açısından dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda uygunsuz ADH sendromu görülebilmektedir.

Serum BUN, kreatinin değerleri; artmış değerler dehidratasyon ve prerenal azotemi göstergesi olabilir.

Serum kalsiyumu; hipokalsemi miyokard disfonksiyonu yaratabileceğinden dikkat edilmelidir.

Serum total bilirubin, AST değerleri; karaciğer yetmezliği açısından takip edilmelidir.

Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), international normalized ratio (INR); artmış değerler DİK açısından dikkatli izlenmelidir.

Fibrinojen ve D-dimer; azalmış fibrinojen artmış D-dimer DİK'i destekleyen bulgulardır.

Kan kültürü; tüm hastalardan tercihen antibiyotik tedavisi öncesi alınmalıdır.

Tam idrar tahlili, idrar kültürü

Diğer kültürler; beyin omurilik sıvısı (BOS), yara, abse materyali kültürleri gerekli olduğu takdirde alınmalıdır.

Tanısal serolojik testler; viral kültür, viral polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gerekli olan durumlarda yapılmalıdır.

CRP, PCT gibi inflamatuvar belirteçler seçilmiş olgularda faydalı olabilir ama rutin olarak bakılması önerilmemektedir (15,16). Diğer taraftan acile başvuran, ateşli ancak ateş odağı saptanamayan olgularda ciddi bakteriyel enfeksiyon tahmininde CRP ve PCT düzeyleri yardımcı olabilir (17,18).

Görüntüleme: Hastanın kliniği doğrultusunda akciğer grafisi, beyin tomografisi, abdomen ultrasonografisi veya tomografisi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

2.1.6. Sepsis ve Septik Şok Tanısı

Çocuklarda sepsis tanısı daha önceden bahsedilmiş olan iki SIRS kriterine ek olarak şüpheli ya da kanıtlanmış enfeksiyon varlığı ile konur. Sepsis tanısı temelde klinik bir tanıdır ve kötü gidişatta sepsis, şiddetli sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği şeklinde ilerleyebilir. Sepsis şüphesi duyulduğu anda hemodinamik bozulma, organ yetmezliği bulguları açısından çok dikkatli olup uygun antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

SIRS ve Sepsis Ayırıcı Tanısı

SIRS ve sepsis için ayırıcı tanı Tablo 1.'de özetlenmiştir (1).

Tablo 1. SIRS ve Sepsis ayırıcı tanısı

Enfeksiyon
Bakteriyemi ya da menenjit (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tip b, <i>Neisseria meningitidis</i> , grup A streptococcus, <i>S. aureus</i>)
Viral Hastalıklar (influenza, enterovirusler, hemorajik ateş grubu virusler, <i>herpes simpleks virus</i> , <i>respiratory syncytial virus</i> , <i>cytomegalovirus</i> , <i>Epstein-Barr virus</i>)
Ensefalitler (arbovirusler, enterovirusler, herpes simpleks virus)
Riketsiyal enfeksiyonlar (Kayalık Dağlar Benekli Ateşi, ehrlichia, Q ateşi)

Sifiliz Aşı reaksiyonları (Pertussis, influenza, kızamık) Toksin aracılı reaksiyonlar (toksik şok, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu)
Kardiyopulmoner
Pnömoni (bakteriyel, viral, mikobakteriyel, fungal, alerjik reaksiyona bağlı) Pulmoner emboli Kalp yetmezliği Aritmi Perikardit Myokardit
Metabolik – Endokrin
Adrenal yetmezlik (adrenogenital sendrom, kortikosteroid geri çekilme sendromu) Elektrolit bozuklukları (hiponatremi, hipernatremi, hipokalsemi, hiperkalsemi) Diabetes inspidus Diabetes mellitus Doğumsal metabolizma bozuklukları (organik asidoz, üre döngüsü bozuklukları, karnitin eksikliği, mitokondrial bozukluklar) Hipoglisemi Reye sendromu
Gastrointestinal
Dehidratasyonun eşlik ettiği gastroenterit Volvulus İnvajinasyon Apandisit Peritonit (spontan, perforasyon ilişkili, periton diyalizi ilişkili) Nekrotizan enterolokit Hepatit Hemoraji Pankreatit
Hematolojik
Anemi (orak hücreli anemi, akut kan kaybı, beslenme ile ilişkili) Methemoglobinemi Splenik sekestrasyon krizi Lösemi, lenfoma Hemofagositik sendrom
Nörolojik
İntoksikasyon (ilaçlar, karbonmonoksit, kaza ile ya da bilinçli fazla doz alımı) İntrakranial kanama

İnfant botulizm Travma (çocuk istismarı, kaza) Guillain Barre sendromu Miyastenia Gravis
Diğerleri
Anafilaksi (besin, ilaç, böcek ısırığı alerjileri) Hemolitik-Üremik Sendrom Kawasaki hastalığı Eritema multiforme Hemorajik şok – ensefalopati sendromu Zehirlenme Toksik böcek venomu ile zehirlenmeler Makrofaj aktivasyon sendromu

2.1.7. Sepsis Tedavisi

Sepsis ve septik şoktaki hastaya vakit kaybetmeden uygun yaklaşımda bulunulmalıdır. Hastaların vital bulguları kısa sürede değerlendirilmeli ve hastaya özgül tedaviler başlanmalıdır. Tüm hastalar için oksijenasyon sağlanmalı ve gerekli durumlarda invaziv/invaziv olmayan ventilasyon desteği verilmelidir. Şoktaki hastalar için uygun sıvı resusitasyonu, sıvı resusitasyonuna dirençli hipotansif hastalarda inotrop ajan infüzyonu başlanmalıdır. Bunların yanı sıra hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametreleri izlenerek patolojik bulgularına yönelik kan ürünleri temin edilmeli ve elektrolit bozuklukları giderilmelidir.

İntravenöz antibiyotik tedavisi hastadan uygun kültürler alındıktan sonra ilk 1 saat içerisinde verilmiş olmalıdır. Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda antibiyotik tedavisindeki her bir saatlik gecikmenin mortalitede %8 artışa neden olduğu gösterilmiştir (19,20). Antibiyotik seçimi hastanın yaşı, öyküsü ve komorbiditeleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Sepsiste olan çocuk hastalarda başlanacak olan antibiyotik kapsamı aşağıdaki kriterleri karşılamalıdır (21);

- Septik şokta olan tüm çocuk hastalar için MRSA'yı kapsamalıdır.
- Genitoüriner (GÜ) ya da gastrointestinal (Gİ) kaynaklı bir enfeksiyondan şüpheleniliyorsa enterik organizmaları kapsamalıdır.
- İmmünsüpresyonu olan hastalarda ya da bu mikroorganizmalar için risk altında olanlarda (kistik fibrozisli çocuk hastalar gibi) *Pseudomonas* türlerini kapsamalıdır.
- 28 günlükten küçük hastalarda *Listeria monocytogenes* ve HSV gibi önemli patojenler olarak göz önünde bulundurulmalıdır.
- Antibiyotik tedavisinin devamı sonuçlanan kültürlerle, antibiyograma ve hastanın klinik gidişatına göre şekillendirilmelidir.

Hastanın yaşı, immün durumu ve önceki antibiyotik kullanımına göre tavsiye edilen ampirik tedavi ajanları aşağıdaki gibidir;

- **>28 gün, immünkompetan çocuk hastalar;** Vankomisin ile birlikte sefotaksim ya da seftriakson verilebilir. GU kaynaklı enfeksiyon düşünülüyorsa bir aminoglikozid (örn: gentamisin) Gİ kaynaklı bir enfeksiyon düşünülüyorsa piperasilin-tazobaktam, klindamisin ya da metronidazol eklenebilir.
- **>28 gün, immünkompramize ya da *Pseudomonas* enfeksiyonu riski olan çocuk hastalar;** Vankomisin ile birlikte sefepim ya da seftazidim verilebilir. Bunlara ek olarak eğer ESBL pozitifliği yaygın ise bir aminoglikozid (amikasin, gentamisin gibi) ya da karbapenem (imipenemi karbapenem gibi) eklenebilir. Son iki hafta içerisinde geniş spekturumlu antibiyotik alma öyküsü olan hastalarda karbapenemler daha iyi bir tedavi seçeneğidir.
- **Penisilin türü ilaç alamayan ya da yakın zaman içinde geniş spekturumlu antibiyotik alma öyküsü olan çocuk hastalar;** vankomisin ile birlikte meropenem verilebilir. Aztreonam ya da siprofloksasin ve klindamisin meropenem yerine kullanılabilir.
- **Mantar enfeksiyonu riski altında olan çocuk hastalar;** antibiyotik tedavisine rağmen persistan ateşi olan immünkompramize hastalar bu gruptadır. Tedaviye liposomal amphoteresin B ya da ekinokandin eklenmelidir .

- **<28 gün olan yenidoğan hastalar;** Vankomisin ile birlikte sefotaksim ya da gentamisin ya da ampisilin verilebilir. HSV enfeksiyonu şüphesi varsa tedaviye asiklovir eklenmesi düşünülmelidir.

2.1.8. Sepsiste Prognoz

Hastaya ait faktörler, enfeksiyon odağı, mikrobiyolojik sonuçlar SIRS'in şiddetli sepsis ve septik şoka gidişatında etkilidir. Hastaya ait faktörler; şiddetli sepsis mortalitesi 1-12 ay arası çocuklarda en yüksektir. Tüm yaş gruplarında ise mortalite görülme oranı kanser hastası çocuklarda ve HIV ile enfekte çocuklarda yüksektir (22).

Enfeksiyon odağı; endokardit, santral sinir sistemi enfeksiyonu ve birincil bakteriyemisi olan çocuk hastalarda mortalite oranı en yüksek bulunmuş (%15-20) genitoüriner enfeksiyonu olanlarda ise en düşük bulunmuştur (yaklaşık olarak %4) (23).

Mikrobiyoloji; pnömokokal ve fungal enfeksiyon saptanan çocuklarda mortalite oranı yüksek bulunmuştur (sırası ile %15 ve %13) (24). Antibiyotiklere dirençli suşlarla enfekte çocuklarda da (MRSA, vankomisin dirençli enterokok türleri (VRE)) sepsise bağlı ölüm oranı belirgin şekilde artmıştır.

Hastalığın şiddeti; yapılmış çok merkezli bir çalışmada sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok olgularında mortalite oranları sırası ile %1, %6 ve %34 olarak bulunmuştur (24).

Çoklu organ yetmezliği; etkilenmiş olan bir organ sistemi yetmezliğinde mortalitenin %0-7'ye, iki ya da daha fazla organ sistemi yetmezliğinde ise mortalite görülme oranının %20-50'ye çıktığı gösterilmiştir (23).

2.2. FEBRİL NÖTROPENİ

Kanser hastası çocuklarda enfeksiyon ile ilişkili olan temel immün sistem anormalliği nötropenidir. Kemoterapi alan çocuklarda nötropeni derecesi ve süresi enfeksiyon riskinin en iyi ön görülmesinde önemli role sahiptir. Mutlak nötrofil sayısı

500/ μ l'nin altına düşen çocuklar daha belirgin olarak enfeksiyon riski altındadır. Mutlak nötrofil sayısı 500 – 1000/ μ l arası risk hala artmış olsa da 500/ μ l'in altında değerleri olan çocuklar kadar yüksek değildir. Nötrofillerin olmaması inflamatuvar yanıtın azalmasına ve kaybına yol açar bu nedenle bazı enfeksiyonların tek belirtisi ateştir. Bu nedenle belirtiler ve muayene bulguları her zaman yol gösterici olmayabilir.

Febril nötropeni kanser sebebi ile tedavi alan bir hastada; tek bir ölçümde oral ya da koltuk altı ateş 38.3 veya 1 saatin üzerinde ≥ 38 C seyreden ateş ile birlikte nötrofil sayısı <500/mm³ veya 500-1000/mm³ arasında olup 500/mm³ altına düşmesi beklenen hasta tanımıdır (25).

Febril nötropenisi olan hastalar ağır enfeksiyon açısından semptom ve bulguları, nötrofil sayısı, altta yatan kanser türü, tedavi çeşidi ve medikal komorbiditelerine göre yüksek ve düşük riskli olarak iki gruba ayrılabilirler (25). Ancak çocuk hastalarda net bir risk sınıflaması yapılmamaktadır (26). Yüksek riskli hastalar; 7 günden uzun süre nötrofil sayısının < 500/mikroL olması, hepatik ya da renal yetmezlik bulunması veya komorbid medikal problemler bulunması ile tanımlanır. Düşük riskli hastalar ise; nötropenin 7 gün içerisinde düzelmesi beklenen, hepatik ya da renal yetmezliği bulunmayan ve aktif komorbiditesi olmayan hastalardır.

Ateşi ve nötropenisi olan hastalarda enfeksiyon bulguları çok silik olabilir. Bu nedenle, bu hastaların fizik muayenesinde orofarenks, akciğerler, perine, anüs, deri, tırnak yatakları ve intravasküler kateter giriş yerlerine mutlaka dikkat edilmelidir. Tam kan sayımı, ayrıntılı biyokimya tetkikleri, kan, kateter, idrar kültürleri, mevcut ise balgam kültürü, nazofarenks aspiratı incelemesi, ishal halinde serolojik gaita tetkiklerinin gönderilmesi ve dışkı kültürü alınmalıdır. Hastaların semptom ve bulguları doğrultusunda gereklilik halinde akciğer görüntülemesi, sinüs grafisi, tifilit şüphesi mevcut ise abdomen ultrasonografisi, abdomen tomografisi yapılmalıdır.

Febril nötropenisi olan çocuklarda en sık patojenler gram pozitif koklar olarak görülse de *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella* gibi gram negatif organizmalarla yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar olabileceğinden bu organizmalar da tedavide kapsanmalıdır. Santal

venöz kateteri olan çocuklarda koagülaz negatif stafilokoklar görülebilir. Uzun süredir nötropenik olan ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalar özellikler *Candida* ve *Aspergillus* gibi fırsatçı mantar enfeksiyonları açısından artmış risk taşırlar.

2.2.1. Febril Nötropeni Tedavisi

2010 yılında Infectious Disease Society of America (IDSA) ve 2012 yılında International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel, febril nötropenisi olan hastalar için bir tedavi rehberleri hazırlamıştır (25,27). Bu rehberler yol gösterici olmakla birlikte tedaviler hasta için kişiselleştirilmeli ve hastaya özgül olmalıdır. Bu rehberlerde ampirik tedavi başlanırken göz önünde bulundurulması gereken noktalar olarak;

- Hastanın enfeksiyon açısından yüksek riskli ya da düşük olmasının belirlenmesi
- Hastanın içerisinde bulunduğu sağlık kuruluşunda daha öncesinde izole edilen bakterilerin tipleri
- Antibiyotik duyarlılık durumları
- Var ise hastanın ilaç alerjisi
- Organ yetmezliği varlığı (özellikle hepatik ve renal yetmezlik)
- Hastanın almakta olduğu kemoterapi rejimi ve en son ne zaman aldığı
- Hastanın profilaktik antibiyotik alıp almadığı
- Hastanın daha öncesinde bilinen kolonizasyon durumu olarak vurgulanmıştır.

Başlangıç tedavisi olarak önerilen tedavi; geniş spektrumlu anti-pseudomonal beta-laktam (sefepim, seftazidim), bir karbapenem (meropenem, imipenem-silastin) ya da piperasilin-tazobaktam şeklindedir (24). Başlangıç tedavisinde vankomisin rutin olarak önerilmemekle birlikte gram-pozitif bakteri enfeksiyonunun yüksek olasılıkla düşünüldüğü hastalarda tedavi seçeneği olarak bulundurulmalıdır. 2010 IDSA rehberi, hipotansiyon ya da diğer kardiyopulmoner yetmezlik bulguları, radyolojik olarak gösterilmiş pnömoni varlığı, santral venöz kateter enfeksiyonu şüphesi, deri ya da yumuşak doku enfeksiyonu varlığı, bilinen MRSA kolonizasyonu, kan kültüründe gram pozitif kok üremesi bildirilmesi durumlarında tedavide vankomisin kullanılmasını önermektedir (25).

Ampirik anti-fungal tedavi 4-7 gün geniş spekturumlu antibiyotik tedavisine rağmen persistan ateşi olan ve ateş odağı saptanamayan hastalarda başlanmalıdır. Ampirik anti-fungal tedavi başlanmadan önce hastaların akciğer, sinüs tomografileri, galaktomannan gibi fungal serolojik tetkikleri, şüpheli lezyonlardan biyopsi yapılması önerilmektedir (25). Anti-fungal tedavi olarak lipozomal amphoteresin-B, ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin) ve triazol türleri (vorikonazol) kullanılabilir. IDSA rehberinde ilk tedavi olarak kullanılacak ajan ile ilgili yeterli bilgi bulunmadığı belirtilse de lipozomal amfoterisin-B'nin çocuk hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Tedavi süresi hastanın klinik gidişi, alınan kan kültürü sonuçları ve nötropenin kaybolması ile ilişkilidir (25).

Kanser tedavisi görmekte olan çocuklarda nötropeni olmadan da ateş enfeksiyon görülebilmektedir. Etiyoloji çoğunlukla viraldir. Ancak nötrofil sayısından bağımsız olarak *P.carinii* bu hastalarda pnömoniye neden olabilir. Trimetoprim-sulfametoksazol *P.carinii* için etkin bir profilaksi sağlar ve kanser tedavisi görmekte olan tüm çocuklara verilmelidir.

