

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL) VE AKUT MYELOİD  
LÖSEMİ (AML) HASTALARINDA FEBRİL NÖTROPENİDE  
SERUM ENDOCAN DÜZEYİ**

**Dr. Eylem ALINCAK**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2013**



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL) VE AKUT MYELOİD  
LÖSEMİ (AML) HASTALARINDA FEBRİL NÖTROPENİDE  
SERUM ENDOCAN DÜZEYİ

Dr. Eylem ALINCAK

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Necat Akdeniz AKGÜN

ESKİŞEHİR  
2013

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Eylem ALINCAK'a ait "Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve Akut myeloid lösemi (AML) hastalarında febril nütropenide serum Endocan düzeyi" adlı tez çalışması jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: ... / .. / 2013

Jüri Başkanı                      Prof.Dr. Necat Akdeniz AKGÜN  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye                                      Prof.Dr. Özcan BÖR  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye                                      Prof.Dr. Abdülkadir KOÇAK  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ..... Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana değerli bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, tezimin gerçekleşmesinde bana destek veren tez danışmanım hocam Prof. Dr. Necat Akdeniz AKGÜN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen ve değerli katkıları olan Prof. Dr. Yurdanur AKGÜN' e, Doç. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ' ye ve mikrobiyoloji teknisyeni Esra BİLİR' e teşekkür ederim.

## ÖZET

**Alıncak E. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve Akut myeloid lösemi (AML) hastalarında febril nötropenide serum endocan düzeyi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.** Febril nötropenik lösemi hastalarında enfeksiyon varlığını ve prognozu belirlemede çeşitli laboratuvar parametrelerinin yararlı olduğu gösterilmişse de maliyeti yüksek bu parametrelerin çoğunun rutin kullanıma girmesi uygun bulunmamıştır. Endocan angiogenesis, lenfogenesis ve kanser gelişimde rol alan anahtar moleküllerden biri olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, hastanemizde Mayıs 2012 – Nisan 2013 tarihleri arasında takip edilen pediatrik febril nötropenik hastalarımızın atak başlangıcında kantitatif endocan değerleri ölçülerek febril nötropenik hastalarda enfeksiyon ve mortalite varlığını doğru ve güvenilir bir şekilde göstermekte endocan'ın katkısını değerlendirmek amaçlandı. Çalışmamıza 1 ay ile 18 yaş arası ALL ve AML tanılarıyla takip edilen ve febril nötropeni atağı geçiren toplam 20 hastada 33 febril nötropeni atağı ile kontrol grubu olarak nötropenisi ve ateşi olmayan 33 ALL ve AML hastaları ile enfeksiyonu olmayan 24 sağlıklı hasta dahil edildi. Febril nötropeni etyolojisinde atakların 15'inde (%45) bakteriyel enfeksiyon ve 4'ünde (%12) invaziv fungal hastalık saptanırken geri kalan 14'ünde (%43) ise herhangi bir etken gösterilememiş olup idiyopatik febril nötropeni olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan hastalardan febril nötropenik atak gelişen 3 hasta (%9) eksitus oldu. Serum endocan düzeyleri febril nötropenisi olan hasta grubunda 0.094 ile 0.943 ng/ml arasında değişmekte olup, medyan 0.241 ng/ml idi. Febril nötropenisi olan hasta grubunda medyan serum endocan düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanırken ( $p < 0.01$ ), febril nötropenisi olmayan lösemi hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda serum endocan düzeyleri arasında fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Sonuç olarak; Çalışmamızda serum endocan seviyelerinin febril nötropenin tanınmasında bir gösterge olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Serum endocan düzeylerinin seri olarak takip edilmesi, enfeksiyon nedeni veya hastalığa bağlı ateş tablosunun ayırılmasında yararlı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: ALL, AML, febril nötropeni, çocuk, endocan

## ABSTRACT

**Alıncak E. Serum levels of endocan in febrile neutropenia patients with AML and ALL, Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Child Health and Diseases Expertise Paper in Medicine, Eskişehir, 2013.**

Although various laboratory parameters have been shown to be useful in determining the existence of infection and the prognosis in febrile neutropenic patients, none of these expensive markers are appropriate for routine use. Endocan is a sulfate proteoglycan which is encoded by a single gene and plays important roles in inflammation, angiogenesis, and tumor metastasis. The aim of this study was to determine diagnostic and prognostic value of endocan in febrile neutropenic patients by taking the Endocan levels at the beginning of the attack from the pediatric febrile neutropenia patients seen between May 2012 and April 2013 at our hospital. 20 previously diagnosed ALL and AML patients with 33 febrile neutropenia attacks between the age of 1 month and 18 years are included, as control group 33 previously diagnosed ALL and AML patients without febrile neutropenia and 24 healthy children are included. In 15 (%45) patients bacterial infection, in 4 (%12) patients invasive fungal infection is determined and in 14 (%43) of the patients, no infectious agent is shown and are accepted as idiopathic febrile neutropenia. 3 of the febrile neutropenic patients died during the trial. The serum endocan levels in febrile neutropenic patients are found between 0.094 and 0.943 ng/ml, with median 0.241 ng/ml. The median serum endocan levels in febrile neutropenic patients is higher compared to control group( $p<0.01$ ). No difference is found between the median serum endocan levels of the patients without febrile neutropenia and control group ( $p>0.05$ ). As result, it is shown that serum endocan levels can be used to determine febrile neutropenia. It is shown that following the serum endocan levels is useful to separate the fever caused by infection and the fever related to the illness.

Key Words: ALL, AML, febrile neutropenia, children, endocan

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	v
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	16
2. GENEL BİLGİLER	18
2.1. Tanımlama	18
2.2. Epidemiyoloji	18
2.3. Etyopatogenez	20
2.4. Lösemide Risk Etmenleri	20
2.4.1. Genetik hastalıklar ve lösemi	20
2.4.2. Radyasyon ve lösemi	20
2.4.3. Kimyasal maddeler ve lösemi	21
2.4.4. Lösemi ve enfeksiyonların ilişkisi	21
2.5. Sınıflama	22
2.5.1. Akut Lenfoblastik Lösemide (ALL) Sınıflama	23
2.5.2. Akut Nonlenfoblastik Lösemide (ANLL) Sınıflama	26
2.6. Prognoza Etki Eden Faktörler	28
2.7. Malignite Hastalarının Doğal Savunma Mekanizmalarında Bozukluklar	29
2.8. Febril Nötropeni	30



	Sayfa
2.8.1. Tanımlar	30
2.8.2. Febril Nötropenide Etkenler	31
2.9. Febril Nötropeniye Yaklaşım	34
2.9.1. Türk Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu	34
2.9.2. Antimikrobiyal profilaksi	43
2.10. Akut Faz Proteinleri	44
2.10.1. Akut faz proteinlerinin klinik kullanımı	45
2.10.2. C-Reaktif Protein	45
2.10.3. Prokalsitonin	46
2.10.4. Solubl Adezyon Mokülleri	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	52
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	68

## SİMGELER ve KISALTMALAR

AFY	Akut faz yanıtı
AML	Akut miyeloid lösemi
ANLL	Akut nonlenfoblastik lösemide
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
ATRA	All-trans retinoik asit
BAL	Bronkoalveolar lavaj
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CALLA	Common leukemia-associated antigen
CIg	İntrasitoplazmik Ig
CMV	Cytomegalovirus
CRP	C-reaktif protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr virus
EORTC/ MSG	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonunun/ Mikoza Çalışma Grubu
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
ESM-1	Endothelial cell specific molecule 1
FAB	French-American-British
FGF-2	Fibroblast growth factor-2
GAG	Glukozaminoglukan
GalNAc	N-acetylgalactosamine
HHV6	Human herpes virus 6
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HTLV-I	Human T-cell leukemia virus-I
ICAM-1	İntersellüler adezyon molekülü-1
IDSAs	Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
IdUA	İdronic asit
Ig	İmmüoglobulin

IL	İnterlökin
Kİ	Kemik iliği
KAE	Klorasetat esteraz
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LFA-1	Leukocyte function - associated antigen-1
LPS	Lipopolisakkarid
MASCC	The Multinational Association for Supportive Care in Cancer
Max	Maksimum
Min	Minimum
MRG	Manyetik Rezonans görüntüleme
MSS	Merkezi sinir sistemi
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NPV	Negatif prediktif değer
NSE	Nonspesifik esteraz
Ort	Ortalama
PAS	Periodik asit schiff
Ph	Philedelphia
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PPV	Pozitif prediktif değer
RNA	Ribonükleik asit
SAA	Serum Amiloid A
SB	Sudan black
SD	Standart deviasyon
SIRS	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
TdT	Terminal deoksinükleotidil Transferaz
TMP-SMX	Trimetoprim-sulfametaksazol
TNF $\alpha$	Tümör nekroz faktör $\alpha$
VEGF	Vasküler endotelyal growth faktör
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
Vwf	Von Willebrand factor

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Dağılımı	19
2.2. Febril Nötropenide Başlangıç Tedavisi	40
2.3. Başlangıç tedavisiyle üç-beş günde ateşi düşen hastaya yaklaşım	41
2.4. Başlangıç tedavisiyle üç-beş gün içinde ateşi düşmeyen ve ateş sebebi bilinmeyen hastaya yaklaşım	42
2.5. Çeşitli klinik durumlara göre antibiyotik tedavisinin süresi	43
3.1. Endocan standart eğrisi	53

**TABLÖLAR**

	Sayfa
2. 1. Akut lösemilerde morfolojik ve histokimyasal sınıflama	23
2. 2. ALL 'de kullanılan immüfenotipleme	28
2. 3. Akut lösemili hastalarda enfeksiyona yatkınlık nedenleri	30
2. 4. Nötropenik kanser hastalarında en sık izole edilen mikroorganizmalar	32
2. 5. Ateşli nötropenide başvuruda düşük risk için skorlama indeksi	37
2. 6. Febril nötropenik hastalarda risk faktörleri	39
2. 7. Glikopeptid içeren kombine tedavi kullanılması gereken durumlar	39
4. 1. Hastaların ve kontrol grubunun cinsiyete ve yaşa göre dağılımları	54
4. 2. Hastaların primer tanıları	55
4. 3. Febril nötropeni ataklarının etyolojisi	55
4. 4. Hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	57
4. 5. Hastaların akut faz reaktanlarının karşılaştırılması	55
4. 6. Çalışma gruplarında serum endocan düzeylerinin karşılaştırılması	59

## 1. GİRİŞ

Akut lösemi, normal lenfoid ve miyeloid ana hücrelerin hematopoezin özgün bir evresinde durarak, klonal ekspansiyonu sonucu oluşan, çocukluk çağının en sık görülen hematolojik malign hastalığıdır. Tüm çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini akut lösemiler oluşturmaktadır. Onbeş yaş altındaki çocuklarda görülen malign hastalıkların yaklaşık olarak % 23'ü akut lenfoblastik lösemidir (ALL). ALL yalnız çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığı olması açısından değil tedavide elde edilen başarılar açısından da bu yaş grubunun en önemli malign hastalığı özelliğini taşımaktadır. Çocukluk çağı malign hastalıklarında kür şansı %77-80'lere ulaşmıştır(1, 3).