2.3. SIRS, Sepsis ve Febril Nötropeni Tanısında Biyolojik Belirteçler

SIRS, sepsis tanıli pediatrik olgularda tanı ve tedavide biyolojik belirteçler kullanılmaktadır. Bu konuda çalışılmış çok sayıda belirteç olmakla birlikte en iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan belirteçler CRP ve PCT'dir. CRP ve PCT seçilmiş olgularda faydalı olabilmekte ancak rutin olarak bakılması önerilmemektedir (15,16). Diğer taraftan acile başvuran, ateşli ancak ateş odağı saptanamayan olgularda ciddi bakteriyel enfeksiyon tahmininde CRP ve PCT düzeylerinin yardımcı olduğu gösterilmiştir (17,18). CRP ve PCT yanı sıra interlekin-6 (IL-6) ve interlekin-8 (IL-8), CD64 indeks, lipopolisakarid bağlayıcı protein (LPB) gibi çok sayıda belirteç de sepsis tanıli hastalarda çalışılmıştır. Sepsiste CRP ve PCT için net duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri (PKD) ve negatif kestirim değeri (NKD) olmamakla beraber çalışmadan çalışmaya farklılıklar göstermektedir (28). Bunların yanı sıra bakteriyel enfeksiyon tanısı koymada belirteçlerin kombinasyonlarının kullanılması ile ilgili yapılmış olan çalışmalar da mevcuttur. Sepsisli çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada IL-6 ve CRP'nin birlikte kullanımının enfeksiyon tanısı koymada

daha faydalı olabileceği gösterilmiş; IL-6 ve CRP kombinasyonun duyarlılığı%94, özgüllüğü %63, PKD'si %79 ve NKD'si %87 olarak bildirilmiştir (29). Kofoed ve ark. yaptığı araştırmada SIRS'i olan erişkin hastalarda bakteriyel enfeksiyon tanısı koymada CRP, PCT, nötrofil sayısı, suPAR, migrasyon inhibitör faktör (MIF) ve soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1(STREM-1) belirteçlerine bakılmış ve etkinlikleri karşılaştırılmış. Çalışmanın sonucunda tek belirteçlerin kullanımı karşılaştırıldığında tek başına CRP genel anlamda en iyi diyagnostik değerlere sahipken (duyarlılık %86, özgüllük %60, PKD %79, NKD %73), en kötü pronostik değerler suPAR için gösterilmiş (duyarlılık %35, özgüllük %67, pozitif kestirim PKD %65, NKD %37). Bu çalışmada 3'lü belirteç kombinasyonu (CRP, PCT ve nötrofil sayısı) ve 6'lı belirteç kombinasyonu (CRP, PCT, nötrofil sayısı, suPAR, MIF, sTREM-1) da diyagnostik açıdan değerlendirilmiş; 3'lü belirteç kombinasyonu tek belirteçlere göre, 6'lı belirteç kombinasyonu ise 3'lü belirteç kombinasyonuna göre üstün bulunmuş. 6'lı belirteç kombinasyonu için SIRS'li hastalarda bakteriyel enfeksiyon tanısı koymada duyarlılık %88, özgüllük %78, PKD %88 ve NKD %78 (30). Belirteç kombinasyonlarının özellikle NKD'yi arttırması önem taşımaktadır.

SIRS, sepsis tanılı hastalarda hastalık ciddiyetinin belirlenmesinde biyolojik belirteçlerin yanı sıra bir takım skorlama sistemleri de kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemlerinin başlıcaları; SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), PIM (*pediatric index of mortality*), PRISM (*pediatric risk of mortality*), APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)'dir. Zaman içinde bu testler daha da geliştirilmiş ve modifiye edilmiştir (31,32).

Febril nötropenisi olan çocuk hastalarda tedavinin başlangıcı ve takibinde biyolojik belirteçlere rutin olarak yer verilmemektedir. Bu konu ile ilgili yapılmış olan çalışmalar literatürde mevcuttur. Yapılan bir derlemede febril nötropenisi olan çocuk hastalarda CRP, PCT, IL-6 ve IL-8 düzeyleri ciddi enfeksiyonu ön görmeleri açısından karşılaştırılmış . Bu derleme sonucunda PCT'nin ciddi enfeksiyonu tahmin etmede CRP'ye üstün olduğu olduğu sonucuna varılmıştır (33). Farklı bir çalışmada ise febril nötropenili çocuk hastalarda IL-6 ve IL-8 düzeyleri bakılmış ve febril nötropenide bakteriyemi tanısında yüksek NKD'lere sahip oldukları gösterilmiştir (sırası ile %89, %82) (34). Febril nötropeni için de bu biyolojik belirteçlerin net duyarlılık, özgüllük, PKD ve NKD'si olmamakla beraber çalışmadan çalışmaya farklılıklar göstermektedir

2.3.1. Prokalsitonin (PCT)

Prokalsitonin (PCT) 116 aminoasit rezidusundan oluşan küçük bir proteindir. Moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa'dır ve ilk kez Moullec ve ark. tarafından 1984 yılında tanımlanmıştır (35). PCT kalsitoninin prohormonudur. Kalsitonin hormonal uyarılar sonrası sadece tiroid bezinin C hücreleri tarafından salgınırken, PCT bir çok hücre türü tarafından çok sayıda organdan proinflatuar uyarı, özellikle bakteriyel enfeksiyon sonrası salgılanır. PCT konsantrasyonu ve inflamasyonun şiddeti yakın ilişkili bulunduğundan PCT'nin prognostik değeri önemlidir. İnflamasyon sırasında PCT'nin kaynağının nöroendokrin kökenli hücreler olduğu düşünülmektedir.

PCT, bakteriyel toksinlere yanıt olarak kan örneklerinde artmış düzeylerde izlenir. Aksine viral enfeksiyonu olan hastalarda düşük düzeylerde ölçülmüştür. PCT prospektif olarak antibiyotik başlanması kararı ve de antibiyotiklerin ne zaman güvenle kesileceği göstermede kolaylık sağlaması açısından çalışılmış ve antibiyotik kullanımı gereksinimi ve antibiyotik maruziyetinin azaltılması açısından yardımcı bir akut faz reaktanı olarak bulunmuştur (36,37).

2.3.1.1. Prokalsitonin SIRS, Sepsis ve Febril Nötropeni Tanı ve İzlemindeki Yeri

Prokalsitonin bakteriyel enfeksiyon tanısı koymada umut vadeden bir belirteçtir. Prokalsitoninin sepsisi olan hastalardaki tanısai değeri ile ilgili yapılaş olan kapsamlı bir derlemede 1 aydan büyük çocuk ve erişkin hastalar çalışma kapsamına alınmış ve bu çalışma sonucunda ortalama duyarlılık %77, özgüllük %79 ve *reciever operating characteristics* (ROC) eğrisi altında kalan alan 0,85 olarak bulunmuş. Ve PCT'nin sepsisin erken dönemde tanısını koymada yardımcı olduğunu ancak tek başına değil diğer değişkenlerle (tıbbi geçmiş, fizik muayene, mikrobiyolojik sonuçlar) ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (38).

Kanser hastalığı olan septik hastalarda inflamasyon süreci düzensiz işlediğinden sepsis tanısı koymada biyolojik belirteçlerin kullanılması limitli değere sahiptir. Yapılan bir derlemede febril nötropenisi olan çocuk kanser hastalarında PCT'nin kesme noktası 0,5

ng/mL ile 1 ng/mL arasında bulunmuştur. Sepsis tanısı koymada duyarlılık değeri %59-78, özgüllük değeri %76, PKD'si %93 ve NKD'si ise %45 olarak saptanmıştır (39). Febril nötropeni tanısı olan çocuk hastalarda PCT'nin bakteriyemiye ön görmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada; seri PCT ölçümünün (0. ve 24. saatte) bakteriyemi tanısı için NKD'i oldukça yüksek (%93) bulunmuştur (40).

2.3.2. C-Reaktif Protein (CRP)

İlk olarak 1930 yılında Tillet ve Francis pnömokokkal pnömonisi olan hastalarda enfeksiyonun klinik gidişatı ile yakın paralel değişkenlik gösteren bir protein keşfetmiş (41) ve sonrasında bu proteinin kalsiyum iyonu varlığında pnömokokkal C-polisakkaridi ile kompleks oluşturarak bir flokülasyon reaksiyonu oluşturduğu gösterilmiştir (42). Oluşan bu reaksiyon sonrası bu proteine C-reaktif protein (CRP) terimi türemiştir. Takip eden zaman içerisinde CRP çeşitli inflamatuvar bozukluklara sahip hastaların değerlendirilmesi en popüler laboratuvar testlerinden biri olmuştur (43).

CRP karaciğerde sentezlenir. İnterlökin 6 direkt; interlökin 1 β , tümör nekrozis faktör α ve diğer sitokinler indirekt olarak CRP'nin transkripsiyonunu kontrol eder (44).

CRP; 1.18 kDA boyutunda, non-kovalent bağlarla bağlanmış 5 alt ünitelerden oluşur. Bakteriye ve doku membranına bağlandığı ve fagositozu arttırdığı gösterilmiştir. Ek olarak CRP, klasik kompleman yolağını da aktive etmektedir (45).

Günümüzde eskiden “normal” olarak değerlendirilmekte olan CRP değerleri gelecekte gelişecek koroner olayları tahmin etmede değerli bulunmuş ve risk sınıflamasında kullanılabileceği gösterilmiştir (46) Bu nedenle alışlagelmiş değerlerinde altında değerleri ölçebilecek “high-sensitivity” CRP (hsCRP) geliştirilmiştir. Üretici firmalar kardiyovasküler risk tahmini ve akut faz reaktanı olarak konstrasyonların ölçülebilmesi için hem hsCRP hem de geniş ölçüm aralıklı CRP düzeylerini belirleyebilen kitler üretmiş böylece iki klinik ihtiyaç birden karşılanabilmiştir (47).

CRP; enfeksiyöz hastalıklar ve enfeksiyöz olmayan inflamatuvar durumlarda plazma ve serum örneklerinde nonspesifik olarak yükselen bir akut faz proteindir. Doku enfeksiyonu, hasarlanması, akut enflamasyon durumlarında CRP değerleri artmış

bulunmuştur (48). CRP değerleri hemen her zaman patolojik değişiklikler sonucu arttığından; CRP testi inflamatuvar sürecin ve ilgili hastalıkların tanı, tedavi ve izleminde faydalı bilgiler sağlamaktadır (49). Ancak artmış CRP değerleri spesifik olmadığından tek başına değerlendirilmemeli ve tam bir klinik değerlendirme ile birlikte yorumlanmalıdır.

2.3.2.1. CRP'nin SIRS, Sepsis ve Febril Nötropeni Tanı ve İzlemindeki Yeri

CRP, sepsis tanılı hem çocuk hem erişkin hastalarda sıklıkla kullanılmakta olan bir biyolojik belirteçtir. CRP tanı ve tedavi izleminde yardımcı olmakla birlikte tek başına değerlendirilmemelidir. CRP'nin çocuk hastalarda ciddi bakteriyemi tanısını tahmin etmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada pnömonisi ve idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar için kesme noktası 85 mg/L olarak belirlenmiş ve bu değerin üstü için tanı koymada duyarlılığı %69,7, özgüllüğü %62,2 ve PKD'si %62,2 saptanmıştır (50). Ciddi bakteriyel enfeksiyonun şiddetinin ön görülmesinde seri CRP ölçümlerini ile ilgili yapılan bir çalışmada 19'u immün yetmezlikli olan 72 septisemik çocuk olguda günlük seri CRP değerleri ölçülmüş, ciddi hastalığı olan olguların başlangıçta, bir gün sonra ve devam eden takipte yüksek değerlere sahip olduğu aksine bir gün sonraki CRP ölçümleri düşük değerlerde olan olguların sorunsuz iyileştiği gösterilmiş ve aynı çalışmada CRP değerlerinin hastanın immün durumundan etkilenmediği de belirtilmiştir (51).

Biyolojik belirteçlerin febril nötropenisi olan çocuk hastalarda kötü prognoz tahmini ile ilgili yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde CRP'nin dökünmente enfeksiyonu olan hastalardaki diagnostik değeri için 50 mg/dL kesme noktası, %65 duyarlılık ve %73 özgüllük değerlerine sahip olduğu ortaya konulmuştur (52).

2.3.3. Soluble Urokinase Plasminogen Activator (suPAR)

suPAR, glikozil-fosfatidilinositol (GPI) bağlı bir membran proteini olan urokinaz plazminojen reseptör aktivatörünün (uPAR) suda çözülebilir halidir. uPAR üç alt kısımdan oluşur. Monositler, aktive T-lenfositler, makrofajlar gibi immünolojik olarak aktif olan bir çok hücre ve bunun yanı sıra endotel hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, megakaryositler ve bazı tümör hücreleri uPAR'a sahiptir (53).

suPAR; çözülebilir uPAR; membrana bağlı bulunan uPAR'ın membrandan ayrılması sonucunda oluşur. suPAR; plazma, idrar, serum ve BOS'ta immün sistemin aktivasyon derecesine bağlı olarak farklı düzeylerde mevcuttur (54).

Artmış immün sistem aktivasyonu artmış suPAR seviyelerine neden olmaktadır. Bu artış paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH), HIV-1 enfeksiyonları, sıtma, pnömokokal pnömoni, bakteriyemi, sepsis, bakteriyel ve viral santral sinir sistemi enfeksiyonları, aktif tüberküloz gibi hastalıklarda gösterilmiş ve dökümente edilmiştir (55).

Yüksek kan suPAR seviyeleri hem hastalarda hem de sağlıklı bireylerde yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuş ancak bu konu ile biyokimyasal ve moleküler temeller net olarak açıklığa kavuşmamıştır (56). Bu konu ilgili yapılacak olan çalışmalar enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda moleküler mekanizmaların ortaya konulması ve yaklaşım açısından önemli olacaktır.

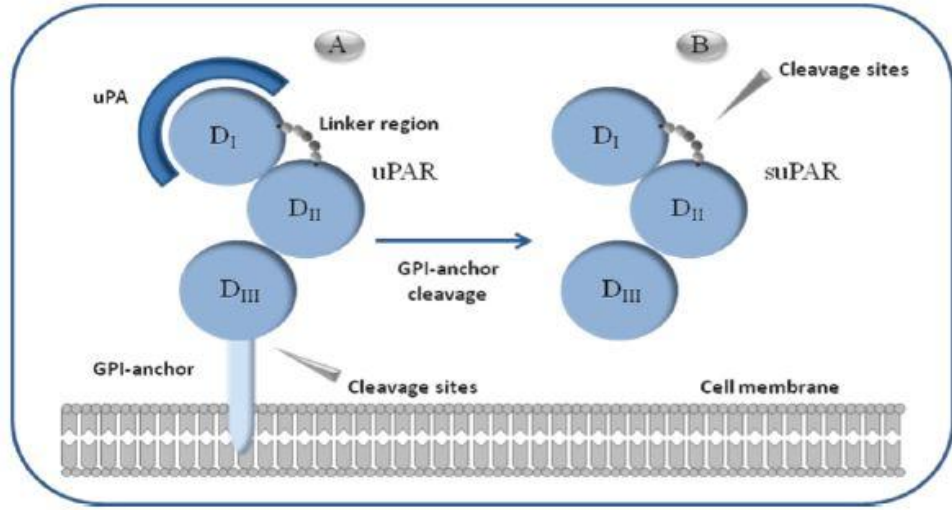
2.3.3.1. suPAR'ın keşfi

suPAR'ın biyolojik fonksiyonu 1991'den bu yana Ploug ve ark. tarafından yoğun çalışılmaya başlanmış o dönemde kanser hücrelerinin gelişiminde suPAR'ın proteoliz, hücre migrasyonu, proliferasyonu sağlayıcı etkilerinin rol oynadığı düşünülerek anti-uPA ajanlar geliştirilmesi üzerinde çalışılmıştır. 1992'de yine Ploug ve ark. suPAR'ın PNH ile ilişkisi üzerine çalışılmış ve uPAR aracılı proteoliz aktivitesine bağlı olarak yüksek kan suPAR seviyeleri tespit edilmiştir (57).

Erken dönemde yapılan bu çalışmalar doğrultusunda hem membran bağımlı uPA/uPAR kompleksi hem de suPAR üzerine çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. Bu çok sayıda çalışmalar sonucunda suPAR'ın plazminojen aktivasyon yolağı, inflamasyon, hücre adezyonu, migrasyon, proliferasyon gibi sayısız fizyolojik yolda değişik ölçülerde rol oynadığı görülmüştür (56).

2.3.3.2. suPAR'ın Lokalizasyon

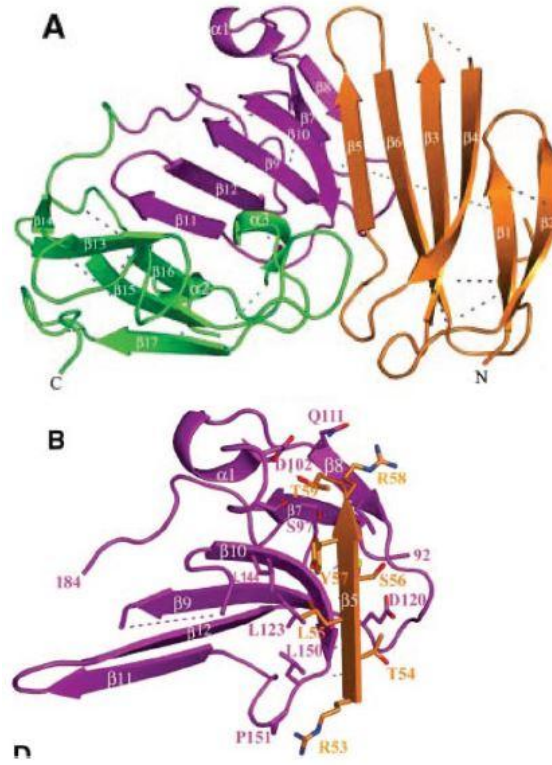
suPAR, glikozil-fosfatidilinositol (GPI) bağı bir membran proteini olan urokinaz plazminojen reseptör aktivatörünün (uPAR) suda çözülebilir halidir (Şekil 1.A). GPI bağı proteine bir fosfodiester bağı ile bağı olan bir lipid parça ve bir karbonhidrat parçadan oluşmaktadır (58). Şekil 1.B’de de görüldüğü gibi suPAR, hücre membranına bağı olduğu alt kısmından (D_{III}) ayrılır. Membrana bağı hali ile, uPA, monositler, aktive T-lenfositler, makrofajlar gibi immünolojik olarak aktif olan bir çok hücre ve bunun yanı sıra endotel hücreleri, keratinositler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, megakaryositler ve bazı tümör hücrelerinde bulunur. suPAR ise plazma, idrar, BOS’ta bulunur.



Şekil 1. Membrana bağı ve çözülebilir urokinaz reseptörün şematik görünümü (53).

Sağlıklı bireylerde kan ve idrar suPAR seviyeleri değişken değildir. İdrar suPAR seviyesi idrar kreatinin değeri ile düzeltilerek ölçülür ve plazma suPAR düzeyleri ile pozitif ve güçlü korelasyon gösterir. Sirkadyan ritim ve suPAR seviyeleri arasındaki ilişkiye 20’şer dakikalık aralıklarla 24 saatlik ölçüm yapılarak bakılmış ve plazma suPAR seviyelerinde değişiklik izlenmemiştir. suPAR seviyeleri yaş ile güçlü bir pozitif korelasyon göstermiştir (59). Kadınlarda erkekler ile karşılaştırıldığında hafifçe yüksek konsantrasyonlar bulunmuştur (60).

2.3.3.3. suPAR’ın genetik kökeni



Şekil 3. İnsan suPAR'ının yapısı (53).

D1 yapısı; altı β zincirinden oluşmaktadır. Büyük oranda korunmuş olan $\beta 5$ zinciri D1 – D11 ilişkisi açısından önemli role sahiptir. D11 altı β zinciri ve kısa bir α heliksinden oluşur. D11 ise beş β zinciri ve iki α heliksi içermektedir. D11 alt biriminin $\beta 11$ ve $\beta 12$ kısımları D11 ile D11 arasında geniş bir arayüz oluşturur ve birleşimleri için gereklidir. D1 ve D11-111'ü bağlayan bölge proteaza hassastır bu nedenle suPAR'ın moleküler regülasyonunda önemli role sahiptir (65).

Hücre Migrasyonu ve Adhezyonunda uPAR/uPA ve suPAR

Kan bariyerinden doku içerisine hücrelerin migrasyonu inflamasyon, enfeksiyona karşı immun yanıt, kanser invazyonu ve hasarlanma sonları dokuların yeniden yapılanmasında önemlidir. Migrasyon, adhezyon ve kemotaksise sıkı sıkıya bağlıdır. uPAR/uPA sistemi bu mekanizmalarda doğrudan rol almaktadır (66).

Vitronektin damarlarda, lenfatik dokuların stromasında, lenf nodlarında bir çok organın gevşek bağ dokusunda bulunan bir ekstrasellüler plazma proteindir. Vitronektinin romatoid artrit, anjiyogenez ve bir çok tümörde artmış olduğu izlenmiştir (67). Waltz ve Chapman 1994'te ilk kez vitronektinin, sitokinlerin uyardığı myeloid hücrelerin uPA bağımlı adhezyonunda rol oynadığını göstermiş daha sonra yaptıkları bir çalışmada ise vitronektinin matriks benzeri formu için uPAR'ın yüksek afiniteli bir reseptör olduğunu ve eş zamanlı uPA reseptör bağlanması ile düzenlendiğini ortaya koymuşlardır. Son veriler doğrultusunda görülmüştür ki; uPAR'ın hücre adhezyonu ve migrasyonundaki biyolojik aktivitesi uPAR ve vitronektin arasında doğrudan bir etkileşim gerektirmektedir (68).

2.3.3.5. suPAR'ın Klinik Kullanımı

suPAR seviyelerinin kişinin immün aktivasyonunu yansıttığı düşünülmektedir. Viral, bakteriyel, paraziter enfeksiyonları olan; bunun yanı sıra kanser veya otoimmün hastalığı olan hastalarda artmış suPAR seviyeleri bunu doğrular niteliktedir. Tüm bu durumlarda yüksek konsantrasyonda suPAR kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (69). Önceleri uPAR hastalık spesifik olarak düşünülmüş, kanser hücrelerinde ekstrasellüler proteolizis sonucu artmış suPAR seviyeleri bulunmuş ve kanserin şiddeti ve istenmeyen klinik sonuç ile ilişkilendirilmiştir. uPA ve uPAR antagonistlerinin tümör büyümesi, invazyonu ve metastazının engelleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (70). Bu konuda pre-klinik ve erken klinik araştırmalar devam etmektedir.

Sidenius ve ark. yapmış olduğu çalışmada HIV-1 ile enfekte hastalarda suPAR seviyeleri CD4 sayısı ve viral yük kadar güçlü ancak onlardan farklı bir prognostik belirteç olarak bulunmuştur. Daha sonraları tablo daha da genişleterek suPAR'ın belirli bir hastalığa spesifik olmaksızın, sistemik inflamasyon ve immün aktivasyonu yansıttığı gösterilmiştir. İmmün aktivasyon/inflamasyon hipotezi üzerinde anlaşmaya varılmış tüberküloz (71) malarya (72) gibi bir çok hastalıkta kötü pronoz ile ilişkili bulunmuştur.

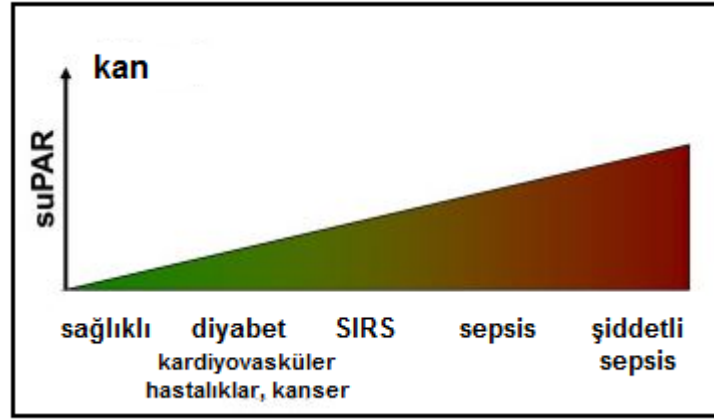
Son dönemlerde, suPAR, yoğun bakımda standart bir değerlendirme aracı olarak gösterilmiştir (73). Bu hem ekonomik açıdan hem de toplum kaynaklı enfeksiyonlarda

özellikle SIRS varlığında hasta sağkalımı düşüncesi açısından hastanın durumunun değerlendirilmesinde önem taşımaktadır.

2.3.3.6. suPAR ve SIRS/Sepsis

SIRS hastaları acil servislerde değerlendirilen hastaların önemli bir grubunu oluşturmaktadır. Yüksek risk taşıyan hastaların kesin ve zamanında belirlenmesi hem hastaların daha iyi yönetimi hem de sağlık giderlerinin daha uygun kullanılması açısından önemlidir.

Yüksek riskli olarak belirlenmiş hastaların standart müdahale gerektiren hastalardan ayrılması ve erken agresif tedavinin başlanması açısından hasta triajı çok önemlidir. Yapılan bir çok çalışmada suPAR'ın kritik hasta belirlenmesinde etkili bir triaj aracı olduğu gösterilmiştir (74). Sistemik suPAR seviyeleri; ağır hastalığı olan hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış bulunmuştur (75). Ancak farklı çalışmalarda da klinikte sıklıkla kullanılan CRP ve PCT gibi biyolojik belirteçlerle karşılaştırıldığında, suPAR'ın enfeksiyonu olan hastalarda tanı koyma evresinde anlamlı bir katkısı olmadığı ortaya konmuştur (29). Prognostik açıdan değerlendirildiğinde ise suPAR'ın sistemik seviyeleri; şiddetli hastalığı olan ve fatal sonuçlanan olgularda şiddetli hastalığı olan hayatta kalan olgulara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (76). Tüm bu çalışmalar erişkin hastalarda yapılmış olup sepsis tanılı pediatrik hastalarda suPAR'ın klinik kullanımı ile ilgili yapılmış olan çalışma bulunmamaktadır.



Şekil 4. Kan suPAR düzeyinin farklı klinik durumlardaki düzeylerinin şematik gösterimi. Sırası ile sağıklı, diyabet / kardiyovasküler hastalıklar / kanser, SIRS, sepsis ve ağır sepsisi olan hastalarda yükselen kan suPAR düzeyleri tasvir edilmiştir (77).

2.3.3.7. suPAR ve Febril Nötropeni

Febril nötropeni tanılı çocuk hastalarda suPAR ölçümü ile ilgili literatürde yapılmış olan çalışma bulunmamaktadır. Erişkin hematolojik malignitesi olan febril nötropenili hastalarda serum suPAR düzeylerinin tanı, takipteki önemi ile ilgili literatürde bir adet çalışma mevcuttur. Bu çalışmada ise suPAR'ın hastalarda febril nötropeni gelişimini ön görme, tedavi takibi ve kötü prognoz tahmini açısından faydalı olduğuna değinilmiştir (78).

Özetle, suPAR ve suPAR kısımları immün sistemin aktivasyon durumunu yansıtmaktadır ve bir çok immün regülasyon mekanizmasında rol almaktadır. Farklı hastalıklarda suPAR düzeylerinin prognostik değeri suPAR'ı umut vadeden bir inflamasyon belirteç kılmaktadır. Çocuk hasta grubunda SIRS, sepsis, febril nötropenide suPAR'ın klinik kullanımı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır ve bu alanda yapılacak olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 20.12.2013 tarihinde 130252282 sayı numarası ile Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı almıştır. Çalışma bütçesi Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Komisyonu (BAPKO) tarafından karşılanmıştır.

Bu çalışmada iki çalışma grubu ve bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Febril nötropeni grubuna 29, SIRS/Sepsis grubuna 27, kontrol grubuna 27 kontrol olmak üzere toplamda 83 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Aralık 2013 – Aralık 2014 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde SIRS ve febril nötropeni tanıları ile takip edilen ve 1 ay-18 yaş arasında bulunan hastalar ile aynı hastanenin Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran herhangi bir immün supresif ya da steroid tedavisi almayan, aktif infeksiyon bulgusu bulunmayan 1 ay-18 yaş arası kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.1. SIRS/Sepsis Grubu

SIRS tanısı ile takip edilen hastalarda aşağıda sayılan 4 kriterden 2 tanesi mevcut olmakla birlikte; bunlardan biri anormal ateş veya lökosit sayısı olmuştur. Kriterler;

- 1) Vücut sıcaklığının 36 dereceden düşük veya 38.5 dereceden yüksek olması
- 2) Taşikardi; Dış bir uyaran, uzun süreli ilaç kullanımı veya ağrılı uyaran olmaksızın, ortalama kalp hızının yaşa uygun değerin >2 SD (standart sapma) üzerinde olması veya başka bir sebeple açıklanamayan 0.5-4 saatlik süreden uzun süren inatçı kalp hızı artışı veya 1 yaşından küçük çocuklar için: Bradikardi; Tanımı: Dış vagal bir uyaran, beta-bloker kullanımı veya doğumsal kalp hastalığı olmaksızın ortalama kalp hızının yaşa uyan 10'uncu persentilin altında olması; veya 0.5 saatlik süreden uzun süren başka şekilde açıklanamayan inatçı kalp hızı azalması

3)Ortalama solunum sayısının normal yaşa uygun değerin >2 SD (standart sapma) üzerinde olması veya anestezi almaksızın veya altta yatan nöromuskuler hastalık almaksızın akut mekanik ventilasyon ihtiyacı

4)Lökosit sayısının yaşa göre yüksek veya düşük olması (kemoterapi sebepli lökopeniye sekonder olmayan) veya %10'dan fazla immatür nötrofil mevcudiyeti.

3.1.2. Febril Nötropeni Grubu

Febril Nötropeni tanısı konmuş hastalar; kanser sebebi ile tedavi alan, tek bir ölçümde koltuk altı ateş 38.3 veya 1 saatin üzerinde ≥ 38 C seyreden ateş ile birlikte nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ olan hastalar olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.3. Kontrol Grubu

Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran herhangi bir immun supresif ya da steroid tedavisi almayan, aktif infeksiyon bulgusu bulunmayan 1 ay- 18 yaş arası kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmadan çıkarılma kriterleri

1 ay altı ve 18 yaş üzerinde olan hastalar ve kontrol grubunda var olup immun supresif, steroid tedavisi alan veya aktif infeksiyon geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm hastaların yasal velilerine aydınlatılmış onamlar verilip imzalatılarak onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Örneklerin Toplanması

İki çalışma grubundaki hastalardan ilk örnekler klinik tanının ilk 24 saati içerisinde toplanmıştır. İkinci örnekler ise yatışın 4-7. günler arasında alınmıştır. Kontrol grubundan ikinci örnek alınmamıştır. Kan örneklerinin alınması için hastalara ek bir girişimde bulunulmamış, örnekler takipleri için gerekli olan diğer kan örneklerinin alımı esnasında elde edilmiştir. Alınan örnekler oda sıcaklığında 5000 devirde 5 dakika süresince santrifüj edildikten sonra serum ayrılarak analiz zamanına kadar -70°C 'de muhafaza edilmiştir.

3.4. CRP, PCT ve suPAR Ölçümleri

Tüm ölçümler Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılmıştır.

3.4.1. suPAR düzeyinin belirlenmesi

Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor serum düzeyleri “Enzim Linked Immuno-Sorbent Assay” (ELISA) ile ticari kit kullanılarak çalışıldı (suPAR, Virogates, Denmark). Üretici firma tarafından verilen bilgiye göre 2.3, 2.4, 3.7, 5.4 ve 7.2 ng/mL düzeyindeki konsantrasyonlar için çalışma içi değişkenlik katsayısı sırasıyla %3.5, 4.7, 1.3, 2.1 ve 1.7 olarak verilmiştir. Çalışmalar arası değişkenlik katsayısı yine aynı konsantrasyonlar için sırasıyla %5.1, 3.5, 2.3, 2.2 ve 1.7 olarak verilmiştir. Tespit edilebilen en düşük suPAR düzeyi 0.1 ng/mL olarak bildirilmiştir (*suPARnostic ticari kitindeki bilgiler referans alınmıştır*).

3.4.2. CRP düzeyinin belirlenmesi

C-reaktif Protein serum düzeyleri Particle-Enhanced immunonephelometry yöntemi ile BN II ve BN Prospec System ticari kiti kullanılarak çalışıldı (hsCRP, Siemens, Germany). Üretici firma tarafından verilen bilgiye göre 14.0, 55.7, 0.69, 5.95, 9.23, 179

mg/L düzeyindeki konsantrasyonlar için çalışma içi değişkenlik katsayısı sırasıyla %2.7, 2.1, 2.3, 4.6, 2.6, 2.1 olarak verilmiştir. Çalışmalar arası değişkenlik katsayısı yine aynı konsantrasyonlar için sırasıyla %2.0, 2.1, 2.3, 4.0, 1.3, 1.1 olarak verilmiştir. Tespit edilebilen en düşük CRP düzeyi 0,175 mg/L olarak bildirilmiştir (*Siemens Cardiophase CRP ticari kitindeki bilgiler referans alınmıştır*).

3.4.3. Procalcitonin (PCT)

Procalcitonin serum düzeyleri “The Finecare PCT Rapid Quantitative Test Finecare FIA Meter - Fluorescence Immunoassay” ticari kiti kullanılarak çalışıldı (PCT, Finecare, China). Üretici firma tarafından verilen bilgiye göre 5.0 ng/mL düzeyindeki konsantrasyon içeren 10 örnek için çalışma içi değişkenlik katsayısı $\leq$ %15 olarak verilmiştir. Çalışmalar arası değişkenlik katsayısı yine aynı konsantrasyon için yine $\leq$ %15 olarak verilmiştir. Tespit edilebilen en düşük PCT düzeyi 0.1 ng/mL olarak bildirilmiştir. 0.5, 2.0, 5.0, 10.0, 50.0, 100 ng/mL düzeydeki konsantrasyonlar için 3 kez seri ölçümler yapılmıştır bu ölçümler sonucu korelasyon sabiti ($R \geq 0,990$) olarak belirlenmiştir. Finecare PCT Rapid Quantitative Test ve VIDAS® BRAHMS PCT; 201 klinik örnekte çalışılmış, karşılaştırılmış ve korelasyon sabiti (R) 0,997 olarak bulunmuştur (*The Finecare PCT Rapid Quantitative Test ticari kitindeki bilgiler referans alınmıştır*).

3.5. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Oneway Anova Test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların

karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact Test ve Yates Continuity Correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı. Febril nötropeni ve SIRS/Sepsis gruplarında suPAR, CRP ve PCT değişkenlerinin ROC Curve analizi ile AuROC alanları saptandı ve karşılaştırıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

3.5.1. ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Yöntemi ile Tanı Testlerinin Performanslarının Değerlendirilmesi

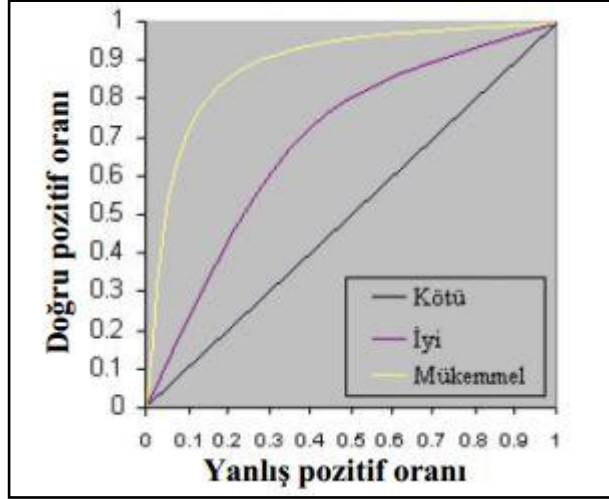
Klinik çalışmalarda, çeşitli teşhis yöntemlerinden ve laboratuvar testlerinin sonuçlarından yararlanılarak hasta ve sağlıklı bireylerin ayrımının yapılması amaçlanır. Bu durumda bir testin, hasta bireyleri sağlıklılardan ne kadar doğrulukla ayırt edebildiğinin bilinmesi çok önemlidir. Tıbbi karar verme sürecinde, testin ayırt ediciliğini belirlemek amacıyla kullanılan yöntemlerden biri de ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) eğrisi yöntemidir (79).

ROC eğrisi, tanı testinin kendi doğruluğunu tanımlaması ve testler arasında güvenilir bir karşılaştırma yapmaya olanak sağlaması açısından sıklıkla kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda sürekli sayıların kullanıldığı ölçümlerde olguları ayırma (hasta/sağlam), çözümlemeyi karmaşık hale getirir ve hata olasılığını yükseltir. ROC analizi çeşitli klinik durumlarda optimum eşik değerini ve yapısında var olan değerlendirme dışı bırakılacak olan değerleri (duyarlılık ve özgüllük arasında yer alan) belirler. ROC eğrisinin grafiksel yaklaşımı ölçümlerin duyarlılığı ve özgüllüğü arasındaki ilişkileri kavramayı kolay kılar (79).