Akut myeloid lösemilerde(AML) prognozun akut lenfoblastik lösemiye(ALL) oranla daha kötü olduğu bilinmektedir(3, 7).

Onkolojide acil durumların erken ve etkili tedavi ile ortadan kaldırılması mortalite ve morbiditeyi daha da azaltacaktır. Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapiye ikincil gelişen nötropeniye bağlı enfeksiyonlar onkolojik acillerdir. Febril nötropenik hastalarda ateşin nedeni olarak enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenleri güvenilir bir biçimde birbirinden ayırt etmek güçtür. Bu hastalarda enfeksiyonun tek belirtisi çoğu kez ateş olmakla birlikte, enfeksiyonun seyri son derece hızlı olabilir ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Yoğun kemoterapi alan hastaların %80'inde nötropeni sırasında ateş gelişmesi beklenir. Kansere ya da kanser tedavisine ikincil gelişen nötropeniye bağlı ateşli enfeksiyon ilişkisi ilk olarak 1960'larda tanımlanmıştır. Başlangıçta daha nadir rastlanılan bu ilişki, sitotoksik ilaçların daha yaygın ve yoğun kullanılmasından sonra ciddi bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır ve geliştirilen kılavuz ve algoritmeler ile tedavi edilmeye başlanmıştır(1, 7, 14, 21, 22, 25, 26).

Nötropenik hastaların sadece % 30-50'sinde ateşin kaynağı klinik ya da mikrobiyolojik olarak tanımlanabilen enfeksiyonlar iken, diğer durumlarda kaynak saptanamamaktadır. Bu nedenle erken enfeksiyonu gösterebilecek, spesifik, hızlı ve yüksek etkinlikli belirteçlere gereksinim vardır. Bu amaçla akut faz proteinlerinden C-reaktif protein (CRP) ve Serum Amiloid A (SAA), proinflamatuvar sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-8), solubl adezyon molekülleri (solubl E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1, intersellüler adezyon molekülü-1) ve son

zamanlarda prokalsitoninin serum ve plazma konsantrasyonları ölçülerek bunların nötropenik ateşin sebebi olabilecek infeksiyonları tanımlamada yararlı olup olamayacağı üzerinde çalışılmaktadır(38, 40).

Endocan ya da ESM-1(endothelial cell specific molecule 1) ilk kez endotelial hücre kültürlerinde bulunmuştur(72). Endocan anjiogenezis, lenfogenezis ve kanser gelişimde rol alan anahtar moleküllerden biri olarak tanımlanmıştır. Bu proteoglikanın vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ya da fibroblast growth faktör-2 (FGF-2) gibi proanjiojenik ve tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) ve interlökin 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ) gibi proinflamatuvar moleküller tarafından sentezi artırılır. Ayrıca sepsis patogeneğinde rol oynayan gram negatif bakteri duvarının önemli bir mediatörü olan lipopolisakkarid(LPS) tarafından sentezi uyarılan endotelial hücrelere spesifik bir moleküldür(73).

Yeni tedavi rejimlerine rağmen sepsis nedenli mortalitenin yüksek olması patojenlere karşı konak yanıtının ve tedavinin izleminde yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır(80, 81).

Yaptığımız detaylı literatür değerlendirmesinde febril nötropeni hastalarında endocan ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır. Erişkinlerde akut myeloid lösemi olgularında serum endocan düzeyi ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte çalışmamız, çocukluk çağı lösemilerinde ve febril nötropenide serum endocan düzeylerini değerlendiren ilk klinik çalışmadır.

Bu çalışmada, mayıs 2012 – nisan 2013 tarihleri arasında takip edilen pediatrik febril nötropenik lösemi hastalarının atak başlangıcında kantitatif endocan değerleri ölçülerek febril nötropenik hastalarda enfeksiyon ve mortalite varlığını doğru ve güvenilir bir şekilde göstermekte endocan' ın katkısını değerlendirmek amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanımlama

Kelime anlamı “ kanda beyazlaşma “ olan lösemi, normal myeloid ya da lenfoid hematopoezin spesifik bir kademesindeki duraklama ve klonal çoğalma sonucu neoplastik hücrelerin kemik iliği ve diğer dokuları kaplaması ve periferik kanda birikmesi ile karakterize, etyolojisi tam olarak bilinmeyen ve tedavi edilmediğinde ölümlü sonuçlanan geniş bir hastalık grubudur (1, 2,12).

Lösemik hücrelerin kemik iliği (Kİ) dışındaki dokularda birikmesiyle oluşan kitleler miyeloblastom veya lenfoblastom olarak tanımlanmış olup bu ekstramedüller tutulumun en sık görüldüğü yerler; merkezi sinir sistemi(MSS), kemikler, meme dokusu, gonadlar ve lenf nodülleri, cilt, paranazal sinüslerdir(2).

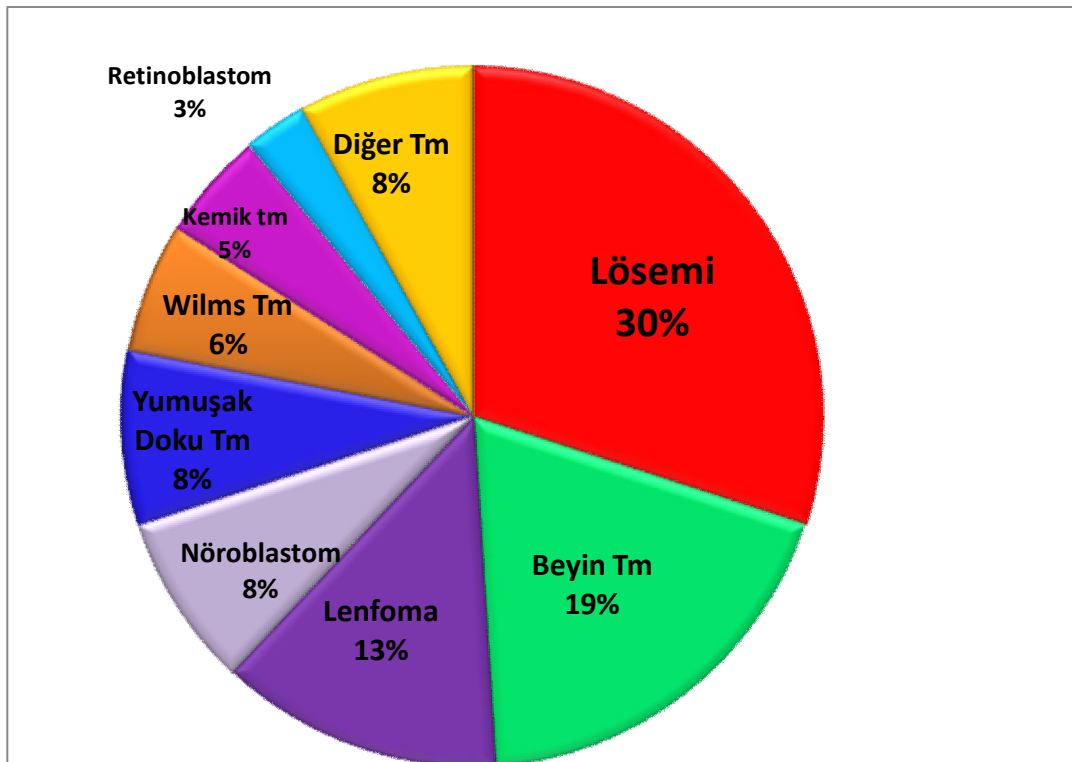
### 2.2. Epidemiyoloji

Çocuklarda akut lösemiler ortalama 1/25000 çocuk/yıl oranında görülür. ALL çocuklarda en sık görülen kanser türüdür. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu oluşturmaktadır(şekil 2. 1)(9). Yeni tanı almış lösemilerin %75' ini, akut lösemilerin ise %80 'ini oluşturmaktadır(27). Ancak bu sıklık başta genetik ve çevresel faktörler olmak üzere birçok nedene bağlı olarak değişebilmektedir(28,29). ABD' de 15 yaşından küçüklerde ALL görülme sıklığı 3.4/100.000'dir. Ülkemizde Tübitak'ın dahil olduğu 5 büyük pediatri merkezinde incelenen toplam 10548 pediatik malignite arasında lösemiler ilk sırada yer almaktadırlar(69). ALL ve AML insidansı tüm toplum ele alındığında yaklaşık olarak eşittir. Fakat ALL çocukluk döneminde, AML erişkin dönemde daha siktir (13,17). ABD'de 1 yılda tanı alan olguların  $\frac{3}{4}$ ' ü ALL, kalanı AML'dir (31).

ALL'nin en sık görüldüğü yaş 2 ile 6 yaş arası olup, 3-4 yaşlarında pik yapar (10, 12). Gelişmiş ülkelerde ise, ALL'nin yaş-insidans eğrisi, 1 ve 4 yaşları arasında doruk noktaya ulaşmaktadır. En sık görüldüğü yaşlar ise 2-3 yaş arasındır (>80/milyon). Bu oran 8-10 yaşlarında 20/milyon' a düşmektedir. 2-3 yaş arası ALL görülme sıklığı süt çocukluğu dönemine göre 4 kat, 19 yaşa göre 10 kat daha fazladır. AML' nin yaş dağılımına bakıldığında her yaşta görülmekle birlikte yenidoğan ve adölesan döneminde hafif bir pik yapmaktadır. Çocukluk çağı ALL olgularında yapılan çalışmalarda kız/erkek oranı 1/1.2 olarak belirlenmiştir (10, 21,



28). Bu oran 1.1:1- 1.3:1 arasında değişmektedir. Cinsiyet dağılımındaki fark puberte döneminde daha da belirginleşir. AML insidansı açısından her iki cinsiyet arasında fark yoktur(3). ALL'li çocuğun kardeşlerinde ve çift yumurta ikizlerinde genel popülasyona oranla ALL gelişim riski 2-4 kat artmıştır. Tek yumurta ikizlerinde ise bir kardeşte ALL varsa, diğerinde 5 yıl içinde ALL gelişme riski %20'dir (12, 34). Ayrıca trizomi 21, Schwachman sendromu, Bloom sendromu, Ataksi-telanjipektazi, Klinefelter sendromu, Fanconi aplastik anemisi, Kostmann hastalığı, Diamond-Blackfan sendromu gibi birçok genetik defektli hastalıklar lösemi ile ilişkili bulunmuştur. Örneğin Down sendromlu çocuklarda 10 yaşına kadar lösemi gelişme riski 1/74 olarak bildirilmiştir. Bloom Sendrom'unda lösemi oluşma riski 1/8'dir (11, 28, 35).