ROC eğrisi, tanı koymak amacıyla kullanılan bir değişkenin değişim genişliği içinde aldığı tüm değerlerin sırasıyla kesim noktası kabul edilmesiyle hesaplanacak duyarlılık değerlerinin, testin yanlış pozitif oranına (1 - özgüllük) karşı noktalanması ile elde edilir. ROC eğrisinin oluşturulacağı koordinat sisteminde, Y ekseninde tanı testinin gerçek pozitif değeri (duyarlılık), X ekseninde ise yanlış pozitif değeri (1-özgüllük) yer

alır. Her kesim noktasındaki doğru pozitif ve yanlış pozitive karşılık gelen noktalar birleştirilerek ROC eğrisi çizilir (79).

İdeal ve kötü performans gösteren testlere ilişkin ROC eğrileri Şekil 5.'te verilmiştir.



Şekil 5.İdeal ve kötü performans gösteren testlere ilişkin ROC eğrileri

ROC eğrisi altında kalan alanın yorumlanması

ROC eğrisinin altında kalan alan, testin hastalar ile hasta olmayan bireyleri ayırmadaki doğruluk oranını belirler. ROC eğrisinin altında kalan alanın büyüklüğü üzerinde çalışılan tanı testinin ayırma yeteneğinin istatistiksel olarak önemini gösterir. Üzerinde çalışılan tanı testinin hiç ayırma yeteneği olmadığı durumda ROC eğrisi altındaki alanın beklenen değeri 0.50'dir. Mükemmel bir test ise sıfır yanlış pozitif ve sıfır yanlış negatif ile alanın değeri 1.00 olacaktır. Test, bu iki değer arasında bir alana sahip olmalıdır. Eğri altındaki alanların yorumlanmasında aşağıda verilen derecelendirmeler kullanılabilir (79).

- .90-1.00 = mükemmel
- .80-.90 = iyi
- .70-.80 = orta
- .60-.70 = zayıf
- .50-.60 = başarısız

4. BULGULAR

Çalışma Aralık 2013 – Aralık 2014 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında toplam 83 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 2 ay ile 18 yaş arasında değişmekte olup ortalaması $8,212 \pm 5,53$ 'dür. Olguların %51,8 (43) kız; %48,2 (40) erkektir. Tablo 2.'de olguların tanımlayıcı özellikleri sunulmuştur.

Tablo 2: Tanımlayıcı özelliklere göre grupların dağılımı

	Febril Nötropeni (n=29)	SIRS/Sepsis (n=27)	Kontrol (n=27)	P
Yaş (yıl); Ort^a±SD[^]	8,36±5,66	4,71±4,90	11,57±3,66	^a 0,001**
Cinsiyet; Kadın	14 (48,3)	14 (51,9)	14 (55,6)	^b 0,862
sayı (%) Erkek	15 (51,7)	13 (48,1)	12 (44,4)	
Mortalite; sayı (%)	3 (%10,3)	4 (%14,8)	0	^c 0,148
^a Oneway Anova test	^b Pearson korelasyon analizi		*SD: Standart Sapma	
^c Fisher Freeman Halton test	**p<0,01		[^] Ort: Ortalama	

Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde; Febril nötropeni görülen olguların yaş ortalaması SIRS/sepsis saptananlardan anlamlı düzeyde yüksek (p<0,05); kontrol grubundan ise anlamlı düzeyde düşüktür (p<0,05). SIRS/Sepsis olguların yaşları ise kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşüktür (p<0,01).

Gruplara göre cinsiyet dağılımları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Gruplara göre mortalite görülme oranları arasında da, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Febril nötropeni görülenlerde %10,3 ve SIRS/sepsis saptananlarda ise %14,8 oranında mortalite saptanmıştır.

Tablo 3.'te çalışma gruplarında ilk örneklerde suPAR, PCT ve CRP sonuçlarının karşılaştırılması karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo 3. Grupların suPAR, CRP ve PCT sonuçlarının karşılaştırılması

		¹ Febril Nötropeni (n=29)	² SIRS/Sepsis (n=27)	³ Kontrol (n=27)	^a p	^b Post Hoc
suPAR	Min-Mak	0,93-9,42	2,7-57,46	1,08-5,13	0,001**	1<2**
(ng/mL)	(median)	(2,08)	(10,06)	(2,22)		2>3**
ilk örnek	Ort^u±SD[^]	2,67± 1,95	12,12±11,19	2,37±0,79		
PCT	Min-Mak	0,23-14,46	0,16-100	0,10-0,64	0,001**	1<2*
(ng/mL)	(median)	(0,66)	(4,10)	(0,17)		1>3**
ilk örnek	Ort^u±SD[^]	1,83±3,00	12,70±21,88	0,20±0,11		2>3**
CRP	Min-Mak	0,52-210	4-331	0,17-25,9	0,001**	1>3**
(mg/L)	(median)	(90,10)	(91,20)	(0,27)		2>3**
ilk örnek	Ort^u±SD[^]	97,08±61,46	101,16±95,64	2,51±6,16		

^a Kruskal Wallis test

^b Mann Whitney U test

Ort^u: ortalama

*p<0,05

**p<0,01

SD[^]: Standart

sapma

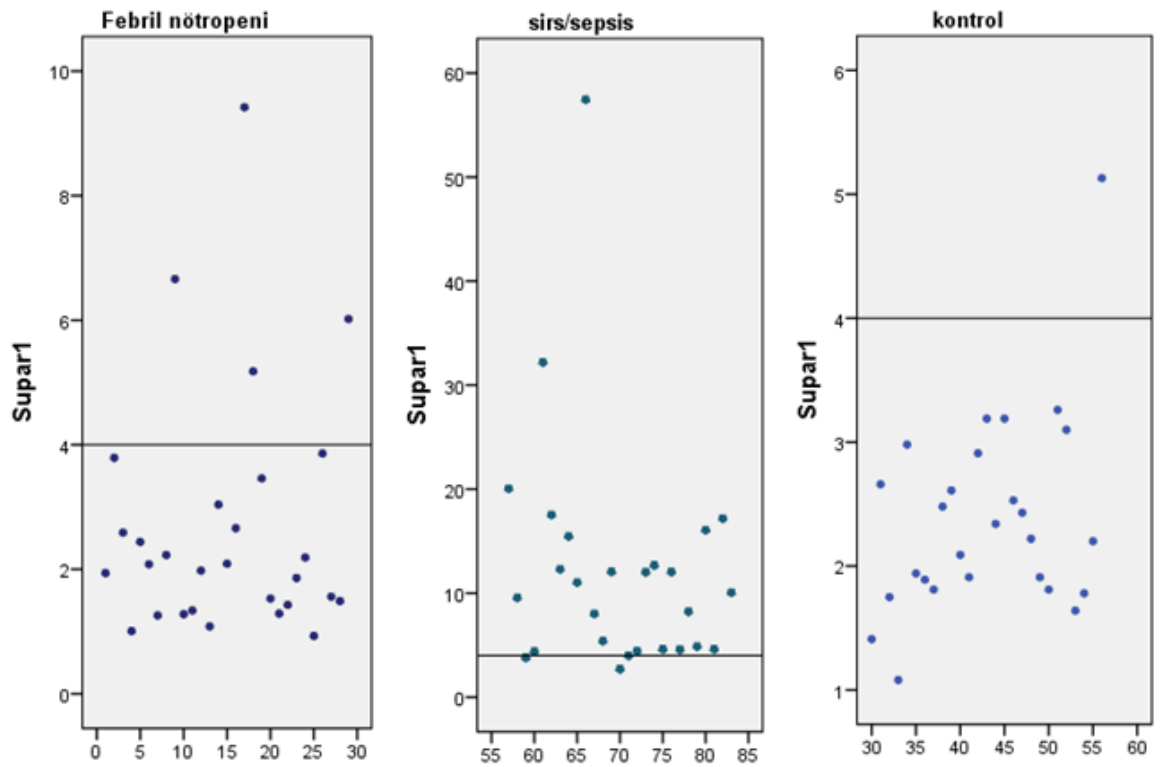
Grupların **ilk örnek suPAR** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde; Febril nötropeni görülen olguların suPAR ortalaması SIRS/sepsis saptananlardan anlamlı düzeyde düşüktür (p<0,01). SIRS/Sepsis olguların suPAR ortalamaları ise kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p<0,01). Febril nötropeni ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktur (p=0,512; p>0,05).

Grupların **ilk örnek PCT** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde; Febril nötropeni görülen olguların PCT ortalaması SIRS/sepsis saptananlardan anlamlı düzeyde düşüktür (p<0,05); kontrol grubundan ise anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,01).

Sırs/Sepsis olguların PCT ortalamaları ise kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

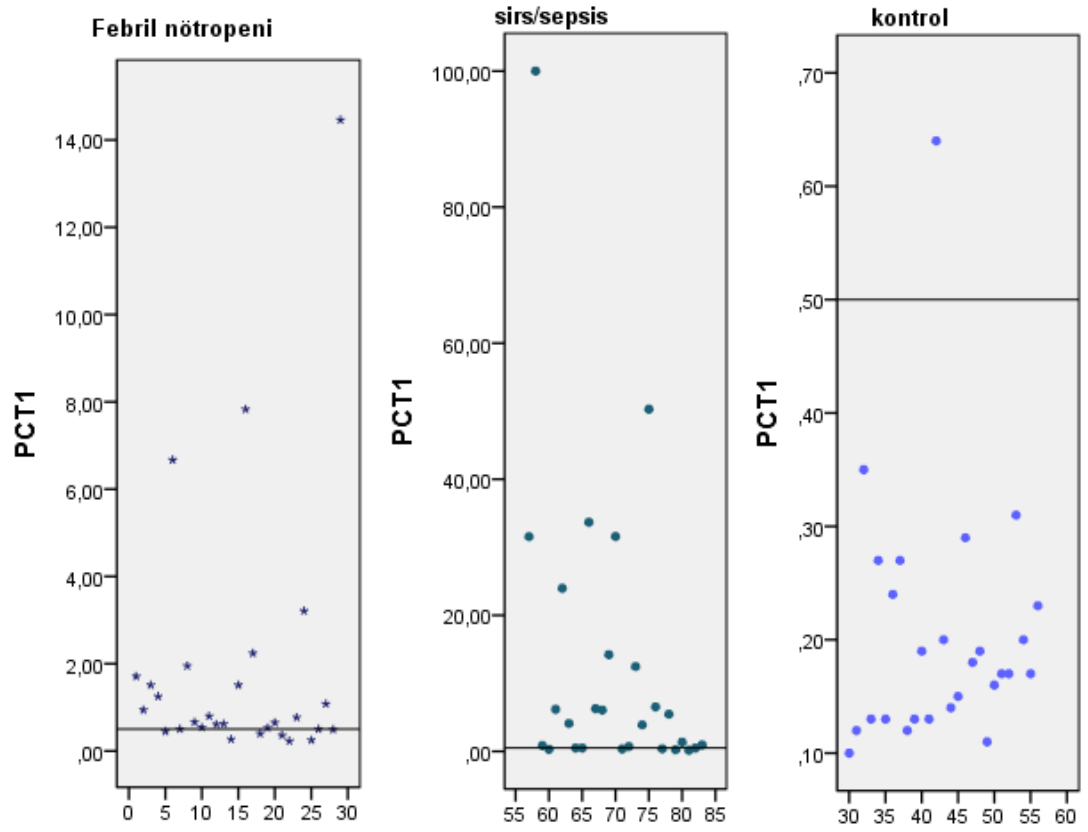
Grupların **ilk örnek CRP** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde; kontrol grubu olguların CRP ortalaması, Febril nötropeni görülen ve SIRS/sepsis saptananlardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,01$). Febril nötropeni ve SIRS/Sepsis olguların CRP ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Şekil 6.'da erişkin için tanımlanan suPAR kesme noktası (4 ng/mL) değeri kullanılarak serum düzeylerinin çalışma gruplarındaki dağılımı gösterilmiştir.



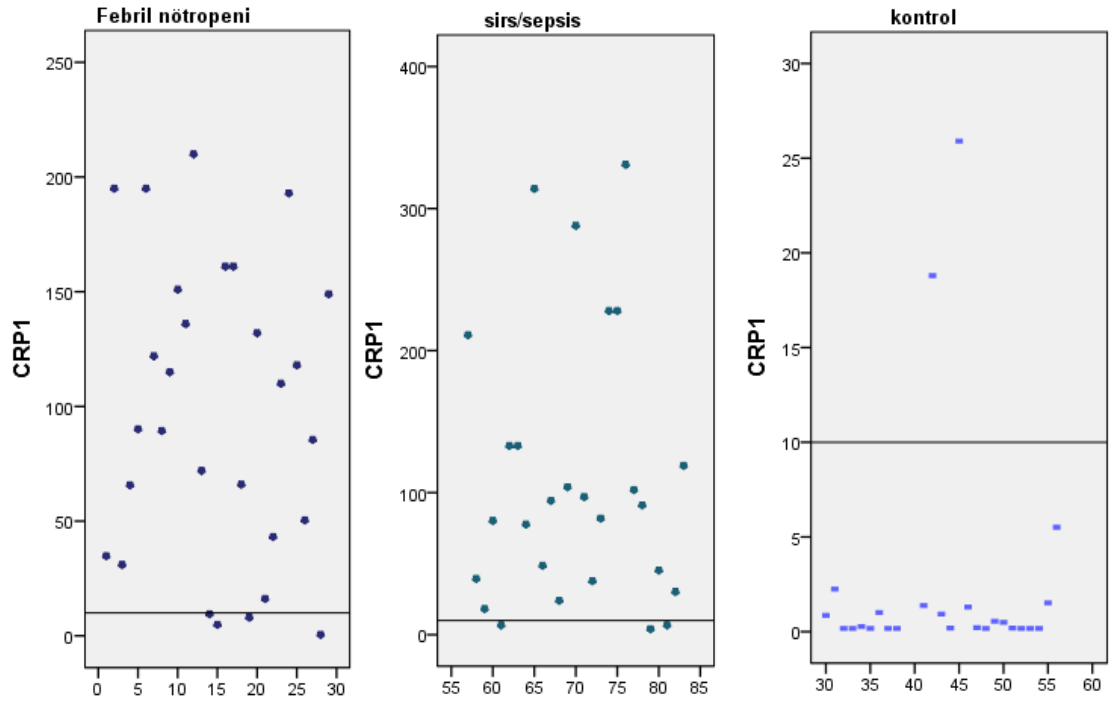
Şekil 6: Grupların ilk SuPAR örneklerin dağılımları

Şekil 7.'de erişkin için tanımlanan PCT kesme noktası değeri (0,5 ng/mL) kullanılarak serum düzeylerinin çalışma gruplarındaki dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 7: Grupların ilk PCT örneklerinin dağılımları

Şekil 8.'de erişkin için tanımlanan CRP kesme noktası değeri (10 mg/L) kullanılarak serum düzeylerinin çalışma gruplarındaki dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 8. Grupların ilk CRP örneklerinin dağılımları

Tablo 4'te hasta gruplarının klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

Tablo 4. Çalışma grubu olguların klinik özelliklerinin değerlendirmeleri

		Febril Nötropeni (n=29)	SIRS/Sepsis (n=27)	P
Ateş ';	Ort±SD	38,52±0,32	38,95±0,40	^a 0,001**
Lokosit sayısı	Min-Mak	100-6200	6100-34500	^{aa} 0,001**
	(median)	(6000)	(18900)	
	Ort±SD^	934,5 ±1288,2	20270,4±7006,6	
ANC	Min-Mak	0-500	400-26500 (13800)	^{aa} 0,001**
	(median)	(0)		
	Ort±SD^	86,21±124,56	14400±6164,8	
Ateş Tekrarı; n(%)		11 (37,9)	10 (37,0)	^b 0,945
Antifungal Tx başlatacak spot ateş; n(%)		6 (20,7)	6 (22,2)	^c 1,000
Takipne; n(%)		7 (24,1)	19 (70,4)	^c 0,001**
Taşikardi; n(%)		8 (27,6)	21 (77,8)	^c 0,001**
Antifungal; n(%)		6 (20,7)	6 (22,2)	^c 1,000
Antiviral; n(%)		3 (10,3)	4 (14,9)	^d 0,700

Üreme; n(%)	11 (37,9)	17 (63,0)	^a 0,061
Kan kültürü; n(%)	8 (27,6)	6 (22,0)	^c 0,877
İdrar kültürü; n(%)	1 (3,6)	3 (11,1)	^d 0,352
BOS kültürü; n(%)	0	4 (14,8)	^d 0,048*
ETA kültürü; n(%)	0	8 (29,6)	^d 0,002**
Dışkı kültürü; n(%)	2 (6,9)	1 (3,7)	^d 1,000

^a Student t test ^{aa}Mann Whitney U tes ^bPearson korelasyon analizi Ort^u: Ortalama
^cYates Continuity Correction ^dFisher Exact test *p<0,05 **p<0,01 SD^Δ: Standart Sapma

SIRS/Sepsis grubu olguların ateş ölçümleri febril nötropeni grubundan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (p<0,01). Lokosit sayısı ve ANC düzeyleri de SIRS/Sepsis olgularında, febril nötropeni grubundan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (p<0,01). Ateş tekrarı ve antifungal Tx başlatacak spot ateş oranları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Takipne ve taşikardi oranı ise SIRS/Sepsis grubuna istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır (p<0,01). Antifungal ve antiviral kullanım oranları gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Üreme oranı gruplara göre anlamlı farklılık göstermemekle beraber (p>0,05); SIRS/Sepsis grubuna saptanan yükseklik dikkat çekici düzeydedir. Kan, idrar ve dışkı kültüründe gruplara göre üreme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmazken (p>0,05); BOS kültüründe üreme (p<0,05) ve ETA kültüründe üreme (p<0,01) SIRS/sepsis grubunda anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır.