Şekil 2. 1. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Dağılımı

Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) & Turkish Pediatric Hematology Society (TPHD) Pediatric Tumor Registry, 2002-2008 verileri

### 2.3. Etyopatogenez

Akut lösemilerin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Sonsuz çoğalma yeteneği olan hematopoetik kök hücrelerin diferansiasyon, diğer ifade ile olgunlaşma göstermeden bir mutasyon sonucu devamlı çoğalması ile gelişir. Yapılan çalışmalar blastların klonal olduğunu göstermiştir. Löseminin tek bir hücreden gelişen bir hastalık olduğu yani klonal olduğu ya T lenfosit reseptörleri veya B hücre yüzeyel Ig'lerinin moleküler incelenmesi sonucunda saptanan özelliklerin tüm blastlarda aynı olduğunun gösterilmesi ile ispatlanmıştır (1).

Patogenezde tek bir mutasyondan daha çok ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan mutant hücrenin çoğalması sorumlu tutulmaktadır. Bu teoriler arasında en fazla destek gören Knudson'un "Two hit teorisi"dir. Bu düşünceye göre çocuk henüz anne karnında iken ilk mutasyon oluşur. İkinci mutasyonsa postnatal dönemde çevresel faktörler sonucunda(enfeksiyon, radyasyon, toksin, diyet, immün supresyon, vb) gelişir. Tüm bu mutasyonlar sonucunda 2 olay gelişmektedir: Tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybı(delesyon, hipometilasyon veya mutasyon) ve protoonkogenlerde fonksiyon kazanımı(mutasyon, translokasyon, amplifikasyon). Apoptoza karşı direnç kazanan tek bir hücrenin çoğalma yeteneğini kaybetmeden farklılaşma özelliğini kaybetmesi sonucu ölümsüz lösemik klon gelişir. Bu sürekli çoğalan hücreler kemik iliği ve organları istila ettiğinde lösemi klinik olarak saptanacak duruma gelmiş olur. Genellikle lösemi kemik iliğinden başlayıp diğer organlara yayılır, ancak çok nadiren kemik iliği organ tutulumunu takip edebilir(ekstramedüller başlangıç)(3).

### 2.4. Lösemide Risk Etmenleri

#### 2.4.1. Genetik Hastalıklar ve Lösemi

Down sendromu, Schwachman sendromu, Bloom sendromu, Ataksi-telanjiektazi, Klinefelter sendromu, Fanconi aplastik anemisi, Kostmann hastalığı, Diamond-Blackfan sendromu lösemi ile ilişkili bulunmuş hastalıklardır(11, 28).

#### 2.4.2. Radyasyon ve Lösemi

Hiroshima' da kurtulanlar arasında 12 yıl içerisinde lösemi gelişme riski 1/60 olarak bildirilmiştir. Ancak ilginç olarak bombalama sırasında hamile olan kadınların doğan çocuklarında lösemi riskinde bir artış saptanmamıştır. Doğum öncesinde

düşük dozlu röntgen incelemesi yapılan hamilelerin bebeklerinde risk 1,5- 2 kat artmıştır. Bu hafif artış bu çocuklarda lösemi gelişme riskinin sadece ışının doğrudan etkisine değil, anneyle ilgili başka olası etmenleri düşündürmüştür. Radyoaktif ortamlarda çalışan erkeklerin çocuklarında lösemi geliştiği de bildirilmiştir. Bu bulgular iyonize edici ışınların lösemi gelişmesinde önemli olduğunu göstermektedir(12).

#### **2.4.3. Kimyasal Maddeler ve Lösemi**

Kimyasal etkenlerden belki de en iyi incelenmiş olanı benzendir. Benzene maruz kalmak lösemiden daha çok kemik iliği hipoplazisi ya da aplazisi yapmaktadır, fakat lösemi ile ilişkisi de kesin olarak gösterilmiştir. Sanayide kullanımının kısıtlanmış olmasına rağmen arabaların egzoz gazında ve sigarada bulunması günümüzün en önemli sağlık sorunu olarak bu atıkları işaret etmektedir. Ancak sorun bununla da bitmemektedir. Çünkü lösemiye neden olduğu iddia edilen benzenin etkin metabolitleri fenol, hidrokinon, katekol ve 1, 2, 4- benzenetriol'dür ve bu maddeler rahatsız edici bir biçimde bazı yiyeceklerde ve bazı sanayi ürünlerinde karşımıza çıkmaktadır. Örneğin fenol bazı gıdalarda ve çok sayıda deri losyonunda, dudak kremlerinde, bazı anesteziyelerde, hidrokinon ise fotoğraf banyolarında bulunmaktadır. Hidrokinon ve katekol de kahve ve sigarada mevcuttur. İnsanlarda ve farelerde yapılan araştırmalarda bu ürünlerden eser miktarda bulunmuştur ve insanlarda lösemi gelişmesinden sorumlu tutulmuşlardır(4).

Toprağında fosfat veya radyumun fazla olduğu bölgelerde lösemi sıklığının arttığı gösterilmiştir(55).

#### **2.4.4. Lösemi ve Enfeksiyonların İlişkisi**

Lösemi ile belirli bir enfeksiyon etkeni arasında şimdiye kadar kesinleşmiş herhangi doğrudan bir ilişki saptanamamıştır. Human T-cell leukemia virus-I (HTLV-I) bazı kronik lenfositler lösemi ile ilişkili bulunmuştur ancak bu hastalarda lösemilerin bulaşıcılığı gösterilememiştir. Finlandiya'da 403 lösemili çocuğun annelerinin hamileliklerinde toplanmış serumlarında yapılan incelemede Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus 6 (HHV6), veya cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonlarının çocuklardaki lösemiyle olan ilişkisi araştırılmıştır(6, 8). Hamileliğin 12-14. haftalarında EBV IgM (+) olan annelerin çocuklarında lösemi

sıklığında artış gösterilmiştir. Aynı şekilde Chlamydia, Helicobacter pylori, Mycoplasma pneumoniae ile hamilelikte oluşan bakteriyel enfeksiyonlar ve bu annelerden doğan çocukların ileride lösemi olması ile ilişkisini araştırmışlar ve M. Pneumonia enfeksiyonları arasında bir ilişki göstermişlerdir(19). Bu çalışmadan yola çıkarak aynı risklere sahip kardeşlerde lösemi ve lenfoma oranlarını araştırılmıştır. Kardeşlerde bir artış saptanmamış ancak kalabalık ailelerde ALL ve AML'nin monositik tipinin daha sık olduğunu, evin küçük çocuklarının büyüklere göre daha az olasılıkla lösemi olduklarını gösterilmiştir(20).

Lösemi gelişimine neden olan ve bugün için kesin olarak bilmediğimiz olay her ne ise ilk adımı fetusun gelişmesi sırasında harekete geçmektedir. Bu olasılığı bize düşündüren en önemli bulgu tek yumurta ikizlerinde akut lösemi gelişme olasılığının artmış olmasıdır. Çocukluk çağındaki lösemide en sık rastlanan genetik bozukluk 12. kromozomda bulunan "TEL" ve 21. kromozomda bulunan "AML1" isimli iki genin birleşmesi şeklinde görülür. Bu bozukluk PCR ölçümleri ile saptanabilmektedir. Bu iki genin kırılma noktaları her hastada farklıdır ancak tek yumurta ikizlerinde aynıdır. Ayrıca bu kırık, hastalar sessiz döneme girdikten sonra artık saptanmaz, yani o klon temizlenir. Dolayısı ile genetik olarak birbirinin eşi olan tek yumurta ikizlerinde fetal dönemde bir kök hücrede birleşme oluşması ve diğer ikize de monokoryonik plasenta aracılığıyla geçmiş olması olası görülmektedir(44).

Bir diğer bulgu Guthrie kartları ile topukdan alınmış kanlarda yapılmış geriye dönük araştırmalara dayanmaktadır (50,67). Lösemi tanısı anında saptanan gen bozukluğunun bu kartlarda PCR incelemesi ile araştırılarak daha doğumda bazı hücrelerde mevcut olduğu gösterilebilmiştir. Ayrıca ileride lösemi oluşmamış çocukların da yaklaşık %1 kadarında topuk kanında birleşmiş genlerinin bulunmuş olması lösemnin ortaya çıkışında "çift vuruş" hipotezini desteklemektedir(67).

## 2.5. Sınıflama

En eski sınıflamalar morfolojik ve histokimyasal boyalar ile boyanma özelliklerine göre yapılmıştır. Akut lösemilerin morfolojik sınıflaması Tablo 2.1 ' de gösterilmiştir(1, 3).

Tablo 2. 1. Akut lösemilerde morfolojik ve histokimyasal sınıflama

Boya	Lenfoblast	Myeloblast	Monoblast	Eritroblast	Megakaryoblast
Romanowsky* boyaları					
Hücre büyüklüğü	Değişken	Büyük	Büyük	Büyük	Değişken
Çekirdek/stop lazma oranı	Yüksek	Düşük	Düşük	Yüksek	Değişken
Sitoplazma	Orta-dar	Bazofilik, orta derece	Gök mavisini, orta	Bazofilik, az	Değişken
Vaküol	0-orta derece	Yok	0-az	Az	Az
Granül	Seyrek	+	+	-	-
Auer çomağı	-	+	+	-	-
Çekirdek	Yuvarlak, katlanmış	Yuvarlak	Lobule	Yuvarlak	Yuvarlak
Kromatin	Değişken	İnce	ince	İnce	İnce
Nükleol	0-2	2-4	1-3	0-5	0-2
Periodik Asit Schiff(PAS)	++	±	±	+++	±
Peroksidaz	-	+++	+	-	-
Sudan Black	-	+++	+	-	-
Esteraz	±	+	+	-	-

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

### 2.5.1. Akut Lenfoblastik Lösemide (ALL) Sınıflama

1976 yılında 200 ALL olgusunun periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon preparatlarının Fransız, Amerikan ve İngiliz(FAB) hematologlarından oluşan bir grup tarafından morfolojik olarak incelenmesiyle, hücrelerin büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmanın bazofili derecesi esas alınarak lenfoblastlar üç gruba ayrılmıştır(2, 12, 55). Ancak gerek FAB sınıflaması, gerekse Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ)' nün yapmış olduğu(56) sınıflama, gözlemciler arasında uyum sağlamadığından yetersiz kalmıştır. Bunun üzerine 1981' de FAB grubu sınıflandırmalarını tekrar gözden geçirerek modifikasyona gitmiştir. Getirilen

kalitatif ve kantitatif ayırıcı tanı kriterleri sonucunda gözlemciler arasındaki uyum %63' den %84' e çıkarılmıştır(57).

FAB sınıflamasına göre ALL' ler üç gruba ayrılır(58).

FAB L1: Hücreler homojen ve küçük olup, sitoplazmaları hafif bazofilik ve dardır. Çekirdek sınırları düzenlidir ve çekirdekçik yoktur ya da çok küçük ve belirsizdir.

FAB L2: Hücreler heterojen ve daha büyük olup, stoplazmaları daha geniştir. Değişken derecelerde bazofilik boyanır. Çekirdek sınırları düzensizdir ve çekirdekçik belirgin olup, bir veya daha fazla sayıdadır.

FAB L3: Hücreler homojen ve büyük olup, sitoplazmaları koyu bazofilik ve geniştir. Sitoplazmada belirgin vakuolizasyon vardır. Çekirdek yuvarlak, sınırları düzenlidir. Çekirdekçik büyük ve belirgin olup veziküller içerir. Bu hücrelerde mitoz siktir. L3, Burkitt lenfomasının lösemik şekli olarak kabul edilmektedir.

Çocukluk çağı ALL olgularının yaklaşık %85-86' sı L1, %13-14' ü L2 ve %1' i L3 tipi lenfoblastlardan oluşmaktadır(58). Erişkinlerde ise en sık L2 tipine rastlanmaktadır(57). Geniş seri çalışmalar ALL' de FAB morfolojisinin remisyon indüksiyonu, hastalısız sağkalım ile toplam sağkalım süresi açısından oldukça belirgin bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir(17, 56, 57, 58). L1 lenfoblastlar daha yüksek remisyon indüksiyon oranı, uzamış remisyon ve sağkalım oranı gösterirler. L2 morfolojisindekiler diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek relaps oranı ile kötü prognoz gösterirler. Diğer prognostik özellikleri iyi de olsa, daha yoğun bir protokolle tedavi edilmektedirler. L3 varyasyonu gösteren hastalar ise en kötü prognoza sahiptir(58).

ALL' li hastaların yaklaşık yarısının hücrelerinde PAS boyası ile reaksiyona giren glikojen inklüzyonları vardır. Lenfoblastlarda, granülositik ve monositik enzimler bulunmadığından myeloperoksidaz, sudan black (SB), klorasetat esteraz ve nonspesifik esteraz(NSE) sitokimyasal boyalarıyla reaksiyon vermezler. ALL' li olguların %90' dan fazlasında lösemik lenfoblastlar “ Terminal deoksinükleotidil Transferaz ” (TdT) adı verilen bir nükleer enzim içerirler. ANLL tiplerinde TdT pozitifliği çok seyrek bulunur (2, 52).

ALL hücrelerinin fenotipini belirlemeye yönelik ilk çalışmalarda iki belirleyici saptanmış ve bunlar 1970' lerin başlarında bu konuda kullanılan yegane

belirleyiciler olarak kalmıştır. Bunlardan biri T hücrelerinin yüzeyindeki koyun eritrosit reseptörleri(E+), diğeri B hücrelerinde bulunan yüzey immünoglobulinlerdir(Ig) (2, 12, 51).

Bu yöntemle göre üç ALL tipi tanımlanmıştır(58).

% 10-20 T hücreli, % 1-5 B hücreli ve kalan % 70-80 her iki belirleyiciyi de taşımayan “non-T, non-B hücre” li ALL. 1970’ lerin ortalarından 1980’ lerin başına kadar geçen süreç içerisinde “common leukemia-associated antigen” (CALLA) in gösterilmesi ve intrasitoplazmik Ig (cIg) zincirlerinin tanımlanmasıyla birlikte non-T, non-B ALL üç alt gruba ayrılmıştır: %80 common ALL( cIg -, CALLA +) kalanı pre-B ALL (cIg +, CALLA +) ve null hücreli ALL ( cIg -, CALLA -).

İmmünolojik sınıflandırmaya göre ALL dört tipe ayrılır(58):

Erken pre- B hücreli ALL: Lenfoblastlar CD 10(CALLA) adı verilen membran antijeni taşırlar. Membran ve intrasitoplazmik immunglobulin ile T hücre antijenleri yoktur. TdT pozitifdir. Çocukluk dönemi ALL’ lerinin yaklaşık 2/3’ ünü oluşturur. Bütün yaş gruplarında en uzun sağ kalım süresine sahiptir.

Pre- B hücreli ALL: Blastik hücreler intrasitoplazmik immunglobulin taşırlar. TdT pozitifdirler ve çocukluk dönemi ALL’ lerinin %20’ sini oluştururlar. Kİ ve merkezi sinir sisteminde (MSS) nüks oranı erken pre-B hücreli ALL’ ye göre daha fazla ve sağ kalım süresi daha kısadır.

B hücreli ALL: Blastik hücrelerin işareti membran yüzey immunglobulinidir. TdT negatifdir ve blastlar FAB L3’ ün morfolojik özelliklerini gösterir. Burkitt lenfomasına özgü kromozom anomalileri taşıyabilirler. Çocuk ve erişkin ALL’ lerinin % 1-2’ sini oluşturur. MSS tutulum insidansı daha yüksek, tedaviye yanıt kötü ve sağ kalım süresi kısadır.

T hücreli ALL: Lenfoblastlar T hücrelerine özgü yüzey antijenleri ve koyun eritrositleri için reseptör taşırlar. CD 10(CALLA) genellikle negatifdir. TdT pozitifdir. Çoğunlukla PAS negatifdir. Asit fosfataz boyasıyla pozitif reaksiyon verirler. Çocuk ve erişkin ALL’ lerinin % 10-15’ ini oluşturur. 1 yaşın altında ve 50 yaşın üstünde seyrek görülür. Çoğunlukla erkeklerde ve yüksek lökosit sayısı ile birlikte. Hastaların %50-60’ ında mediastinal kitle vardır ve MSS tutulumu diğer ALL tiplerinden daha yüksektir. Geleneksel tedaviyle remisyon süresi kısadır(2, 12, 52, 57).

ALL' li çocukların yaklaşık %90' ında anormal karyotipler bildirilmiştir (15,16). Kromozomların hem sayısında hem de yapısında anormallikler saptanmıştır. Hastaların ortalama %67' sinde diploid ya da psödodiploid karyotipler, kalan %33' unde ise hiperploidi karyotipler bulunur. Translokasyonlu (psödodiploidi) ve hipoploidi çocuklar, translokasyonu olmayan ya da hiperploidi çocuklara kıyasla belirgin olarak daha kısa hastalısız sağkalım gösterirler ve toplam sağkalım süreleri daha kısadır. Translokasyonlar en sık izlenen yapısal anomali olup, vakaların % 40 - 57' sinde görülürler. Bazı translokasyonlar spesifik immunfenotiplerle birlikte ve bunların en sık görülenleri; t( 8; 14 ) B hücreli ALL ile, t(1; 19 ) pre-B hücreli ALL ile, t(11;14) T hücreli ALL ile gözlenir. İki ayrı psödodiploid translokasyon grubu lösemilerde önem arzeder. Bunlardan biri t(4; 11) en kötü klinik gidişe sahip olup, standart ALL tedavisine yanıt kötüdür. İkincisi Philedelphia (Ph) kromozomu olup, t(9, 22), ALL' li çocukların % 3–5' inde bulunur. St Jude Çalışma grubunun belirlediği risk faktörlerine göre, Ph kromozom pozitifliği kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmiştir(15).

### **2.5.2. Akut Nonlenfoblastik Lösemide (ANLL) Sınıflama**

1985'de FAB sınıflamasının yeniden gözden geçirilmesiyle ANLL'ler M1'den M7' ye kadar 7 gruba ayrılmıştır. Tüm tipler içinde en az sıklıkla rastlanılan M6 olup, M4 ve M5 alt tipleri özellikle 2 yaşından daha küçük süt çocuklarında görülmektedir.

FAB sınıflama sistemi esas olarak morfolojiye dayandığı için ALL ile ayırım yapılamayan durumlarda histokimyasal boyamadan yararlanır. Miyeloperoksidaz ve Sudan Black boyaları genellikle lösemnin miyelositik orjinli olduğunu göstermesine rağmen, nonspesifik esterazla boyanma monositik farklılaşmayı yansıtır. M6 ve M4E0 alt tipleri dışında ANLL'de blastlar genellikle Periodik Asit Schiff (PAS) negatiftir. Bazı olgularda yüzey immunglobulinleri ile tanı konulur(ALL' nın L2 alt tipi ile ayırımı güç olan M7'de olduğu gibi)(2,12).

#### **FAB M1: Farklılaşmamış Miyeloblastik Lösemi**

Blastlar çok az granülositik farklılaşma bulguları içerir. % 3 veya daha fazla hücre miyeleloperoksidaz pozitifdir. Auer cisimleri bulunabilir. Bazı blastlarda çekirdekçik belirgin ve granül bulunmazken, bir ila altı azurofilik granül vardır ve çekirdek sitoplazma oranı düşüktür.



#### FAB M2: Farklılaşmış Miyeloblastik Lösemi

Morfolojik olarak L2 ile karışabilir. Miyeloid maturasyon bulguları mevcuttur. Azurofilik granüller, auer cisimleri ve belirginleşmiş çekirdekçik dikkati çeker.

#### FAB M3: Promiyelositik Lösemi

Normal promiyelositlere benzeyen hücreler ön plandadır. Sitoplazmasında çok sayıda kaba atipik azurofil granüller, böbrek şeklinde nükleus ve sık olarak dallanma ve birbirine yapışma gösteren auer cisimleri içerirler. Sudan Black(+), klorasetat esteraz (KAE) (+), peroksidaz şiddetli pozitiftir. M3V varyantı mikrogranuler promiyelositik lösemiye ifade eder. Bu grupta granüller görülmesede miyeloperoksidaz pozitiftir.

#### FAB M4: Miyelomonositik Lösemi

Monositik hücreler miyeloblastlar birlikte bulunurlar. Noneritroid seri hücrelerinin %20-80'i monositik seridedir. Noneritroid hücrelerin %30' u blast olabilir. Periferik kanda monositoz görülebilir. M4E0 bu grubun bir varyantı olup eoznofili olması karakteristiktir.

#### FAB M5: Monositik Lösemi

Lösemik hücreler monoblast karakterindedir. Hücreler büyük ve sıklıkla biçimsizdir. Sitoplazmada ince granüller vardır. Auer cisimleri nadir, çekirdek sıklıkla kıvrımlıdır ve 1-4 adet büyük nükleol içerir. NSE (+), SB (-), KAE (-)' dir. PAS granüler ve bloklar halinde görülür. M4 ile karışabilir.

#### FAB M6: Eritrositik Lösemi

Başlangıçta KI ve çevresel kanda bol miktarda atipik, megaloblastik görünümde eritroblastlar bulunur. Daha sonra miyeloblastlar ortaya çıkar. Bu sahada görünüm miyeloblastik lösemiden ayırdedilemez. Eritroblastlar genellikle şiddetli PAS pozitiftirler. Eritrolösemi tanısı KI' indeki hücrelerin % 50' den fazlasının eritroblast ve % 30' dan fazlasının miyeloblast olması ile konur.

#### FAB M7: Megakaryoblastik Lösemi

KI'nde polimorfik megakaryoblastlar hakimdir. Bunlar genellikle miyeloperoksidaz ve sudan black negatiftir. PAS (+) olabilir ve L2 ile karışabilirler. Öte yandan M7' de tanı için trombosit glikoprotein 1b, 2b/3a, 3a ve Von Willebrand Faktör antijenleri saptanabilir. Çevre kanında blast sayısı azdır ve organ infiltrasyonu

nadirdir. Sıklıkla miyelofibroz ile birlikte ve çoğu kez ponksiyonla ilik alınmaz(2, 12).