Tablo 5.'te çalışma gruplarında birinci ve ikinci örnek serum suPAR düzeylerinin karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo 5. Grupların birinci ve ikinci örnek serum suPAR düzeylerinin karşılaştırılması

		¹ Febril Nötropeni (n=29)	² SIRS/Sepsis (n=27)	^a p
suPAR (ng/mL)	Min-Mak (median)	0.93-9.42 (2.08)	2.7-57.46 (10.06)	0.001**
İlk örnek	Ort^u±SD[^]	2.67±1.95	12.12±11.19	
suPAR (ng/mL)	Min-Mak (median)	1.31-9.81 (2.36)	1.78-23.86 (6.07)	0.001**
İkinci örnek	Ort^u±SD[^]	3.01±1.94	7.91±5.58	
^bp		0.053	0.001**	
Fark; <i>(birinci –ikinci örnek farkı)</i>	Min-Mak (median)	-1.72-3.15 (0.27)	-33.60-1.77 (-2.21)	0.001**
	Ort^u±SD[^]	0.33±0.92	-4.21±6.65	
^a Mann Whitney U test		^b Wilcoxon Signed Rank test		SD [^] : Standart sapma
*p<0,05		**p<0,01		Ort ^u : Ortalama

Grupların ilk ve ikinci örneklerden elde edilen suPAR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01). Febril nötropeni görülen olguların suPAR ortalaması SIRS/sepsis saptananlardan anlamlı düzeyde düşüktür (p<0,01).

Febril Nötropeni grubunda; ilk örnek ile ikinci örnek arasında saptanan ortalama 0,33 ng/mL’lik fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). **SIRS/Sepsis grubunda ise;** ilk örnek ile ikinci örnek arasında saptanan ortalama -4,21 ng/mL’lik düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01).

Birinci örnek ile ikinci örnek farkları arasında da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmış (p<0,01); SIRS/Sepsis grubunda anlamlı düzeyde yüksek fark bulunmuştur.

Tablo 6.’da çalışma gruplarında birinci ve ikinci örnek serum CRP düzeylerinin karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo 6. Grupların birinci ve ikinci örnek serum CRP düzeylerinin karşılaştırılması

		¹ Febril Nötropeni (n=29)	² SIRS/Sepsis (n=27)	^a p
CRP	Min-Mak	0.52-210 (90.10)	4-331 (91.20)	0.980
(mg/L)	(median)			
İlk örnek	Ort[±]SD[^]	97.08±61.46	101.16±95.64	
CRP	Min-Mak	1.85-234 (44)	2.19-119 (13.6)	0.030*
(mg/L)	(median)			
İkinci örnek	Ort[±]SD[^]	72.53±69.91	31.59±32.67	
^bp		0.028*	0.001**	
Fark;	Min-Mak	-142.6-107.1 (35.8)	-21.6-266 (71.7)	0.025*
<i>(birinci –ikinci örnek farkı)</i>	(median)			
	Ort[±]SD[^]	24.54±61.24	78.56±79.79	
^a Mann Whitney U test		^b Wilcoxon Signed Rank test		Ort [±] : Ortalama
*p<0,05		**p<0,01		SD [^] : Standart sapma

Gruplarda ilk örneklerden elde edilen CRP ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p>0,05); ikinci örnekten elde edilen CRP ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01). Febril nötropeni görülen olguların CRP ortalaması SIRS/sepsis saptananlardan anlamlı düzeyde yüksektir (p<0,01).

Febril Nötropeni grubunda; ilk örnek ile ikinci örnek arasında saptanan ortalama 24,54 mg/L düşüş yönündeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). **SIRS/Sepsis grubunda da;** ilk örnek ile ikinci örnek arasında saptanan ortalama 78,56 mg/L düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01).

Birinci örnek ile ikinci örnek farkları arasında da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmış (p<0,05); SIRS/Sepsis grubunda farklılık anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tablo 7.'de çalışma gruplarında birinci ve ikinci örnek serum PCT düzeylerinin karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo 7. Grupların birinci ve ikinci örnek serum PCT düzeylerinin karşılaştırılması

		¹ Febril Nötropeni (n=29)	² SIRS/Sepsis (n=27)	^a p
PCT (ng/mL)	Min-Mak (median)	0.23-14.46 (0.66)	0.16-100 (4.10)	0.049*
ilk örnek	Ort^u±SD[^]	1.83±3.00	12.70±21.88	
PCT İkinci örnek (ng/mL)	Min-Mak (median)	0.18-25.15 (0.65)	0.17-17.94 (0.65)	0.974
	Ort^u±SD[^]	2.30±5.23	1.57±3.38	
^bp		0.122	0.001**	
Fark; <i>(birinci –ikinci örnek farkı)</i>	Min-Mak (median)	-5.91-23.20 (-0.14)	-99.14-3.73 (-3.41)	0.011*
	Ort^u±SD[^]	0.48±4.66	-11.13±21.67	
^a Mann Whitney U test		^b Wilcoxon Signed Rank test		Ort ^u : Ortalama
*p<0,05		**p<0,01		SD [^] : Standart sapma

Grupların ilk örneklerden elde edilen PCT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05); Febril nötropeni görülen olguların PCT ortalaması SIRS/sepsis saptananlardan anlamlı düzeyde düşüktür. İkinci örnekten elde edilen ortalama PCT değerleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Febril Nötropeni grubunda; ilk örnek ile ikinci örnek arasında PCT açısından istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmazken (p>0,05); **SIRS/Sepsis grubunda;** ilk örnek ile ikinci örnek arasında saptanan ortalama 11,13 ng/mL'lik düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01).

Birinci örnek ile ikinci örnek PCT farkları arasında da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmış ($p<0,05$); SIRS/Sepsis grubunda farklılık anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Febril Nötropeni Grubunda Belirteçlerin ROC Analizi

Tablo 8.'de febril nötropeni grubu hastaları için suPAR, PCT ve CRP'nin diagnostik kullanımı için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve receiver operating curve (ROC) eğrisi altında kalan alan değerleri özetlenmiştir.

Tablo 8. Febril Nötropeni için Area Under Curve

Febril Nötropeni	Tanısal Tarama			ROC Eğrisi		Alan	95% Güven Aralığı	P
	Kesme Noktası	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri	Negatif Tahmin Değeri			
suPAR (ng/mL)	-	-	-	-	-	0.546	0.389-0.703	0.561
PCT (ng/mL)	≥ 0.36	89.66	96.30	96.30	89.66	0.961	0.914-1.000	0.001**
CRP (mg/L)	≥ 8.03	93.10	92.00	93.10	92.00	0.972	0.935-1.000	0.001**

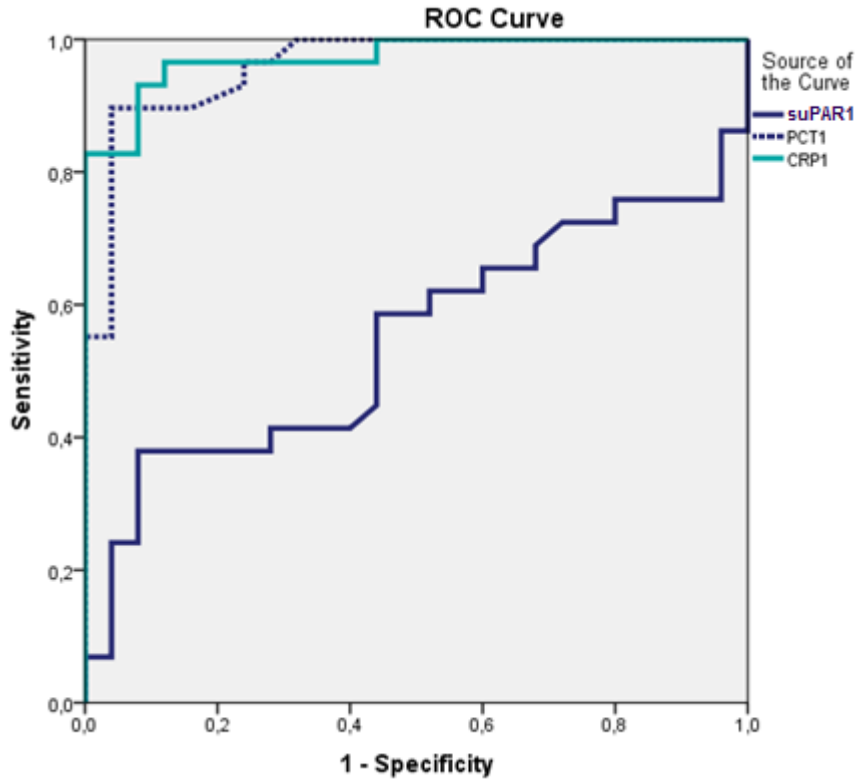
Gruplara göre olguların suPAR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığından, suPAR için bir kesme noktası elde edilememiştir ($p>0.05$). suPAR için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %54.6 standart hata %8 olarak saptanmıştır.

Gruplara göre en iyi kesme değeri PCT için 0.36 ng/mL olarak saptanmıştır. PCT düzeyinin 0.36 ng/mL kesme değeri için; duyarlılık %89.66; özgüllük %96.30; pozitif kestirim değeri 96.30 ve negatif kestirim değeri 89.66'dır. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %96.1 standart hatası %2.4 olarak saptanmıştır.

Gruplara göre en iyi kesme değeri CRP için 8.03 mg/L olarak saptanmıştır. CRP düzeyinin 8.03 mg/L kesme değeri için; duyarlılık %96.10; özgüllük %92.00; pozitif kestirim değeri 93.10 ve negatif kestirim değeri 92.00'dir. Elde edilen ROC eğrisinde altta

kalan alan %97.2 standart hatası %1.9 olarak saptanmıştır. En iyi CRP daha sonra PCT febril n tropeniyi açıklamakta önemli bulunmuştur ($p<0.01$).

Şekil 9.'da febril nötropeni hasta grubu için suPAR, PCT ve CRP belirteçleri için ROC e rиси altında kalan alanlar gösterilmektedir.



Şekil 9. Febril nötropeni için suPAR, PCT ve CRP belirteçlerinin ROC analizi

SIRS/Sepsis Grubunda Belirteçlerin ROC Analizi

Tablo 9.'da febril nötropeni grubu hastaları için suPAR, PCT ve CRP'nin diagnostik kullanımı için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve receiver operating curve (ROC) e rиси altında kalan alan değerleri özetlenmiştir

Tablo 9. Sırs/Sepsis için Area Under Curve

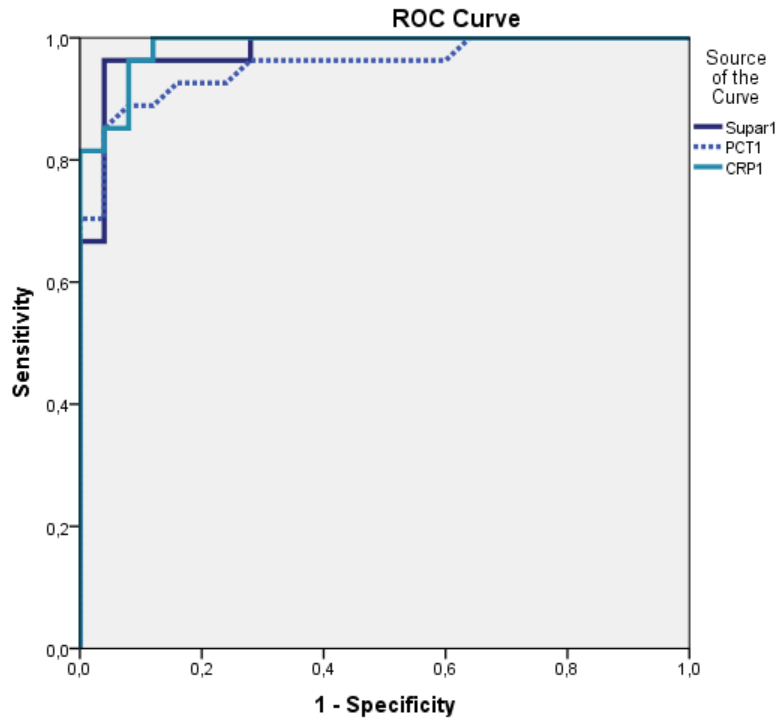
SIRS/ Sepsis	Tanısal Tarama			ROC Eğrisi				P
	Kesme Noktası	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri	Negatif Tahmin Değeri	Alan	95% Güven Aralığı	
suPAR ng/mL	≥3.80	96.30	96.30	96.30	96.30	0.978	0.944-1.000	0.001**
PCT ng/mL	≥0.35	88.89	92.59	92.31	89.29	0.954	0.899-1.000	0.001**
CRP mg/L	≥6.68	96.30	92.00	92.86	95.83	0.985	0.962-1.000	0.001**

Gruplara göre en iyi kesme değeri suPAR için 3.80 ng/mL olarak saptanmıştır. suPAR düzeyinin 3.80 ng/mL kesme değeri için; duyarlılık %96.30; özgüllük %96.30; pozitif kestirim değeri 96.30 ve negatif kestirim değeri 96.30'dur. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %97.8 standart hatası %1.7 olarak saptanmıştır.

Gruplara göre en iyi kesme değeri PCT için 0.35 ng/mL olarak saptanmıştır. PCT düzeyinin 0.35 kesme değeri için; duyarlılık %88.89; özgüllük %92.59; pozitif kestirim değeri 92.31 ve negatif kestirim değeri 89.29'dur. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %95.4 standart hatası %2.8 olarak saptanmıştır.

Gruplara göre en iyi kesme değeri CRP için 6.68 mg/L olarak saptanmıştır. CRP düzeyinin 6.68 mg/L kesme değeri için; duyarlılık %96.30; özgüllük %92.00; pozitif kestirim değeri 92.86 ve negatif kestirim değeri 95.83'dür. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %98.5 standart hatası %1.2 olarak saptanmıştır. En iyi CRP daha sonra suPAR, sonrasında da PCT sırs/sepsis açıklamakta önemli bulunmuştur ($p<0,01$).

Şekil 10.'da SIRS/sepsisi hasta grubu için suPAR, PCT ve CRP belirteçleri için ROC eğrisi altında kalan alanlar gösterilmektedir.



Şekil 10. Sırs/sepsis için suPAR, PCT ve CRP belirteçlerinin ROC analizi

SIRS/sepsis grubu hastalarda suPAR, PCT ve CRP için ROC analizinde eğri altında kalan alanlar sırası ile 0,978, 0,954 ve 0,985 olarak saptandı. Üç değer de yüksek olmak ile birlikte, SIRS/sepsis'i açıklamada en iyi CRP daha sonra suPAR ve en sonda ise PCT önemli bulundu ($p<0,01$).

Tablo 10.'da suPAR, CRP ve PCT'nin febril nötropeni hasta grubunda prognostik özelliklerinin irdelenmesi özetlenmiştir.

Tablo 10: Febril Nötropeni grubundaki değişkenlere göre suPAR, CRP ve PCT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	suPAR		CRP		PCT	
	1. Örnek	2. Örnek	1. Örnek	2. Örnek	1. Örnek	2. Örnek
	Ort ^u ±SD [^] (Medyan)	Ort ^u ±SD [^] (Medyan)	Ort ^u ±SD [^] (Medyan)	Ort ^u ±SD [^] (Medyan)	Ort ^u ±SD [^] (Medyan)	Ort ^u ±SD [^] (Medyan)
Antifungal Başlama						
Yok (n=23)	2,31±1,45 (1,86)	2,73±1,75 (2,2 ⁹)	88,13±63,76 (85,50)	55,11±56,02 (32,60)	0,94±1,30 (0,61)	0,68±0,73 (0,51)
Var (n=6)	4,08±3,03 (2,45)	4,09±2,42 (3,32)	131,37±58,23 (155,00)	139,35±82,52 (130,50)	5,23±5,06 (2,73)	8,54±9,62 (4,66)
^a p	0,060	0,178	0,132	0,011*	0,001**	0,001**
Ateş Tekrarı						
Yok (n=18)	2,29±1,55 (1,77)	2,74±1,93 (2,20)	92,79±59,92 (87,80)	53,94±55,02 (34,95)	1,04±1,46 (0,62)	0,69±0,83 (0,48)
Var (n=11)	3,32±2,42 (2,23)	3,46±1,97 (3,29)	104,09±73,06 (110,00)	102,96±83,06 (65,10)	3,12±4,33 (1,71)	4,95±7,95 (1,02)
^a p	0,106	0,233	0,702	0,072	0,059	0,003**
Mortalite						
Sağlam (n=26)	2,46±1,88 (1,96)	2,85±1,95 (2,20)	98,82±65,48 (100,05)	71,74±71,22 (41,25)	1,41±1,86 (0,66)	1,97±4,96 (0,63)
Ex (n=3)	4,60±1,78 (5,18)	4,40±1,48 (3,63)	82,00±60,61 (66,00)	79,47±70,32 (48,20)	5,46±7,82 (1,51)	5,27±7,88 (1,14)
^a p	0,045*	0,041*	0,667	0,720	0,452	0,390
Üreme						
Yok (n=18)	1,89±0,80 (1,70)	2,26±0,81 (1,99)	91,60±66,44 (100,05)	54,77±2,17 (0,58)	1,43±2,17 (0,58)	0,84±0,86 (0,63)
Var (n=11)	3,98±2,56 (3,04)	4,24±2,61 (3,46)	106,04±62,32 (89,40)	2,49±4,07 (1,08)	2,49±4,07 (1,08)	4,70±8,09 (0,80)
^a p	0,007**	0,007**	0,590	0,225	0,132	0,369
	R	P	R	p	r	P
Ateş Süresi	0,402	0,031*	0,552	0,002**	0,219	0,253
Yatış Süresi	0,344	0,068	0,328	0,082	0,148	0,444
	r	P	r	P	r	P
Ateş Süresi	0,402	0,031*	0,552	0,002**	0,219	0,253
Yatış Süresi	0,344	0,068	0,328	0,082	0,148	0,444
^a Mann Whitney U Test						
r=Spearman's Korelasyon Katsayısı						
*p<0,05						
**p<0,01						
Ort ^u : Ortalama						
SD [^] : Standart sapma						

Antifungal başlama durumuna göre **ilk örnek suPAR** ve **ikinci örnek suPAR** ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); antifungal tedavi başlanan olgularda ilk örnek suPAR ortalamasının dikkat çekici düzeyde yüksektir. suPAR düzeyinin 4 günlük antibiyotik tedavisine rağmen düşmemesi, 1. örnek düzeylerinin yüksek olması antifungal tedavi başlanması açısından fikir verici olabilir. Antifungal başlama durumuna göre **ikinci örnek CRP** ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); antifungal başlanan olguların **ilk örnek CRP** değerleri antifungal başlama gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$). Antifungal başlama gözlenen olguların **ilk örnek PCT** ve **ikinci örnek PCT** değeri antifungal başlanma gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,01$).

Ateş tekrarı gözlenme durumuna göre **ilk örnek** ve **ikinci örnek suPAR, CRP** ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Ateş tekrarı gözlenen olguların **ilk örnek PCT** değeri ateş tekrarı gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde yüksek saptanırken ($p>0,05$); ateş tekrarı gözlenen olguların **ikinci örnek PCT** değeri ateş tekrarı gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,01$).

Mortalite gözlenen olguların **ilk örnek suPAR** ve **ikinci örnek suPAR** değeri mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,045$; $p<0,05$). Mortalite gözlenme durumuna göre **ilk örnek** ve **ikinci örnek CRP, PCT** ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Üreme gözlenen olguların **ilk örnek suPAR** ve **ikinci örnek suPAR** değeri üreme gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,007$; $p<0,01$). Üreme gözlenme durumuna göre **ilk örnek** ve **ikinci örnek CRP, PCT** ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Ateş süresi ile **ilk örnek suPAR** ölçümleri arasında pozitif yönlü (ateş süresi arttıkça ilk örnek suPAR değeri artan) %40,2'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,402$; $p<0,05$). Aynı şekilde ateş süresi ile **ikinci örnek suPAR** ölçümleri arasında da pozitif yönlü (ateş süresi arttıkça ikinci örnek suPAR değeri artan) %55,2'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,552$; $p<0,01$). Ateş süresi ile **ilk örnek CRP**

ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Ateş süresi ile **ikinci örnek CRP** ölçümleri arasında da pozitif yönlü (ateş süresi arttıkça ikinci örnek CRP değeri artan) %39,3'lük ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,393$; $p<0,05$). Ateş süresi ile **ilk örnek PCT** ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Ateş süresi ile **ikinci örnek PCT** ölçümleri arasında da pozitif yönlü (ateş süresi arttıkça ikinci örnek PCT değeri artan) %46,4'lük ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,464$; $p<0,05$).

Yatış süresine göre olguların **ilk örnek suPAR** ve **ikinci örnek suPAR** ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Yatış süresine göre olguların **ilk örnek CRP** ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Yatış süresi ile **ikinci örnek CRP** ölçümleri arasında da pozitif yönlü (yatış süresi arttıkça ikinci örnek CRP değeri artan) %42,1'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,421$, $p<0,05$). Yatış süresi ile **ilk örnek PCT** ölçümleri arasında pozitif yönlü (yatış süresi arttıkça ilk örnek PCT değeri artan) %40,7'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,407$; $p<0,05$). Aynı şekilde yatış süresi ile **ikinci örnek PCT** ölçümleri arasında da pozitif yönlü (yatış süresi arttıkça ikinci örnek PCT değeri artan) %59,7'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,597$; $p<0,01$).

Tablo 11.'de suPAR, CRP ve PCT'nin SIRS/sepsis hasta grubunda prognostik özelliklerinin irdelenmesi özetlenmiştir.

Tablo 11. SIRS/Sepsis grubundaki değişkenlere Göre suPAR, CRP ve PCT Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	SuPAR				CRP				PCT			
	1. Örnek		2. Örnek		1. Örnek		2. Örnek		1. Örnek		2. Örnek	
	Ort ^u ±SD [^] (Medyan)		Ort ^u ±SD [^] (Medyan)		Ort ^u ±SD [^] (Medyan)		Ort ^u ±SD [^] (Medyan)		Ort ^u ±SD [^] (Medyan)		Ort ^u ±SD [^] (Medyan)	
Antifungal Başlama												
Yok (n=21)	11,05±11,60 (8,23)		6,85±4,81 (5,57)		111,86±88,46 (94,40)		72,54±69,91 (44,00)		1,83±3,01 (0,66)		2,31±5,24 (0,65)	
Var (n=6)	15,90±9,57 (14,11)		11,63±6,93 (11,48)		104,21±127,31 (34,80)		32,86±32,80 (22,00)		9,44±13,91 (3,90)		1,72±3,80 (0,58)	
^a p	0,102		0,102		0,382		0,521		0,414		0,748	
Ateş Tekrarı												
Yok (n=17	11,38±12,85 (8,02)		7,04±5,54 (5,03)		108,69±89,81 (91,20)		25,67±21,98 (13,60)		10,09±15,31 (0,71)		0,98±0,88 (0,66)	
Var (n=10)	13,39±8,10 (12,05)		9,40±5,62 (7,53)		112,66±109,89 (74,65)		41,67±45,25 (23,25)		17,16±30,53 (6,13)		2,58±5,47 (0,62)	
^a p	0,175		0,120		0,900		0,880		0,145		0,688	
Mortalite												
Sağlam (n=23)	9,80±6,79 (8,23)		6,95±4,52 (5,57)		107,73±100,72 (81,90)		30,95±32,35 (13,60)		11,28±22,90 (1,35)		0,85±0,77 (0,58)	
Ex (n=4)	25,47±21,65 (16,18)		13,44±8,53 (11,91)		124,18±67,63 (118,50)		35,32±39,50 (25,19)		20,89±14,19 (22,89)		5,76±8,22 (2,38)	
^a p	0,024*		0,056		0,322		0,838		0,065		0,094	
Üreme												
Yok (n=10)	15,98±17,31 (7,47)		9,94±8,07 (5,82)		80,83±66,47 (88,60)		22,79±28,37 (9,55)		9,78±14,10 (0,66)		0,90±1,02 (0,55)	
Var (n=17)	9,86±4,50 (11,04)		6,72±3,15 (6,07)		127,42±107,35 (91,20)		36,78±34,72 (27,90)		14,43±25,65 (5,47)		1,97±4,19 (0,81)	
^a p	0,782		0,880		0,379		0,175		0,175		0,269	
	R	P	R	p	r	P	r	P	r	p	R	P
Ateş Süresi	-0,159	0,430	-0,079	0,696	0,376	0,053	0,597	0,001**	-0,120	0,551	-0,011	0,956
Yatış Süresi	0,301	0,127	0,308	0,117	-0,022	0,913	0,507	0,007**	0,168	0,403	0,108	0,593

^aMann Whitney U Test

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı

*p<0,05

**p<0,01

Ort^u: Ortalama

SD[^]: Standart sapma

Antifungal başlama durumuna göre **ilk örnek ve ikinci örnek suPAR, CRP ve PCT** ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Ateş tekrarı gözlenme durumuna göre **ilk örnek ve ikinci örnek suPAR, CRP ve PCT** ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Mortalite gözlenen olguların **ilk örnek suPAR** değeri mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanırken ($p<0,05$); mortalite gözlenen olguların **ikinci örnek suPAR** değeri mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde yüksektir ($p>0,05$). Mortalite gözlenme durumuna göre **ilk örnek CRP** ve **ikinci örnek CRP** ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Mortalite gözlenen olguların **ilk örnek PCT** ve **ikinci örnek PCT** değeri, mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde yüksektir ($p>0,05$).

Üreme gözlenme durumuna göre **ilk örnek ve ikinci örnek suPAR, CRP ve PCT** ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Ateş süresi ile olguların **ilk örnek suPAR** ve **ikinci örnek suPAR** ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Ateş süresi ile **ilk örnek CRP** ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Ateş süresi ile **ikinci örnek CRP** ölçümleri arasında da pozitif yönlü (ateş süresi arttıkça ikinci örnek CRP değeri artan) %59,7'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,597$; $p<0,01$). Ateş süresi ile olguların **ilk örnek PCT** ve **ikinci örnek PCT** ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Yatış süresi ile olguların **ilk örnek ve ikinci örnek suPAR** ve **PCT** ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$); Yatış süresi ile **ilk örnek CRP** ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Ateş süresi ile **ikinci örnek CRP** ölçümleri arasında da pozitif yönlü (ateş süresi arttıkça ikinci örnek CRP değeri artan) %50,7'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,507$; $p<0,01$).

FEBRİL NÖTROPENİ GRUBUNDA DEĞERLENDİRMELER

Tablo 12.'de febril nötropeni grubunda tanımlayıcı özellikler özetlenmiştir.

Tablo 12. Febril Nötropeni Grubu Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Solid Tümör (n=18)	Lösemi (n=11)	^a p
		Ort ^u ±SD [^] (Medyan)	Ort ^u ±SD [^] (Medyan)	
Yaş (yıl)		10,80±5,82 (12,45)	4,34±1,91 (1,91)	0,005**
Ateş Başlangıç		38,54±0,38 (38,45)	38,50±0,24 (38,50)	0,910
Ateş Süresi Devamlı		2,17±1,92 (1,50)	2,91±3,08 (2,00)	0,563
Lökosit Sayısı		505,56±463,33 (250)	1636,36±1846,23 (800)	0,006**
ANC		88,89±140,96 (0,00)	81,82±98,17 (100,00)	0,710
Kullanılan Antibiyotik Sayısı		2,83±0,79 (3,00)	2,64±1,12 (2,00)	0,444
Hastanede Yatış Süresi		17,33±16,86 (12,00)	11,09±7,60 (8,00)	0,367
		n (%)	n (%)	P
Cinsiyet	Kadın	10 (55,6)	4 (36,4)	^b 0,535
	Erkek	8 (44,4)	7 (63,6)	
Ateş Tekrarı		6 (33,3)	5 (45,5)	^c 0,696
Takipne		4 (22,2)	3 (27,3)	^c 1,000
Taşikardi		3 (16,7)	5 (45,5)	^c 0,197
Antifungal		3 (16,7)	3 (27,3)	^c 0,646
Antiviral		3 (16,7)	0 (0,0)	^c 0,268
Üreme		7 (38,9)	4 (36,4)	^c 0,694
Kan Kültürü		6 (33,3)	2 (18,2)	^c 1,000
İdrar Kültürü		1 (5,6)	0 (0,0)	^c 1,000
Dışkı Kültürü		0 (0,0)	2 (18,2)	^c 0,135
Mortalite	Sağlam	16 (88,9)	10 (90,9)	^c 1,000
	Ex	2 (11,1)	1 (9,1)	

^aMann Whitney U Test

^bYates Continuity Correction

^cFisher's Exact Test

Ort^u: Ortalama

SD[^]: Standart sapma

Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01). Solid tümör grubu olgularının yaş ortalaması, lösemi grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir. Gruplarda ateş başlangıç ortalamaları, ateş süresi ortalamaları, ANC ölçümleri, kullanılan antibiyotik sayıları ve hastanede yatış süreleri istatistiksel olarak anlamlı

farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Gruplarda lökosit sayısı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Lösemi grubu olguların lökosit sayısı ortalamaları, solid tümör grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir. Gruplara göre cinsiyet dağılımları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre ateş tekrarı, takipne, taşikardi, antifungal, antiviral, üreme, kan kültürü, idrar kültürü ve dışkı kültüründe üreme dağılımları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Gruplara göre mortalite görülme oranları arasında da, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Solid tümör görülenlerde %11,1 ve lösemi saptananlarda ise %9,1 oranında mortalite saptanmıştır.

5. SONUÇLAR

- 1) Febril nötropenili olguların suPAR düzeylerinin ortalaması SIRS/sepsisli olgulardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,01$). SIRS/Sepsis olguların suPAR ortalamaları ise kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). Febril nötropeni ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).
- 2) Febril nötropeni görülen olguların PCT ortalaması SIRS/sepsis saptananlardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,05$); kontrol grubundan ise anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). SIRS/Sepsis olguların PCT ortalamaları ise kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).
- 3) Kontrol grubu olguların CRP ortalaması, Febril nötropeni görülen ve SIRS/sepsis saptananlardan anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,01$). Febril nötropeni ve SIRS/Sepsis olguların CRP ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).
- 4) Febril Nötropeni grubunda; ilk örnek suPAR düzeyi ile ikinci örnek suPAR düzeyi arasında saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). SIRS/Sepsis grubunda ise; ilk örnek ile ikinci örnek arasında saptanan düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).
- 5) Febril Nötropeni grubunda; ilk örnek CRP düzeyi ile ikinci örnek CRP düzeyi arasında saptanan düşüş yönündeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). SIRS/Sepsis grubunda da; ilk örnek ile ikinci örnek arasında saptanan düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).
- 6) Febril Nötropeni grubunda; ilk örnek PCT ile ikinci örnek PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmazken ($p>0,05$); SIRS/Sepsis grubunda; ilk örnek ile ikinci örnek arasında saptanan düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$).

- 7) Febril nötropeni grubunda olguların suPAR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığından, suPAR için bir kesme noktası elde edilememiştir ($p>0.05$). suPAR için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %54.6 standart hata %8 olarak saptanmıştır.
- 8) Febril nötropeni grubunda PCT için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %96,1, en iyi kesme değeri 0.36 ng/mL olarak saptanmıştır ve bu kesme değeri için; duyarlılık %89.66; özgüllük %96.30; pozitif kestirim değeri 96.30 ve negatif kestirim değeri 89.66'dır.
- 9) Febril nötropeni grubunda CRP için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %97,2, en iyi kesme değeri 8.03 mg/L olarak saptanmıştır ve bu kesme değeri için; duyarlılık %96.10; özgüllük %92.00; pozitif kestirim değeri 93.10 ve negatif kestirim değeri 92.00'dir. En iyi CRP daha sonra PCT febril nötropeniye açıklamakta önemli bulunmuştur ($p<0.01$).
- 10) SIRS/sepsis hasta grubunda suPAR için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %97,8, en iyi kesme değeri 3.80 ng/mL olarak saptanmıştır ve bu kesme değeri için; duyarlılık %96.30; özgüllük %96.30; pozitif kestirim değeri 96.30 ve negatif kestirim değeri 96.30'dur.
- 11) SIRS/sepsis hasta grubunda PCT için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %95,4, en iyi kesme değeri 0.35 ng/mL olarak saptanmıştır ve bu kesme değeri için; duyarlılık %88.89; özgüllük %92.59; pozitif kestirim değeri 92.31 ve negatif kestirim değeri 89.29'dur..
- 12) SIRS/sepsis hasta grubunda CRP için elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %98,5, en iyi kesme değeri 6.68 mg/L olarak saptanmıştır ve bu kesme değeri için; duyarlılık %96.30; özgüllük %92.00; pozitif kestirim değeri 92.86 ve negatif kestirim değeri 95.83'dür.. En iyi CRP daha sonra suPAR, sonrasında da PCT SIRS/sepsis açıklamakta önemli bulunmuştur ($p<0,01$).

- 13) Febril nötropeni grubunda antifungal başlanan olguların ilk örnek CRP değerleri antifungal başlama gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$). Antifungal başlama gözlenen olguların ilk örnek PCT ve ikinci örnek PCT değeri antifungal başlanma gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,01$).
- 14) Febril nötropeni grubunda ateş tekrarı gözlenen olguların ikinci örnek PCT değeri ateş tekrarı gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,01$).
- 15) Febril nötropeni grubunda mortalite gözlenen olguların ilk örnek suPAR ve ikinci örnek suPAR değeri mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$). Mortalite gözlenme durumuna göre ilk örnek ve ikinci örnek CRP, PCT ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
- 16) Febril nötropeni grubunda üreme gözlenen olguların ilk örnek suPAR ve ikinci örnek suPAR değeri üreme gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,01$).
- 17) Febril nötropeni grubunda ateş süresi ile ilk örnek ve ikinci örnek suPAR ölçümleri arasında pozitif yönlü (ateş süresi arttıkça ilk örnek suPAR değeri artan ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$; $p<0,01$)). Benzer şekilde ikinci örnek CRP ve ikinci örnek PCT ölçümlerinin febril nötropeni grubunda ateş süresi ile arasında pozitif yönlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$; $p<0,05$).
- 18) SIRS/sepsis grubunda mortalite gözlenen olguların ilk örnek suPAR değeri mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$).

6. TARTIŞMA

suPAR; SIRS, bakteriyemi, sepsis, septik şok tanılı erişkin hastalarda çok kez çalışılmış ve bazı temel noktalar üzerinden klinikte faydalı olup olmayacağı tartışılmıştır. Bu temel noktalar; suPAR'ın enfeksiyonun saptanmasında faydalı bir tanı aracı olup olmadığı yani suPAR'ın diagnostik değeri, suPAR'ın SIRS, bakteriyemi ya da sepsis olan hastalarda kullanımının mortalite ve morbidite tahmininde prognostik değeri ve bunların yanı sıra tedavi başlanmış olan hastalarda tedavi izleminde mükerrer suPAR düzeylerinin yol göstericiliğidir (80). Ancak suPAR'ın SIRS ve sepsis tanılı çocuk hastalarda diagnostik ve prognostik değeri ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple çalışmamız bu alandaki ilk çalışmadır.

Sistemik suPAR seviyeleri; ağır hastalığı olan erişkin hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış bulunmuştur (73,75). Koch ve ark.'nın toplam 273 erişkin (197 sepsis, 76 sepsis olmayan) yoğun bakım hastasını dahil ettikleri çalışmada, yatış suPAR seviyeleri sağlıklı gönüllülere göre yüksek bulunmuştur. Sepsis tanısı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, sepsis tanısı olan hastalarda suPAR anlamlı derecede yüksek iken ROC analizinde eğri altında kalan alan suPAR için 0,615, PCT için 0,780 ve CRP için 0,857 bulunmuştur. Klasik belirteçlere göre suPAR'ın sepsiste diagnostik değerinin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (75). Kofoed ve ark. tarafından yapılan yine erişkin hastalar üzerindeki farklı bir çalışmada da klinikte sıklıkla kullanılan CRP ve PCT gibi biyolojik belirteçlerle karşılaştırıldığında, suPAR'ın enfeksiyonu olan hastalarda tanı koyma evresinde anlamlı bir katkısı olmadığı ortaya konmuştur (29). Bizim çalışmamızda da SIRS/sepsis grubu çocuk hastaların suPAR düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek bulundu. SIRS/sepsis tanılı hastaların hastaneye yatışlarının ilk 24 saati içerisinde alınan suPAR düzeyi ortalaması 12,12 ng/mL saptanırken, kontrol grubunda suPAR düzeyi ortalama değeri 2,22 ng/mL olarak saptandı. Bunun yanı sıra SIRS/sepsis grubu hastalarda suPAR, PCT ve CRP için ROC analizinde eğri altında kalan alanlar sırası ile 0,978, 0,954 ve 0,985 olarak saptandı. Üç değer de yüksek olmak ile birlikte, SIRS/sepsis'i açıklamada en iyi CRP daha sonra suPAR ve en sonda ise PCT önemli bulundu ($p<0,01$). SIRS/sepsis hasta grubunda suPAR için en iyi kesme değeri 3.80 ng/mL olarak saptandı. suPAR düzeyinin 3.80 ng/mL kesme değeri için; duyarlılık %96.30; özgüllük %96.30; pozitif kestirim değeri 96.30 ve

negatif kestirim değeri 96.30 olarak bulundu. Erişkin hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda suPAR'ın SIRS, sepsis, bakteriyemi tanılı olgularda diagnostik değeri düşük olarak saptansa da çalışmamızda suPAR'ın tanısallık amaçla kullanılabileceği ortaya konmaktadır.