Monoklonal antikor tekniği ile belirlenen miyeloid belirleyicilerden CD33, CD13, CD15, CD11b, CD14 ve CD36 ANLL' li olguların %90' dan fazlasında eksprese edilmektedir(61).

Akut lösemilerin sınıflaması esas olarak morfolojik ve histokimyasal kriterlere dayanılarak yapılsa da ALL' lerin % 4-25' i miyeloid antijen, ANLL' lerin %11-28'i lenfoid antijen eksprese eder(60). Bazı çalışmalar miyeloid marker varlığının kötü prognoza işaret ettiğini söylese de bazı çalışmalarda da bunun prognoza etkisi olmadığı yönünde görüş bildirilmektedir(61).

Tablo 2. 2. ALL 'de kullanılan immüfenotipler

<b>B-hücreli ALL</b>	<b>Saptanan CD</b>
Pro-B ALL ( B-I)	CD 19 + ve/veya CD 79a +ve/ veya sit CD22 +
Common ALL (B-II)	CD 10 +, sit Ig -
Pre-B ALL ( B-III)	sit Ig +, yüzeyel Ig -
Olgun B ALL ( B-IV)	yüzeyel Ig +
<b>T-hücreli ALL</b>	
Pro-T ALL (T-I)	sit CD3 +, CD 7 +
Pre-T ALL (T-II)	CD 2+ ve/ veya CD 5 + ve/veya CD 8 +
Kortikal T-ALL (T-III)	CD 1a +
Olgun T ALL (T-IV)	CD 1a -, membran CD3 +

## 2.6. Prognoza Etki Eden Faktörler

Hastalık gidişine etki ettiği belirlenen faktörler:

- ❖ **Yaş:** Bir yaş altında ve >10 yaş olan çocuklarda 1-10 yaş arasında olanlara göre daha kötüdür. En kötü prognoz <1yaş grubundadır.

- ❖ **Lökosit sayısı:** Yüksek olan olgularda prognoz kötüdür. Üst sınır BFM protokollerinde 20.000/mm<sup>3</sup>, Amerikan protokollerinde ise 50.000/mm<sup>3</sup> alınır.
- ❖ **İmmünfenotip:** pre B hücreli lösemilerde prognoz daha iyidir. T hücrelilerde kötüdür(25)
- ❖ **Kromozom sayısı ve DNA indeksi:** >50 ve DNA indeksi >1.16 ise prognoz iyidir.
- ❖ **Sitogenetik:** Hipodiploidi, t(9,22), kötü prognozu belirler. Kromozom 4, 10, 17 trizomilerinde ise prognoz iyidir.
- ❖ **SSS hastalığı:** Tanı sırasında SSS tutulumu varsa prognoz RT ve daha yoğun intratekal tedavilere rağmen kötüdür.
- ❖ **Tedaviye erken yanıt:** En önemli prognostik özelliktir. Steroid yanıtı, 8. gün periferik kan yaymasında blast sayısı, 7, 15, 33. gün kemik iliği blast oranları tedavi yanıtı açısından önemli ipuçlarıdır(kemik iliğinde blast sayısına göre sınıflama) (25).

## 2.7. Malignite Hastalarının Doğal Savunma Mekanizmalarında Bozukluklar

Malign hastalıkların kendilerine ait spesifik savunma bozukluklarının olmasının yanı sıra günümüzde agresif tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile kemoterapi ve radyoterapinin etkileri de bu duruma katkıda bulunmaya başlamıştır. Tüm sitotoksik ilaçların normal hematopoetik kök hücreleri üretiminde olumsuz etkileri vardır. Bu yüzden bu hastalarda enfeksiyon için en önemli risk faktörü olan nütropeni kaçınılmazdır. Nütropenin süresi uzadıkça enfeksiyon riski ve buna bağlı mortalite artar(70).

Kemoterapi, radyoterapi ve glukokortikosteroid kullanımı kemotaksis ve fagositik kapasitenin azalmasına ve nötrofiller tarafından hücre içi öldürmenin bozulmasına yol açar. Uzun süreli sitotoksik tedavi, kortikosteroidler, yoğun radyasyon hücrel immüniteyi baskılar. Yoğun radyoterapi ve kemoterapi hipogamaglobulinemiye yol açar(70).

Kemoterapi ve radyoterapi ciltte kuruluk, ter üretiminde azalma, mukozalarda ciddi hasar ve tükürük üretiminde azalmaya yol açarak doğal savunma mekanizmalarını bozar. Cilt ve barsak anatomik bütünlüğünün bozulması, doğal floranın yeterince dekontamine edilememesi, değişik tipte intavenöz yolların

kullanılması, kateter gibi damar yolu açıklıklarının olması, hastanede kalış süresinin uzaması gibi faktörler de enfeksiyon için ek risk faktörlerini oluşturur (Tablo 2.3)(71) .

Tablo 2. 3. Akut lösemili hastalarda enfeksiyona yatkınlık nedenleri

<b><u>Etken</u></b>	<b><u>Etki</u></b>
Nötropeni	Ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyon riski
İmmüsupresyon	Özellikle mantar ve virüslere cevapta yetersizlik
Mukozit	Barsak florasının yayılma riski, <i>Clostridium Difficile</i> enfeksiyonu riskinde artış
Yatış süresi	Hastane enfeksiyonları riski
Uzamış antibiyotik kullanımı	Antibiyotiğe dirençli mikroorganizma oluşma riski, mantar enfeksiyonlarına yatkınlık
Damar yolu açıklığı	Deri bütünlüğünün bozulması, kolonizasyon, bakteriyel sepsis
Parenteral beslenme	Fungal enfeksiyonlara yatkınlık
Graft versus host hastalığı	Mukozal savunmada yetersizlik
Trombositopeni	Transfüzyon ile ilişkili bakteriyel sepsis riski
Anemi	Transfüzyon ile ilişkili viral enfeksiyon riski

## 2.8. Febril Nötropeni

### 2.8.1. Tanımlar

Ateş, Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2002 febril nötropeni kılavuzunda açıkça etkili çevresel faktörler olmaksızın oral yoldan ölçülen vücut sıcaklığının, tek ölçümle 38. 3°C ve üzerinde saptanması veya 1 saat veya daha uzun süreyle 38. 0°C ve üzerinde seyretmesi olarak tanımlanmıştır (18).

2004 yılında ülkemizde yayınlanan pediatrik febril nötropeni kılavuzuna göre ise nötropeni; mutlak nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$  veya daha az olması ya da  $1000/\text{mm}^3$  veya daha az iken 24-48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesinin beklendiği durum olarak tanımlanır. Febril nötropeni ise nötropenik bir hastada ülkemizde en sık aksiller yoldan ölçüm yapıldığı göz önünde bulundurularak; bu yolla ölçülen ateşin bir kez  $38.0^\circ\text{C}$  veya üzerinde saptanması ya da en az bir saat süreyle  $37.5^\circ\text{C}$  ve üzerinde seyretmesi olarak tanımlanmıştır(23).

Çocukluk çağının hemen hemen tüm malignitelerinde yoğun kemoterapi protokolleri ve iyi destek tedavileri ile hastalısız sağkalımda büyük aşamalar kaydedilmiştir. Ancak bu hasta grubu için enfeksiyonlar halen mortalite ve morbiditenin önemli sebebidir. Epidemiyolojik çalışmalar 1-9 yaş arasındaki pediatrik kanser hastalarında sepsis prevalansının %12.8, 10-19 yaş grubunda ise %17.4 olduğunu göstermiştir. Ayrıca normal popülasyonda sepsise bağlı ölüm oranı %10 iken bu oran kanser hastalarında %16 ları bulmaktadır. Sepsise bağlı ölümler kemik iliği nakli yapılan grupta daha da yüksektir(33).

2004 yılında 'Türkiye' deki Pediatrik Hematoloji-Pediatrik Onkoloji Merkezlerinde Febril Nötropeni Tanı ve Tedavi Uygulamaları, Çalışmalar ve Sonuçları' incelenmiştir(9). Bu çalışmaların sonucuna göre Türkiye'de çocuklarda 34 merkezde her yıl yaklaşık 2400 ateşli nötropenik atak görülmektedir.

Risk gruplamasına göre bildirilen tüm febril nötropenik atakların yaklaşık %60 ının yüksek riskli, %40 ının da düşük riskli olduğu görülmüştür(36).

### **2.8.2. Febril Nötropenide Etkenler**

Hematolojik malignensili hastalarda gerek hastalığa bağlı oluşan; gerekse tedavi süreci ve girişimlerden kaynaklanan sebeplerle enfeksiyonlara yatkınlık oluşmaktadır. Nötropenik ateş epizodlarının ancak 1/4' ünde bakteriyemi saptanabilirken, antibiyoterapisi geç başlanan hastalar ağır bakteriyel enfeksiyonlar açısından çok yüksek riskli hale gelmektedirler. Febril nötropenisi olan hastalarda en sık olarak bakteriler olmak üzere çok çeşitli mikroorganizmalar enfeksiyon etkeni olabilmektedir (Tablo 2.4) (24).

Tablo 2. 4. Nötropenik kanser hastalarında en sık izole edilen mikroorganizmalar

**GRAM-POZİTİF AEROB BAKTERİLER**

Koagülaz-negatif stafilokoklar

Viridan streptokoklar

Staphylococcus aureus

Diğer streptokoklar

Enterococcus spp.

Corynebacterium spp.

Listeria monocytogenes

**GRAM-NEGATİF AEROB BAKTERİLER**

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Pseudomonas spp.

Diğer enterobacteriaceae (Proteus, Enterobacter vb.)

Diğer nonfermentatif basiller (Stenotrophomonas maltophilia)

Legionella spp.

**ANAEROB BAKTERİLER**

Bacteroides spp.

Clostridium spp.

Fusobacterium spp.

Propionibacterium spp.

**MANTARLAR**

Candida spp.

Aspergillus spp.

Pneumocystis jiroveci

Diğer mantarlar

(Fusarium, Mucor, Scedosporium, Pseudoallescheria boydii)

**VİRÜSLER**

Herpes simpleks virüs

Varisella zoster virüs

Respiratuvar virüsler

(İnfluenza, parainfluenza, respiratuvar sınırsız virüs)

**PARAZİTLER**

Strongyloides stercoralis

Endemik bölgeye göre baskın olan parazitler (Leishmania gibi)

### **Bakteriler**

Febril nötropenik hastalarda en sık enfeksiyon etkeni bakterilerdir. Hangi bakterilerin daha sık enfeksiyona neden olduğu merkezden merkeze değişiklik gösterebilse de genel görünüm tüm dünyada benzerdir. Büyük kanser merkezlerinde yapılan surveyans çalışmalarına göre 1950-1960 yılları arasında en sık izole edilen etken *Staphylococcus aureus* iken beta-laktamaza dirençli anti-stafilokokal antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle birlikte gram negatif bakteriler ön plana çıkmıştır. Yaklaşık 20 yıl boyunca devam eden bu hakimiyet 1980'li yılların sonundan itibaren yine gram-pozitif bakteriler tarafına değişmiştir. Bu kez koagülaz-negatif stafilokoklar en sık olmak üzere *Enterococcus* türleri ve *S. aureus* izolasyonu artmıştır. 2000'li yıllara gelindiğinde etken olarak gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerin neredeyse eşit olduğu görülmektedir. Bu eşitliğin bazı merkezlerde gram-negatif bakteriler lehine doğru bozulması bazı otoriteler tarafından yine gram-negatif baskın olduğu bir döneme giriş olabileceği yönünde uyarı olarak yorumlanmıştır(24).