Wittenhagen ve ark.'larının erişkin bakteriyemisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada, sistemik suPAR düzeyinde özellikle kan kültürü pozitif olan bakteriyemilerde sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar izlenmiş ve kan kültürü pozitif olan hastalarda anlamlı yüksek düzeyler ölçülmüştür (81). Bizim çalışmamızda da SIRS/sepsis grubu çocuk hastalarda üreme gözlenen olgularda ilk örnek suPAR ve ikinci örnek suPAR düzeyleri kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,01$). Ancak grup içerisinde üreme olan olgularla olmayanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde CRP ve PCT için de grup içinde üreme olan olgularda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmadı ($p<0,05$). Bu durumda bakteriyemiden şüphelenilen hastalarda alınan ilk örnek suPAR düzeyi yüksekliği kültür sonuçlanıncaya kadar geçen zaman zarfında klinisyeni kültür pozitifliği açısından tedavinin yönlendirilmesinde etkin bir yol gösterici değildir.

Prognostik açıdan değerlendirildiğinde bakteriyemisi olan erişkin hastalarda suPAR'ın sistemik seviyeleri; şiddetli hastalığı olan ve fatal sonuçlanan olgularda şiddetli hastalığı olan hayatta kalan olgulara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (76). Ciddi hastalığı olan erişkin hastalar ile yapılan bir çalışmada kaybedilen hastalarda ölçülen suPAR düzeyleri ilk başvuruda yüksek saptanıp sonrasında da yüksek olarak izlenmiştir (75) ve bu sebeple suPAR mortalite tahmininde CRP ve PCT ile karşılaştırıldığında prognostik değeri açısından daha üstün bulunmuştur (76). Huttunen ve arkadaşlarının 132 erişkin bakteriyemik hastada suPAR seviyeleri karşılaştırılmış, mortalite izlenen olgularda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve yüksek suPAR düzeyleri mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada 11 ng/ml değerinden yüksek suPAR seviyelerinde mortalite daha yüksek bulunmuş, hastalık ciddiyet bulguları olan hipotansiyon ve yüksek SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skoru ile ilişkilendirilmiştir. Tek bir suPAR değerinin SOFA skoru kadar iyi derecede mortaliteyi öngorebildiği gösterilmiştir (82). Çalışmamızda da mortalite gözlenen olguların birinci örnek suPAR düzeyleri mortalite gözlenmeyen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$). Üreme izlenen olgularda olduğu

gibi mortalite izlenen olgularda da birinci ve ikinci örnek CRP ve PCT değerlerinde mortalite izlenmeyen olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmamıştır. Erişkin hastalarda yapılan çok sayıda çalışmaya paralel olarak bizim çalışmamızda da yüksek suPAR düzeylerinin çocuk hastalarda mortalite ile ilişkili olduğu saptandı. Bu sebeple kritik hastalığı olan olgularda yüksek suPAR düzeyleri kötü prognoz açısından bizleri uyarmalı ve agresif tedaviye yönlendirmelidir.

Yine Koch ve ark.'ları tarafından kritik hastalığı olan erişkin yoğun bakım hastaları ile yapılan çalışmada, suPAR seviyeleri yoğun bakım yatış süresi açısından tahmin kolaylığı sağlamazken yüksek sistemik suPAR düzeyleri hastanın yoğun bakım ihtiyacı olduğunu gösterme ile ilişkili bulunmuştur (75). Çalışmamızda da çocuk hastalarda hastaneye yatış süresi ile ilk örnek ve ikinci örnek suPAR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Bunun yanı sıra hastane yatış süresi ile ilk örnek CRP, ilk ve ikinci örnek PCT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken, ikinci örnek CRP ile hastaneye yatış süresi arasında pozitif yönlü (yatış süresi arttıkça CRP değeri artan) ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Dolayısıyla yüksek suPAR düzeyleri uzun hastane yatışını ön görmede iyi bir belirteç değildir.

Backes ve ark tarafından yapılmış olan sistematik bir derlemede, sistemik suPAR seviyelerinin SIRS, bakteriyemi ve sepsisi olan erişkin hastalarda artmış bulunduğu ama tanısal değerinin düşük olduğu ve spesifik bir inflamasyon belirteci olmadığı gösterilmiştir. Ancak diğer taraftan artmış sistemik suPAR düzeylerinin prognostik değeri olduğu, yüksek değerlerin mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Tedavinin takibi açısından suPAR düzeylerinin tedavi başlangıcından birkaç hafta sonra düşüş göstermeye başlaması da uzun dönemde takipte faydalı olabileceğini düşündürmektedir (80). Çalışmamızda ise SIRS/sepsis tanımlı hasta grubunda birinci örnek ve ikinci örnek suPAR değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0,01$). Yapılan diğer çalışmalarda suPAR'ın daha çok uzun dönemde tedavi takibinde etkin olduğu gösterilmiş olsa da çalışmamızda ikinci örnek alınışında (hastane yatışını 4 ila 7. günü arasında) değerlerde anlamlı düşme olduğu izlendi. Bunun yanı sıra ciddi hastalığı olan mortalite izlenen hastalarda ikinci örnek suPAR düzeylerinin de yüksek seyrettiği ve bu sebeplerle suPAR'ın tedavi takibinde etkin bir belirteç olarak kullanılabileceği fikri ortaya çıkmıştır.

Sepsisin biyolojik belirteçleri, ideal olarak bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonları bunun yanı sıra sistemik sepsis ve lokal enfeksiyonları ayırt edebilmelidir. Sepsis tanısı, tedavisi ve takibinde kullanılmak üzere 150'nin üzerinde biyolojik belirteç araştırılmış ama hiç birisi günlük pratikte sepsis tanısı koymada yeterince duyarlı ve spesifik bulunmamıştır. CRP ve PCT en sık kullanılan belirteçler olmakla birlikte sepsisi diğer inflamatuvar durumlardan ayırt etmede sınırlı kabiliyete sahiptirler (83).

Septik hastalarda prognostik değere sahip olabilecek belirteçler de çok kez çalışmalarda yer almıştır. Ateş, lökosit sayısı, CRP seviyesi gibi geleneksel olarak kullanılmakta olan yöntemler hastalık şiddeti ve mortalite riskini ortaya koymada yeterince güvenilir değildir (84). Bunların yanı sıra PCT bir gelişme olarak izlense de ideal bir belirteç değildir. Kritik hastalığı olan hastalarda PCT değerinin prognostik değere sahip olduğu gösterilmişse de ilk başvuruda alınan tek düzeyin sınırlı değerde olduğu gösterilmiştir (85). suPAR, PCT dahil olmak üzere diğer biyolojik belirteçler ile karşılaştırıldığında daha üstün bir prognostik değere sahiptir. Dahası bir çok belirtecin aksine sirkadyen değişimlerden minimal etkilendiği için rutin kullanımda kolaylık sağlamaktadır (86). SIRS/sepsis hasta grubunda suPAR daha çok erişkin popülasyonda çalışılmış olup; pediatrik hasta grubunda çalışmalar sınırlı sayıdadır. Çalışmamız bu bağlamda SIRS/sepsis tanılı pediatrik hasta grubunda suPAR düzeylerinin diagnostik, prognostik değerleri ve tedavi izleminde kullanımı yönleri ile literatüre yeni bir soluk getirmektedir.

Çocuk hastalarda suPAR, fokal segmental glomerüloskleroz ve nefrotik sendrom gibi hastalıklarda çocuk nefroloji alanında daha yaygın olarak çalışılmıştır. Bunun yanı sıra pediatrik hasta grubunda suPAR; idrar yolu enfeksiyonu, malarya, pnömoni, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi hastalıklarda az sayıda çalışmada yer almaktadır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı çocuk hastalarda kan suPAR düzeyleri düşük saptanmış ve intestinal inflamasyon derecesini yansıtmadığı ortaya koyulmuştur. Bu sebeple pediatrik inflamatuvar bağırsak hastalığında suPAR sınırlı değere sahiptir (87).

İdrar yolu enfeksiyonu olan 42 çocuk hastada yapılan bir çalışmada renal etkilenme olan hastalarda suPAR düzeyleri yüksek (7.3 ng/mL) saptanırken, renal etkilenme olmayan hastalarda normale yakın (4.4 ng/mL) saptanmıştır. Renal etkilenmeler DMSA sintigrafi ile gösterilmiştir (88).

Toplum kaynaklı pnömonisi olan 446 çocuk hasta, 119 sağlıklı kontrol ile yapılan çalışmada tüm sağlıklı kontrollerde ve 227 hastada plazma suPAR düzeylerine bakılmış, hastaların solunum sayısı, kalp hızı, saturasyon değerleri, antibiyotik tedavisinin süresi, hastanede yatış zamanı gibi klinik özellikleri ve CRP, PCT, lökosit sayısı, sodyum konsantrasyonu gibi laboratuvar değerleri kaydedilmiş. Sonuçlara bakıldığında pnömonisi olan çocukların suPAR değerlerinin ortalaması (7.11 ng/mL), sağlıklı kontrollerin ortalama suPAR değerinden (4,68 ng/mL) daha yüksek bulunmuş. Bu çalışmada suPAR konsantrasyonlarının; ateş, hastanede kalış süresi, artmış CRP ve PCT değerleri ile pozitif korelasyon; sodyum değerleri ve kapiller kan saturasyonu ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya konmuş. Tüm bu sonuçlara ek olarak şiddetli pnömoni geçiren olguların ortalama suPAR düzeyleri (7.79 ng/mL), hastalığı şiddetli geçirmeyen olgulara oranla (6.87 ng/mL) daha yüksek olduğu gösterilmiş. Sonuç olarak artmış suPAR konsantrasyonlarının pnömoni tanısı ile izlenen çocuk hastalarda arttığı ve hastalığın şiddetini yansıtabileceği belirtilmiştir (89).

Çocuk hasta grubunda yapılmış olan diğer bir çalışmada 478'i kesin tanı, 167'si kan yaymasında *Plasmodium* parazitleri gösterilememiş toplam 645 malarya semptomları bulunan Afrikalı çocuk hasta ve 14 sağlıklı çocuğun plazma suPAR düzeyleri ölçülmüş. Kan yaymasında parazit gösterilebilmiş, kesin tanı malaryalı hastalarda ortalama plazma suPAR düzeyi (7.90 ng/mL), kan yaymasında parazit gösterilememiş ancak malarya semptomları var olan hastaların ortalama suPAR düzeyine (5.59 ng/mL) oranla yüksek bulunmuş. Sağlıklı kontrollerde ise ortalama plazma suPAR seviyesi (3.94 ng/mL) her iki gruptan da düşük saptanmıştır. Komplike hastalığı olan ya da kaybedilen hastalardaki suPAR seviyeleri çalışma içindeki en yüksek değerler olarak ölçülmüştür ($p = 0.008$). Ayrıca bu çalışmada düşük trombosit sayısı, düşük hemoglobin değerleri, artmış lökosit sayısı bağımsız olarak yüksek plazma suPAR düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (90). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde mortalite izlenen olgularda yüksek suPAR düzeyleri saptanmıştır.

Çocuk yaş grubunda febril nötropenili hastalarda suPAR ölçümü ile ilgili literatürde yapılmış olan çalışma bulunmamaktadır. Erişkin hematolojik malignitesi olan febril nötropenili hastalarda serum suPAR düzeylerinin tanı, takipteki önemi ile ilgili literatürde bir adet çalışma mevcuttur. Çalışmaya bilinen hematolojik malignitesi ve nötropenisi olan 40 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 68 sağlıklı gönüllü katılımcı dahil edilmiştir. Hastalardan 0. Gün (ateş gelişmeden bir gün önce, nötropeni mevcutken), 1. Gün (febril nötropeni atağının

ilk günü), 3. Gün, 5. Gün ve 7. Günde ve kontrollerden de bir kez kan örnekleri alınmış ve bu örneklerden suPAR, CRP, PCT çalışılmış. 0. günde alınan örneklerde hasta grubunda ortalama serum suPAR değeri 5.8 ng/mL saptanırken, kontrol grubunda ortalama değer 3.9 ng/mL olarak ölçülmüş. Febril nötropeni atağı geliştikten serum suPAR düzeylerinde yükselme görülmüş. Tedaviye yanıt alma kriteri ateşin 38°C altına düşmesi ve fizik muayenede iyileşme olarak kabul edilmiş ve tedavi yanıtı alınan hastalarda suPAR düzeylerinin atak öncesi değerlere gerilediği, tedaviye yanıtı olmayan hastalarda ise gerilemediği gösterilmiş. Çalışma esnasında 2 febril nötropeni atağı ölüm ile sonuçlanmış ve bu iki hastanın da tedaviye yanıtı olmadığı ve serum suPAR düzeylerinde düşme olmadığı belirtilmiş. Çalışma sonucunda febril nötropeni atağı gelişmeden önce alınan kan örneklerinde serum suPAR düzeyinin yüksek saptanmasının suPAR'ın febril nötropeni gelişme riski hakkında fikir verebileceğini ve tedaviye yanıtı olan hastalarda düşme eğiliminde bulunduğundan tedaviye yanıt izleminde kullanılabilecek bir belirteç olduğu gösterilmiş. Aynı çalışmada PCT ve CRP febril nötropeni febril nötropeni popülasyonu üzerinde tanı ve tedavi izleminde suPAR kadar faydalı bulunmamış (78). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak hastalardan örnekler febril nötropenin izlendiği ilk 24 saat içerisinde ve tedavilerinin 4-7. günleri arasında toplam iki örnek olarak alınmıştır. Ateşi olmayan nötropenik hastalardan örnek alınmamıştır. Bu sebeple çalışmamızda yüksek suPAR düzeylerinin febril nötropeniye ön görmesi ile ilgili herhangi bir sonuca varılamamıştır. Toplam 29 febril nötropeni olgusunun oluşturduğu grupta 18 solid tümör, 11 lösemi hastası bulunmaktaydı. Febril nötropeni olgularından alınan ilk örnek suPAR düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Ancak bunun yanında febril nötropeni olgularının ilk örnek CRP ve PCT değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. ROC eğrisi altında kalan alanlara bakıldığı zaman suPAR, PCT ve CRP için sırasıyla ROC eğrisi altında kalan alanlar 0,546, 0,961 ve 0,972 bulundu. Bu sonuçlarla febril nötropeniye açıklamada en iyi CRP daha sonra PCT önemli bulundu. suPAR ise febril nötropeni için iyi bir tanısal belirteç olarak bulunmadı. Yine takip açısından febril nötropeni grubunda ilk örnek ve ikinci örnek suPAR düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Bu sebeple tedavi takibinde de suPAR febril nötropeni tanı olgularında faydalı bulunmadı. Ancak bunun yanı sıra mortalite izlenen olgularda birinci örnek ve ikinci örnek suPAR düzeyleri mortalite izlenmeyen olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu bulgu doğrultusunda bizim çalışmamızda da febril nötropeni tanı olgularda

yüksek suPAR düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve suPAR'ın prognostik değere sahip olduğu sonucu çıkarılabilir.

Febril nötropeni grubunda birinci örnek ve ikinci örnek PCT değerleri arasında yine anlamlı bir değişim izlenmezken ($p>0,05$) CRP değerleri arasında 24,5 mg/L'lik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Bu sonuçlar doğrultusunda febril nötropeni tanı ve takibinde suPAR iyi bir belirteç değildir. Ancak şaşırtıcı olan febril nötropeni olgularında CRP nin hem diagnostik açıdan hem de tedavi takibinde iyi bir belirteç olarak görülmesidir. Klinik pratikte febril nötropeni hastalarının tanı ve tedavilerinde akut faz reaktanları kullanılmamaktadır. Literatüre bakıldığında bu konu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Chaudhary ve ark.'larının febril nötropeni tanılı 26 çocuk ve genç erişkin hastalar ile yaptığı çalışmada 56 febril nötropeni epizodu izlenmiş ve hastalardan ateşi başladığı ilk 24 saat içerisinde ve tedavinin 72. saatinde kan örnekleri alınmış. 3. gün CRP değerleri dökümente enfeksiyonu olan olgularda klinik enfeksiyonu olan ve ateş odağı bulunmayan olgularla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuş ($p<0,01$). Ayrıca aynı çalışmada antibiyotik değişimi gereken ve antifungal tedavi başlanan olgularda yine 3. gün CRP değerleri anlamlı ölçüde artmış bulunmuş ve sonuçta artış gösteren CRP değerlerinin ciddi enfeksiyonu işaret ettiği belirtilmiştir (91). Mohsen ve ark.'ları tarafından 64 erişkin febril nötropeni hastası ile yapılan başka bir prospektif çalışmada hastalar sepsisi olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmış ve her iki grubun CRP ve PCT değerlerine bakılmış. Sepsis grubunun PCT değerleri sepsis olmayan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Ancak CRP değerleri karşılaştırıldığında aynı ölçüde anlamlı bir farklılık izlenmemiş. Duyarlılık ve özgüllük sırası ile PCT için 0,925 ve 0,973 iken; CRP için 0,705 ve 0,421 saptanmış. Bu çalışma sonucunda CRP değil ama PCT sepsisi olan febril nötropeni olgularında sepsis için prediktif bir faktör ve diagnostik bir belirteç olarak bildirilmiş (92). Bizim çalışmamızda ise febril nötropeni grubunda en iyi kesme değeri PCT için 0.36 ng/mL olarak saptandı ve bu değer için duyarlılık %89.66; özgüllük %96.30; pozitif kestirim değeri 96.30 ve negatif kestirim değeri 89.66 bulundu. CRP için ise en iyi kesme değeri 8.03 mg/L olarak saptandı ve bu değer için duyarlılık %96.10; özgüllük %92.00; pozitif kestirim değeri 93.10 ve negatif kestirim değeri 92.00' olarak bulundu. Ve bu bulgular doğrultusunda bahsedilen çalışmanın aksine febril nötropenili çocuk hastalarda CRP tanısız anlamda PCT'ne üstün bulundu.