### **Mantarlar**

Mantar enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında da dolaşımda yeterli sayı ve fonksiyonda nötrofillerin bulunması gerekmektedir. Öte yandan *Cryptococcus neoformans* ve *Candida* türlerinde humoral immünitinin de önemli bir rolü vardır. Ancak febril nötropenik hastalarda, özellikle hematolojik malignensili olgularda bağışıklık sisteminin birçok ögesi aynı anda hasar gördüğü için mantar enfeksiyonlarının çeşitliliği kaçınılmazdır(24).

Febril nötropenik hastalarda mantarlar sadece insidanslarının artması ile değil değişken direnç paternleri, artan çeşitlilikleri ve tedavi seçeneklerinin kısıtlı olduğu şiddetli enfeksiyonlara yol açmaları nedeniyle de önem kazanan mikroorganizmalardır. Otopsi bulgularına göre hematolojik maligniteli olguların yaklaşık %50'sinde invaziv fungal enfeksiyon saptanmaktadır. Son yıllarda kanser hastalarında, mikolojik tanı yöntemlerindeki gelişmelere, uzun süreli nötropeniye, yoğun kemoterapötik ve steroid uygulamalarına, doku bütünlüğünü bozan girişimler ve mukozit gibi organ hasarına, önceden fungal enfeksiyon veya kolonizasyon öyküsü varlığına, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına ve venöz kateterlerin kullanımının artmasına bağlı olarak invaziv fungal enfeksiyon gelişme

sıklığında artış gözlenmiştir. Kanser hastalarında invaziv fungal enfeksiyonların %90' ından *Aspergillus* ve *Candida* türleri (özellikle *Candida albicans*) sorumludur(24).

### **Virüsler**

Virüsler febril nötropenik hastalarda nötropeninin süresi uzadıkça ve hastalığa veya tedaviye bağlı sebeplerle kompleks savunma sistemi defektleri oluştuğunda gündeme gelen etkenlerdir. Bu hastalarda en sık görülen etkenler Herpes simplex virüs, Varisella zoster virüs ve Sitomegalovirüs olarak sıralanabilir. Solunum sistemini etkileyen virüsler ise influenza, parainfluenza, adenovirüsler ve respiratuvar sinsityal virüs olarak sayılabilir. Ancak nötropenik hastalarda viral enfeksiyonların atipik klinik seyri ve viral laboratuvar tetkiklerinin kısıtlı olması nedeniyle teşhis edilmesi zordur(24).

### **Parazitler**

Özellikle endemik bölgelerde paraziter enfeksiyonların da akla gelmesi gerekmektedir. Barsak florası bozulduğunda ve mukozit geliştiğinde bu tür enfeksiyonların oluşması kolaylaşır. Ülkemizde *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, *Blastocystis hominis*, *Strongyloides stercoralis* ve *Cryptosporidium* türleri gastrointestinal enfeksiyonlu hastalarda görülebilen türlerdir(24).

## **2.9. Febril Nötropeniye Yaklaşım**

Her merkez febril nötropenik hastalara yaklaşımda belirli kılavuzları kullanmaktadır. Uluslararası veya ulusal olarak hazırlanmış birçok febril nötropeni klavuzu mevcuttur. Ancak pek çok kılavuzun IDSA kılavuzuna dayanarak hazırlandığı görülmektedir. Kliniğimizde ise Türk Pediatrik Febril Nötropeni Klavuzu kullanılmaktadır. Aşağıda bu kılavuzun özetlenmiş şekline yer verilmiştir(24).

### **2.9.1. Türk Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu**

#### **Tanımlar**

Nötropeni mutlak nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$  veya daha az olması ya da  $1000/\text{mm}^3$  veya daha az iken 24-48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesinin



beklendiği durumdur. Febril nötropeni ise nötropenik bir hastada axiller yolla ölçülen ateşin bir kez 38.0°C veya üzerinde saptanması ya da en az bir saat süreyle 37.5°C ve üzerinde seyretmesi olarak tanımlanmıştır(23).

### **Değerlendirme ve Tanı Yöntemleri**

Febril nötropeni acil tedavi gerektiren bir durumdur. Hastalardaki en önemli özellik enflamasyonun semptom ve işaretlerinin olmaması veya çok az olmasıdır. Bunun nedeni de dokuda enflamasyon oluşturacak kadar lökositin olmamasıdır. Sonuçta selülit olmaksızın deri enfeksiyonu, dinleme bulgusu olmaksızın veya radiografide infiltrasyon olmaksızın pnömoni, BOS’ da pleositoz olmaksızın menenjit ve lökositürisiz idrar yolları enfeksiyonları ile karşılaşabiliriz.

Öykü alınırken ateş dışındaki semptomlar da kaydedilmelidir. Fizik muayenede rutin sistemik muayene dışında, özellikle iğne giriş yerleri, kemik iliği aspirasyon giriş yeri, deri altı kateter bölgesi, kateter giriş yeri gibi ayrıntılı deri muayenesi, perioral, perirektal bölgeler, tırnak çevresinin muayenesi gibi özel bölgeler de dikkatlice incelenmelidir (23).

Tetkik aşamasında ise, tam kan sayımı, biyokimya tetkiklerine en az üç günde bir bakılması önerilmektedir. C reaktif protein (CRP), IL-6, IL-8, prokalsitonin gibi akut faz reaktanları bakteriyemi tanı ve takibinde kullanılabilir. Febril nötropenik çocuklarda enfeksiyon etkeninin belirlenmesi için en önemli tetkiklerden biri kan kültürüdür. Bu amaçla periferik kandan mümkünse iki ayrı venden ve varsa kateterin her lümeninden kan kültürü alınmalıdır. Her olguda idrar tetkiki ve kültürü alınmalıdır. Ayrıca hastada saptanan her lezyondan kültür için örnek alınmalıdır. Hastada klinik olarak ishal saptandığında mutlaka dışkı kültürü yapılmalı, *Clostridium Difficile* toksini aranmalı ve gerekli hastalarda parazitolojik inceleme de yapılmalıdır. Hastada kontrendikasyon yoksa bronkoalveoler lavaj sıvısı, endotrakeal aspirasyon gibi invaziv kabul edilebilecek yöntemlerle alınan solunum yolu örnekleri balgam örneği incelemesinden daha değerli olmakla birlikte bu girişimler mümkün olmadığında uygun şekilde alınmış balgam örneğinin incelenmesi de enfeksiyonun tanısında yardımcı olabilir. Bu kültürlerde mikolojik inceleme de yapılmalıdır. *Candida spp.* üreyen olgularda kolonizasyon dışında invaziv kandidiyazis açısından dikkatli olunması önerilmektedir. Ayrıca en az iki balgam örneğinde *Aspergillus* türü mantar üremesi anlamlı kabul edilmelidir. Santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi

olduğunda kontrendikasyon yoksa lomber ponksiyon yapılması ve beyin omurilik sıvısından aerop kültürün yanı sıra mikolojik inceleme de yapılması önerilmektedir(23).

Görüntüleme yöntemleri arasında akciğer grafisi her hastada rutin olarak çekilmekteyken son yıllarda literatürde yarar-maliyet düşünüldüğünde yararlı olmadığına karar verilmiştir. Bu yüzden solunum yolu enfeksiyonu bulguları varsa veya hastaya ayaktan tedavi uygulanacaksa, bazal grafi çekilmesi önerilmektedir. Akciğer grafisinin normal iken, febril nütropenik hastaların yarısında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile pnömoni bulguları saptandığı bildirilmiştir. Solunum sistemi enfeksiyonundan şüphelenilen veya akciğer grafisinde bulgu olup, tedaviye rağmen düzelmeyen ve fungal enfeksiyon düşünülen hastalarda bilgisayarlı toraks tomografisi ve gerekirse yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi çekilmelidir. Nütropenik hastalarda ateşin devamı veya genel durumun kötüleşmesi durumunda tiflit açısından ayakta direkt batın grafisi, hepatosplenik kandidiyazis yönünden abdominal ultrasonografi ya da sinüs enfeksiyonu şüphesinde sinüs tomografisi çekilmesi gerekmektedir(23).

*P. Jirovecii* pnömonisi düşünülen hastalarda bronkoalveoler lavaj yapılması önerilmektedir. Yine etyolojide şüphelenilen enfeksiyon etkenine spesifik olarak serum veya beyin omurilik sıvısında serolojik tetkikler yapılabilir(23).

### **Risk Grupları ve Ampirik Tedavi Seçenekleri**

Febril nütropenik hastalar enfeksiyon ve mortalite açısından eşit risk taşımamaktadırlar. Bu sebeple risk gruplarına ayırmak tedavi seçenekleri, tedavi maliyeti, ilaç toksisitesi ve yaşam kalitesi yönünden önemlidir(23).

Tüm ateşli nütropenik hastalarda hızla detaylı bir fizik muayene yapıp: kan, idrar ve şüpheli tüm odakların kültürü alındıktan sonra standart tedavi hastaneye yatırılarak intravenöz yoldan ampirik, geniş spektrumlu, spektrumu *Pseudomonas aeruginosa*' yı içeren antibiyotik tedavisine başlanmaktadır(30).

Fungal enfeksiyonlar primer enfeksiyondan nadiren sorumludur. Ancak uzun süreli nütropenik hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullananlarda sekonder enfeksiyonların sık nedeni olabilirler. Fungal enfeksiyon riski taşıyan hastalara başlanan tedaviye profilaktik antifungal tedavi adı verilir. Ampirik antifungal tedavi ise persistan nütropenik ateşi olan hastaların tedavisine antifungal bir ajan ilave

edilmesidir. Daha hedefe yönelik bir tedavi şekli olan preempitif tedavi ise invaziv fungal enfeksiyona işaret eden laboratuvar bulgularının varlığına dayanarak antifungal tedavi başlanmasıdır (23).

Onaltı yaş üstü hastalar için, semptomların yaygınlığı; hipotansiyonun, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA), dehidratasyonun, fungal enfeksiyonun varlığı, hasta yaşı, başvuru öncesinde hospitalizasyon gerektirmemesi, solid tümör tanısı kriterlerine dayanan bir skorlama indeksi geliştirilmiştir (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer-MASCC kriterleri). Maksimum 26 üzerinden, skorun 21 ve üzerinde olması, düşük risk olarak öne sürülmüştür(37) (Tablo 2.3). Bir çalışmada 16 yaş altındaki çocuk hastalarda mutlak monosit sayısının  $\text{mm}^3$ 'de 100'ün üstünde olması, komorbidite olmaması, akciğer grafisinin normal olmasını düşük risk kriterleri olarak değerlendirmişlerdir(36).

Tablo 2.5. Ateşli nötropenide başvuruda düşük risk için skorlama indeksi (MASCC kriterleri, >16 yaş için önerilmiştir)(28).

Semptomların Yaygınlığı	Skor
Asemptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom	0
Hipotansiyon yok (Sis.TA < 90 mmHg)	5
KOAH yok	4
Solid tümör/fungal enfeksiyon yok	4
Dehidratasyon yok	3
Başvuruda hastane dışında olma	3
Yaş < 60	2

Max. skor 26,  $\geq 21$  düşük risk

Nötrofil sayısının  $100/\text{mm}^3$  üzerinde olması, akciğer grafisinin normal olması, beklenen nötropeni süresinin 7 günden kısa olması, altta yatan malign hastalığın remisyonda olması düşük risk grubunu oluşturmaktadır. Bir çalışmada febril

nötropenik çocuklarda ilk 24 saatte CRP düzeyi(90mg/L), hipotansiyon, trombosit sayısı(<50.000 mm<sup>3</sup>), son kemoterapiden geçen süre(>7 gün) ve kanser tipi olarak lösemi relapsının invaziv bakteriyel enfeksiyon(IBE) yönünden bağımsız risk faktörleri olduğunu ve bu faktörlerin yokluğunda IBE riskinin %2 olduğunu ve bu olguların düşük riskli kabul edilebileceğini raporlandı(91). Bu konuda yapılmış 27 prospektif ve beş derleme incelendiğinde lösemi tanısı olan, tedaviye uyumu veya hastaneye ulaşımı zor olan hastalar dışındaki hastaların çoğunun düşük riskli olduğunu, bu hastaların antibiyotik tedavisinden 24-96 saat içinde düzeldikleri, kemik iliği aktivasyonu olup, fagosit oranının arttığı bildirilmiştir(92).

Hemen her çalışmada beklenen nötropeni süresinin 7-10 günden kısa olması, klinik durumunun iyi olması, hemodinaminin stabil olması, karın ağrısı, kusma, ishal, selülit, solunum sistemi disfonksiyonu, nörolojik bozukluk, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu, intravenöz kateter enfeksiyonu olmaması; hastalığın remisyonda olması, MNS ve MMS'nin >100 mm<sup>3</sup> olması, en yüksek kaydedilen ateşin<39°C olması, fungal enfeksiyon öyküsü olmaması, kemik iliği parametrelerinde düzelme olması düşük riski düşündüren faktörler olarak bildirilmiştir(18, 30, 36).

Erişkin kılavuzlarında bu hasta grubuna oral tedavi verilmesi önerilmektedir. Çocuklarda kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bu tedavi şeklinin tedaviye uyumu çok iyi olan, istenilen zamanda hastaneye gelen, evde bakım şartları uygun olan, acil gelişmeleri fark edecek ve acil durumda çok kısa zamanda hastaneye gelebilecek sosyoekonomik koşullara sahip hastalarla sınırlıdır. Ülkemiz koşullarında, özellikle çocuklarda ayaktan tedavi rutin olarak önerilmez. Febril nötropenide en ufak bir ihmal veya gecikmenin mortaliteye yol açabileceği unutulmamalıdır. Antibiyotik seçiminde her merkezin kendi florası ve direnç durumunun göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ancak bazı düşük riskli hastalarda parenteral tedavinin üçüncü gününde ateş düşmüş ise evde oral sefiksim ile tedavinin tamamlanabileceği ifade edilebilmektedir (23). Paganini ve ark. randomize çalışmalarında bir kola yedi gün IV seftriakson ve amikasin uygularken, diğer kola aynı kombinasyonu üç gün kullanmışlar ve tedaviye dört gün oral sefiksimle devam etmişler ve iki kol arasında fark saptanmadığını bildirmişlerdir(93).

Tablo 2. 6. Febril nütropenik hastalarda risk faktörleri

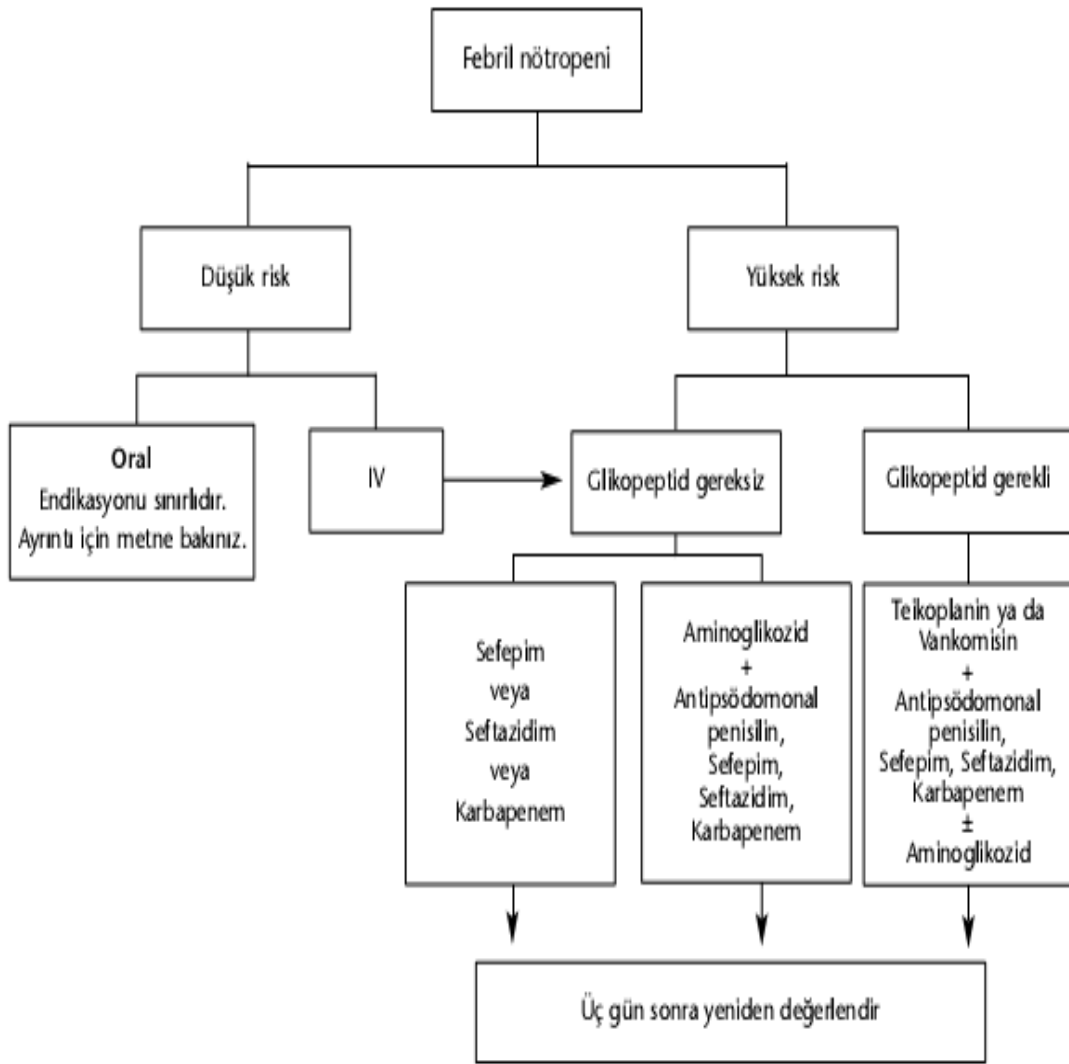
<b>Mutlak nötrofil sayısının &lt; 100/mm<sup>3</sup> olması</b>
<b>Beklenen nütropeni süresinin (&gt; 10 gün) uzun olması</b>
<b>Primer hastalığın lösemi olması (özellikle indüksiyon tedavisi sırasında)</b>
<b>Hastalığın remisyonda olmaması</b>
<b>Yüksek doz kemoterapi alan hastalar</b>
<b>Ağır mukozit varlığı</b>
<b>Renal, kardiyak ve hepatik fonksiyon bozuklukları</b>
<b>Şok, hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve mental durum değişikliği</b>
<b>Pnömoni</b>
<b>Tiflitis</b>

Yüksek riskli kabul edilen özellikleri olan hastaların mutlaka parenteral tedavi alması önerilmektedir (Tablo 2. 6). Parenteral tedavi kullanılacak hastalarda hastanenin direnç profiline göre engel yok ise veya hasta *Pseudomonas spp.* açısından risk taşıyorsa monoterapi uygulanabilir (Şekil 2. 2)(23).

Kombine terapi uygulanması gereken hastalarda ise glikopeptid kullanımının gerekli olup olmadığına karar verilmelidir. Glikopeptidler özellikle gram pozitif enfeksiyon riski taşıyan hastalarda kullanılmalı, diğer hastalarda gerek olmadıkça kullanımından kaçınılmalıdır (Tablo 2. 7) (23).

Tablo 2. 7. Glikopeptid içeren kombine tedavi kullanılması gereken durumlar

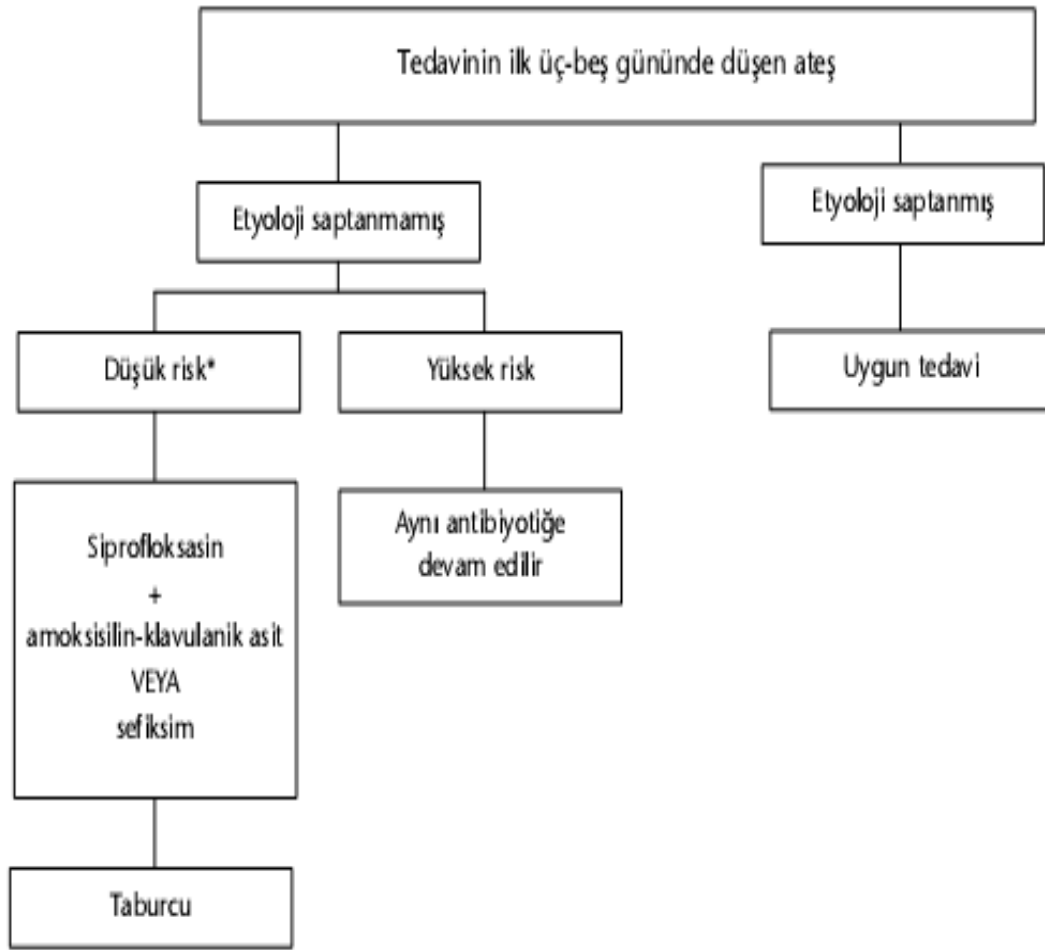
<b>Kateter ilişkili enfeksiyonlar</b>
<b>Metisilin dirençli stafilokok veya penisilin dirençli pnömokok kolonizasyonu</b>
<b>Kan kültüründe Gram-pozitif bakteri üremesi</b>
<b>Kardiyovasküler bozukluklar, hipotansiyon</b>
<b>Yoğun kemoterapi (Belirgin mukozal hasar yapabilecek ilaçlar)</b>
<b>Ağır mukozit varlığı</b>