Farklı bir çalışmada, 447 yüksek riskli febril nötropeni hastasında ağır sepsisi olan hastaların önceden belirlenmesi için bir modelin geçerliliği üzerine çalışılmış ve bu çalışma sonucunda risk faktörlerinden biri ilk başvuru sonrası 24 saat içinde bakılan CRP değerinin 90'dan büyük olması olarak belirlenmiştir (93). Serum belirteçlerinin febril nötropenisi olan çocuk hastalarda prediktif değeri ile ilgili yapılmış olan sistematik derleme ve meta-analizinde 4689 febril nötropeni episodunda CRP, PCT, IL-6 ve IL-8'in ciddi enfeksiyon tahmininde kullanılabilirliği üzerine veriler toplanmış ve sonuçta PCT'nin CRP'ye göre yüksek riskli hastaları ayırt etmede daha üstün olduğu ortaya konmuştur (94). Bizim çalışmamızda da febril nötropeni grubundaki hastaların hastaneye yatış süreleri, ateş süreleri, antifungal tedavi başlanması, kültürlerinde üreme olması gibi değişkenler febril nötropeni olguları için suPAR, PCT, CRP değerleri açısından karşılaştırıldı. Hastane yatış süresi ile birinci örnek CRP, birinci ve ikinci örnek suPAR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bunun yanı sıra birinci ve ikinci örnek PCT ve ikinci örnek CRP düzeyleri ile hastane yatış süresi arasında pozitif yönlü ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durumda hastane yatış süresini ön görmede PCT diğer belirteçlere göre febril nötropeni hastalarında daha üstün bulundu. Üreme gözlenen hastalarda suPAR düzeyleri üreme olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunsa da PCT ve CRP için aynı durum geçerli değildir. Üremesi olan febril nötropeni hastalarında PCT ve CRP düzeylerinde üremesi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bu bulgular doğrultusunda PCT ve CRP'nin febril nötropeni olgularında bakteriyemiye ön görmediği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda febril nötropeni grubunda suPAR diagnostik açıdan değerli bulunmasa da, kötü prognoz ve bakteriyemiye ön görmede faydalı saptanmıştır. Literatürde febril nötropeni tanıli pediatrik hasta grubunda suPAR ile ilgili hiçbir çalışma bulunmaması çalışmamızın bu alandaki önemini arttırmaktadır.

Hasta sayısının az olması çalışmanın başlıca kısıtlılıklarındandır. Bunun yanı sıra grupların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık mevcuttur ancak tüm hastalar 18 yaşın altında pediatrik yaş grubundadır. Kontrol grubu olguların tamamı çocuk endokrinoloji polikliniğinden bir nedenle takipli olan hastalardır. Bu hastalar kontrol grubu kriterlerini karşılamakla birlikte büyük çoğunluğunu boy kısalığı tanısı olan çocuk hastalar

oluşturmaktadır. Hastaların var olan endokrinolojik bozukluklarının serum suPAR düzeyinin etkileyip etkilemediği ile ilgili veriler bulunmamaktadır.

7. SONUÇ

Şiddetli hastalık ve mortalite açısından prognostik değere sahip olduğu düşünülen suPAR'ın febril nötropeni, SIRS/sepsis tanılı çocuk hastalarda diagnostik ve prognostik değerinin belirlenmesi amacı ile yapılan bu çalışmada; suPAR'ın febril nötropeni grubunda diagnostik değeri olmadığı ancak mortalite tahmininde prognostik değere sahip olduğu, diğer taraftan SIRS/sepsis grubu çocuk hastalarda hem diagnostik hem de prognostik açıdan kullanılabilecek bir biyolojik belirteç olabileceği sonucuna varıldı. Her iki grup için de suPAR, mortalite tahmininde iyi bilinen biyolojik belirteçler olan CRP ve PCT'ye üstün bulundu. Bu çalışma febril nötropeni ve SIRS/sepsis tanılı çocuk hastalarda suPAR ile ilgili yapılmış olan ilk ve tek çalışma olup sonuçları ile bundan sonra bu konuda yapılacak olan çalışmalara ışık tutabilir.

8. KAYNAKLAR

- 1) Kliegman RM, Part IX, The Acutely Ill Child, Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition. pp. 305-314, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2011.
- 2) 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:e56.
- 3) Donedello K, Scolleta S, Covajes C, Vincent JL suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. BMC Med 2012, 5;10:2.
- 4) Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6:2.
- 5) World Health Organization. Global health observatory, August 2012. (http://www.who.int/gho/child_health/en/index.html)
- 6) Hartman ME, Linde-Zwirble, WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. Pediatr Crit Care Med 2013; 14:686.
- 7) Gaines NN, Patel B, Williams EA, Cruz AT. Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population. Pediatr Infect Dis J 2012; 31:1203.
- 8) Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. Lancet 2007; 369:836.
- 9) Hussain FM, Boyle-Vavra S, Bethel CD, Daum RS. Current trends in community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a tertiary care pediatric facility. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:1163.
- 10) Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. Pediatrics 2002; 110:481.
- 11) National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004. Am J Infect Control 2004; 32:470.
- 12) Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. Pediatr Crit Care Med 2014; 15:828.

- 13) Gaines NN, Patel B, Williams EA, Cruz AT. Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:1203.
- 14) Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, et al. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care* 2008; 12:R160.
- 15) Marshall JC, Reinhart K, International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37:2290.
- 16) Kaplan JM, Wong HR. Biomarker discovery and development in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:165.
- 17) Luaces-Cubells C, Mintegi S, García-García JJ, et al. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:645.
- 18) Maniaci V, Dauber A, Weiss S, et al. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics* 2008; 122:701.
- 19) Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666.
- 20) Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589.
- 21) Fleisher GR. Infectious disease emergencies. In: *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*, 5th ed, Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM (Eds), p.792. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006.
- 22) Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:333..
- 23) Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:695.
- 24) Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Bareño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:501.
- 25) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56.

- 26) Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS One* 2012; 7:e38300.
- 27) Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30:4427.
- 28) Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, Kopitar AN, Gmeiner-Stopar T, Derganc M. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children. *Intensive Care Med.* 2009, 35(11):1950-8.
- 29) Huang SY, Tang RB, Chen SJ, Chung RL.J. Serum interleukin-6 level as a diagnostic test in children with sepsis. *Chin Med Assoc.* 2003, 66(9):523-7.
- 30) Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, Larsen K Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care*, 2007, 11:R38.
- 31) Chkhaidze MG, Kheladze ZS, Pruidze DR, Abelashvili DI, Gvetadze PR.Georgian.Comparison of PIM and SOFA scoring systems for mortality risk prognosis in critically ill children with sepsis. *Med News.* 2006 (131):66-8.
- 32) Mironov PI, Mardganieva EA, Mardanov AZ, Gumerov AA. Choice of the optimal scale for evaluation of the severity of sepsis in children. *Anesteziol Reanimatol.* 2001 (1):51-3.
- 33) Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 2013,390-6 .
- 34) Urbonas V, Eidukaitė A, Tamulienė I. The diagnostic value of interleukin-6 and interleukin-8 for early prediction of bacteremia and sepsis in childrenwith febrile neutropenia and cancer.*J Pediatr Hematol Oncol.* 2012, 34(2):122-7.
- 35) Le Moullec JM, The complete sequence of human procalcitonin, *FEBS Letters* 1984, 167(1), 93-97.

- 36) Christ-Crain M, Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in low respiratory tract infections : cluster-randomised singleblinded intervention trial, *Lancet*, 2004; 363(9409) 600-607.
- 37) Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia; a randomized trial *AM J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84.
- 38) Wacker C , Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;426-35.
- 39) Reyna-Figueroa J , Lagunas-Martínez A, Martínez Matsumoto P, Madrid-Marina V. Procalcitonin as a diagnostic biomarker of sepsis in children with cancer, fever and neutropenia: literature review. *Arch Argent Pediatr*. 2015, 113(1):46-52.
- 40) Reitman AJ, Pisk RM, Gates JV 3rd, Ozeran JD. Serial procalcitonin levels to detect bacteremia in febrile neutropenia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012; 1175-83.
- 41) Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52:561-571.
- 42) Abernathy TJ, Avery OT. The occurrence during acute infection of a protein not normally present in the blood. I. Distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C-polysaccharide of pneumococcus. *J Exp Med* 1941;73:173-181.
- 43) Hart WR. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med* 1989;56:126-130.
- 44) Gill CW, Bush WS, Burleigh WM, Fischer CL. An evaluation of a C-reactive protein assay using a rate immunonephelometric procedure. *Am J Clin Pathol* 1981;75:50-55.
- 45) Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12:1179-1186.
- 46) Ridker PM, Hennekens CH, Burins JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.

- 47) Şişman AR, Küme T, Taş G, Akan P, Tuncel P. Comparison and evaluation of two C-reactive protein assays based on particle-enhanced immunoturbidimetry. *J Clin Lab Analysis* 2007;21:71-76.
- 48) Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 513-30.
- 49) HindCRK, Pepys MB. The role of serum C-reactive protein (CRP) measurement in clinical practice. *Int Med* 1984; 5:112-51.
- 50) Shaoul R, Lahad A, Tamir A, Lanir A, Srugo I. C reactive protein (CRP) as a predictor for true bacteremia in children. *Med Sci Monit* 2008; 255-261.
- 51) Peltola H, Jaakkola M. Serious bacterial infections. C-reactive protein as a serial index of severity. *Clin Pediatr (Phila)* 1988:532-7.
- 52) Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrileneutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med* 2012; 18:10:6.
- 53) Thuno M, Macho B, Eugen-Oslen J. suPAR: The Molecular crystal ball. *Dis Markers* 2009; 27(3):157-72.
- 54) Østergaard C, Benfield T, Lundgren CT, Eugen- Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis* 2004, (36) 1;14–19.
- 55) Wittenhaugen P, Kronborg G, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, Eugen-Olsen J. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004, 10, 409– 415.
- 56) Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer TK, Parner J, Aaby P, Gomes VF, Lisse I. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6, 686–692.
- 57) Rønne E, Pappot H, Grøndahl-Hansen J, Høyer-Hansen G, Plesner T, Hansen NE, Danø K. The receptor for urokinase plasminogen activator is present in plasma from healthy donors and elevated in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1995; (89) 3; 576–581.

- 58) Ploug M, Rønne E, Behrendt N, Jemsen A, Blasi F, Danø K. Cellular receptor for urokinase plasminogen activator. Carboxyl-terminal processing and membrane anchoring by glycosyl-phosphatidylinositol. *The Journal of Biological Chemistry*; 1991, (266) 1926–1933.
- 59) Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Journal of Medical Virology* 2008; (80); 209–216.
- 60) Stephens RW, Pedersen A, Nielsen HJ, Hamers M, Høyer-Hansen G, Rønne E, Dybkjær E, Danø K, Brunner N. ELISA determination of soluble urokinase receptor in blood from healthy donors and cancer patients. *Clin Chem* 1997; 43 (10); 1868–1876.
- 61) Wang Y, Dang J, Johnson JK, Selhamer JJ and Doe WF. Structure of the human urokinase receptor gene and its similarity to CD59 and the Ly-6 family. *Eur J Biochem* 1995; 227 (1-2); 116–122.
- 62) Roldan AL, Cubellis MV, Masucci MT, Behrendt N, Lund LR, Danø K, Appella E, Blasi F. Cloning and expression of the receptor for human urokinase plasminogen activator, a central molecule in cell surface, plasmin dependent proteolysis. *The EMBO Journal* 1990; 9 (2); 467–474.
- 63) Behrendt N, Ploug M, Patthy L, Houen G, Blasi F, Danø K. The ligand-binding domain of the cell surface receptor for urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 1991; 266 (12) 7842–7847.
- 64) Behrendt N, Rønne E, Ploug M, Petri T, Løber D, Nielsen LS, Schleuning WD, Blasi F, Appella E, Danø K. The human receptor for urokinase plasminogen activator. NH₂-terminal amino acid sequence and glycosylation variants. *The Journal of Biological Chemistry* 1990; 265 (11) 6453–6460.
- 65) Llinas P, Le Du MH, Grdsvoll H, Danø K, Ploug M, Gilquin B, Stura EA, M'endez A. Crystal structure of the human urokinase plasminogen activator receptor bound to an antagonist peptide. *The EMBO Journal* 2005; 24 (9), 1655–1663.
- 66) Blasi F. uPA, uPAR, PAI-1: key intersection of proteolytic, adhesive and chemotactic highways?. *Immunol Today* 1997; 18 (9) 415–417.
- 67) Ekmekci H, Sonmez H, Ekmekci OB, Ozturk Z, Domanic N, Kokoglu E. Plasma vitronectin levels in patients with coronary atherosclerosis are increased and correlate

- with extent of disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2002; 14 (3) 221–225.
- 68) Waltz DA and Chapman HA. Reversible cellular adhesion to vitronectin linked to urokinase receptor occupancy. *The Journal of Biological Chemistry* 1994; 269 (20), 14746–14750.
- 69) Balabanov R, Lisak D, Beaumont T, Lisak RP, Dore-Duffy P. Expression of urokinase plasminogen activator receptor on monocytes from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate (copolymer 1). *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8 (6); 1196–1203.
- 70) Min HY, Doyle LV, Vitt CR, Zandonella CL, Stratton-Thomas JR, Shuman MA, Rosenberg S. Urokinase receptor antagonists inhibit angiogenesis and primary tumor growth in syngeneic mice. *Cancer Research* 1996; 56 (10); 2428–2433.
- 71) Djoba Siawaya JF, Ruhwald M, Eugen-Olsen J, Walzl G. Correlates for disease progression and prognosis during concurrent HIV/TB infection. *Int J Infect Dis* 2007; 11 (4); 289–299.
- 72) Ostrowski SR, Ullum H, Goka BQ, Høyer-Hansen G, Obeng-Adjei G, Pedersen BK, Akanmori BD, Kurtzhals JAL. Plasma concentrations of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 191 (8); 1331–1341.
- 73) Kofoed K, Schneider UV, Scheel T, Andersen O, Eugen-Olsen J. Development and validation of a multiplex add-on assay for sepsis biomarkers using xMAP technology. *Clinical Chemistry* 2006; 52 (7); 1284–1293.
- 74) Strehlow MC, Emond SD, Shapiro NI, Pelletier AJ, Camargo CA. National study of emergency department visits for sepsis, 1992 to 2001. *Jr Ann Emerg Med* 2006; 48 (3); 326–331.
- 75) Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dückers H, Horn A, Yagmur E, Zimmermann H, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2011; 15:R63.
- 76) Molkanen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, Järvinen A. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:1417–1424.

- 77) Koch A, Tacke F. Why high suPAR is not super – diagnostic, prognostic and potential pathogenic properties of a novel properties of a novel biomarker in the ICU. *Critical Care* 2011; 15:1020.
- 78) Kaya S, Köksal İ, Menteşe A, Sönmez M, Sümer A, Sönmez-Yıldırım S, Yılmaz G. The significance of serum urokinase plasminogen receptor (suPAR) in the diagnosis and follow up febrile neutropenic patients with hematologic malignancies. *Int J Infect Dis* 2013; 17; 1056-e1059.
- 79) Ertorsun AD, Bağ B, Uzar G, Turanoğlu MA. ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi yöntemi ile tanı testlerinin performanslarının değerlendirilmesi. (<http://tip.baskent.edu.tr/egitim/mezuniyetoncesi/calismagrp/ogrsmpzsnm12/10.2>,).
- 80) Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, Schultz MJ. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med* 2012; 38(9):1418-28.
- 81) Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, Eugen-Olsen J. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:409–415.
- 82) Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, Pessi T, Aittoniemi J. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med* 2011; 270:32–40.
- 83) Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010; 14:R15 .
- 84) Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007; 30:556–573.
- 85) Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infection hope for hype? *Swiss Med Wkly* 2009; 139:318–326.
- 86) Florquin S, van den Berg JG, Olszyna DP, Claessen N, Opal SM, Weening JJ, van der Poll T. Release of urokinase plasminogen activator receptor during urosepsis and endotoxemia. *Kidney Int* 2001; 59:2054–2061.

- 87) Kolho KL, Valtonen E, Rintamaki H, Savilahti E. Soluble urokinase plasminogen activator receptor suPAR as a marker for inflammation in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(8-9):951-5.
- 88) Wittenhagen P, Andersen JB, Hansen A, Lindholm L, Ronne F, Theil J, Tvede, Eugen-Olsen J. Plasma Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor in Children with Urinary Tract Infection Biomarker Insights 20116; 79-82.
- 89) Wrotek A, Jackowska T, Pawlik K. Soluble urokinase plasminogen activator receptor: an indicator of pneumonia severity in children. *Adv Exp Med Biol*; 2015;835: 1-7.
- 90) Ostrowski SR, Ullum H, Goka BO, Hoyer-Hansen G, Obeng-Adjei G, Pedersen BK, Akanmori BD, Kurtzhals JAL. Plasma concentrations of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Are Increased in Patients with Malaria and Are Associated with a Poor Clinical or Fatal Outcome 2005; 191 (8); 1331-41.
- 91) Chaudhary N, Kosaraju K, Bhat K, Bairy I, Borker A. Significance of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in children and young adults with febrile neutropenia during chemotherapy for cancer: a prospective study. *J Ped Hem Oncol* 2012; 34(8):617-23.
- 92) Meidani M, Khorvash F, Abolghasemi H, Jamali B. Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia. *South Asian J Cancer* 2013; 2(4) : 216-219.
- 93) Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Venegas M, O'Ryan M, Salgado C, Topelberg S, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M, de la Maza V, Vergara A, Farfán MJ, Torres JP. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(12):1318-23.
- 94) Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(10):e390-6.