Şekil 2. 2. Febril Nütropenide Başlangıç Tedavisi

Kebudi R. (23)' dan alınmıştır.

Hastaların özelliklerine göre seçilen tedavi rejimi en az üç gün süreyle sürdürülmeli, daha sonra tekrar değerlendirme yapılarak ateşin devam durumuna göre plan yapılmalıdır (Şekil 2. 2 ve Şekil 2. 3).



Şekil 2.3. Başlangıç tedavisiyle üç-beş günde ateşi düşen hastaya yaklaşım

Kebudi R. (23)' dan alınmıştır.

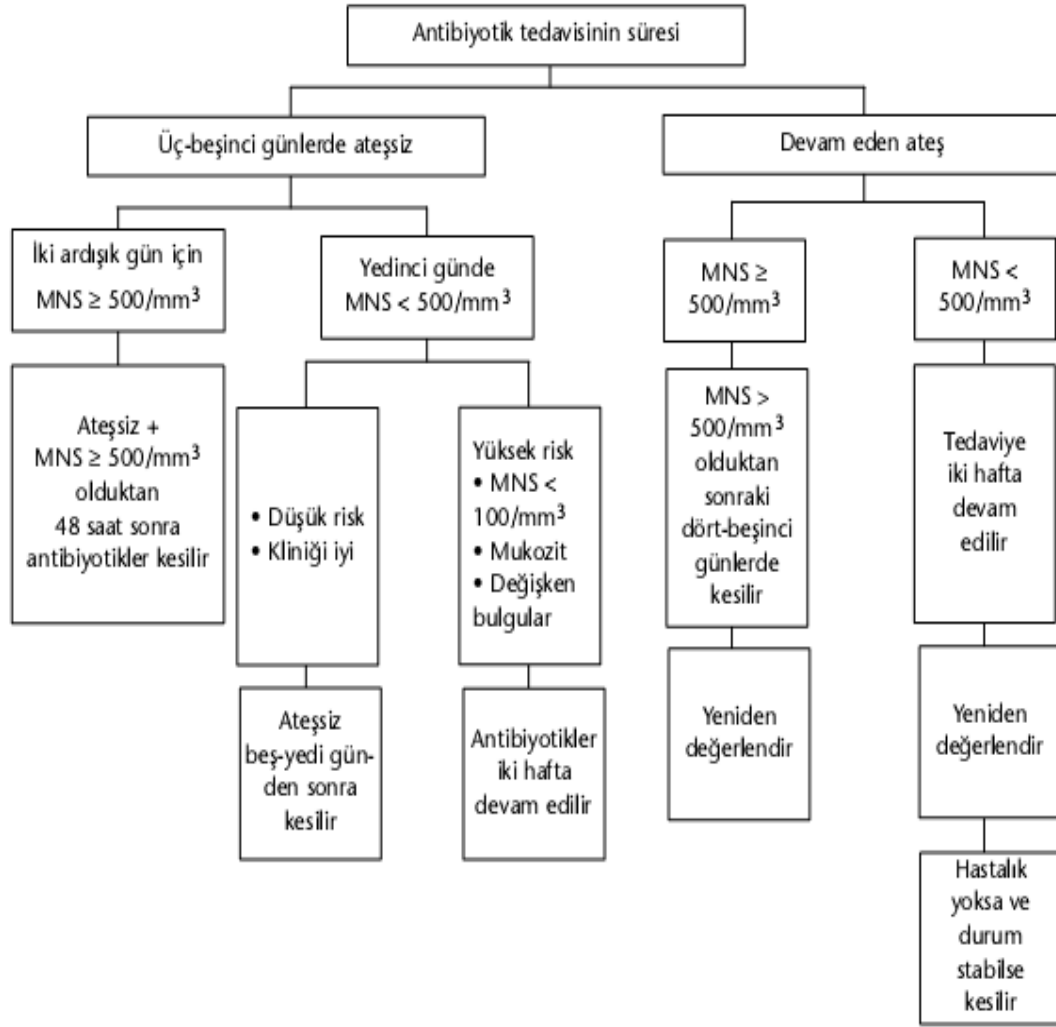


Şekil 2.4. Başlangıç tedavisiyle üç-beş gün içinde ateşi düşmeyen ve ateş sebebi bilinmeyen hastaya yaklaşım

Kebudi R. (23)' dan alınmıştır.

Takipte ateşin devam ettiği ve genel durumu kötüleşen hastalarda antibiyotik değişikliği yapılması önerilmektedir. Beşinci yedinci günler arasında ateşi hala devam eden yüksek riskli hastalarda eğer nötropeninin de yakın dönemde düzelmesi beklenmiyorsa beşinci günde antifungal tedavi başlanabilir. Düşük riskli hastalarda ise antifungal tedavi için yedinci güne kadar beklenebilir. Ampirik tedavi için önerilen antifungal amfoterisin B'dir. Antibiyotik tedavisinin süresi ise risk gruplarına ve lökosit sayısına göre değişmektedir (Şekil 2. 4 ve Şekil 2. 5) (23).





Şekil 2.5. Çeşitli klinik durumlara göre antibiyotik tedavisinin süresi

Kebudi R. (23)' dan alınmıştır.

### 2.9.2. Antimikrobiyal Profilaksi

Rutin kullanımda antibiyotik (TMP-SMX, kinolonlar) profilaksisi önerilmemesine karşın bu konuda da bir uzlaşma yoktur. Çok merkezli, 760 hastalık randomize, kontrollü bir çalışmada kemoterapi sonrası afebril dönemde profilaktik olarak levofloksasin alanlarda ateş (% 65 -% 85) daha az görülmüştür. Ayrıca levofloksasin grubunda mikrobiyolojik olarak döküman enfeksiyon ve baktereni sıklığı istatistiksel olarak daha az bulunmuştur. Mortalite açısından her iki grupta (levofloksasin ve plasebo) bir fark bulunmamıştır(29). Bu yaklaşımın direnç profillerini nasıl değiştireceği bilinmemektedir. Son olarak bir meta-analizde özellikle kinolonlarla yapılan profilaksinin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir(32).

## 2. 10. Akut Faz Proteinleri

Akut faz yanıtı(AFY) organizmada enfeksiyöz, fiziksel, kimyasal ve diğer etkenlerin neden olduğu doku hasarına karşı sellüler ve humoral düzeyde oluşan, güçlü ve abartılmış fizyolojik bir yanıttır. Amacı; hasarlayıcı etkeni ve ortaya çıkan ürünleri ortadan kaldırmak, kontrol sağlandıktan sonra, hasarlanmış dokuların tamiri ve yenilenmesini sağlamaktır(38).

Enflamasyon sırasında konağın sistemik cevabı olarak çoğunlukla ateşle birlikte bazı sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ ) karaciğer parankim hücrelerini stimüle etmeleri, akut faz reaktanları denen bazı serum proteinlerinin hızla sentezlenmesine neden olur. IL-6, akut faz proteinlerinin sentezlenmesinde en önemli sitokindir (38).

Bakteriyel, daha az oranda da viral enfeksiyonların yanında travma, maligniteler, yanıklar, doku infarktları, immunolojik ve inflamatuvar olaylar, yoğun egzersiz ve doğum akut faz yanıtına neden olan uyarılardır (39).

AFY, mast hücrelerinde depolanmış, hazır TNF- $\alpha$ 'nın salınması ile başlar. Bunu, IL-1 ve TNF- $\alpha$ 'nın stromal hücreleri harekete geçirmesi ile sitokin yapımı izler. Akut faz yanıtını stimüle eden sitokinler hipotalamik bölgeye ulaşınca, hipotalamik-hipofizer-adrenal ekseninde de etkili olurlar. Böylece ACTH indüksiyonu üzerinden kortizol yapımı indüklenir ve sitokin genlerinin ekspansiyonunu frenleyen bir negatif feedback oluşur. Bunun sonucunda, organizmanın, aşırı inflamasyon mediyatörü sentezlenmesinden doğabilecek doku hasarı en aza indirilir. Bu açıdan glukokortikoidlerin akut faz proteinlerinin sentezi üzerindeki etkileri iki yönlüdür. Bir taraftan inflamatuvar sitokin yapımını inhibe ederek akut faz yanıtını engelleyebilirler, diğer taraftan da karaciğere direkt etki yaparak akut faz proteinlerinin ekspresyonunu stimüle ederler(39).

AFY sırasında bazı proteinlerin plazma seviyesi artarken bazı proteinlerin plazma seviyesi azalmaktadır. Akut faz proteinlerinin plazma konsantrasyonları, birlikte artış göstermekle beraber, aynı hastalığı geçiren kişilerde bu artışların zaman ve konsantrasyonları farklı olabilir. Bu değişkenlik akut faz proteinlerinin bireysel olarak düzenlendiğini gösterir (38).

### 2.10.1. Akut Faz Proteinlerinin Klinik Kullanımı

Akut faz yanıtı özgül olmamasına rağmen, tanısal yöntemlerin bir parçası olarak kullanılabilir. Akut faz proteinlerinin ölçümü, inflamatuvar olan ve olmayan olayları veya yüksek ya da düşük akut faz yanıtı ile seyreden klinik durumları ayırt etmede yararlı olabilir. İnflamasyonun yayılımı hastalığın seyrinin ve tedaviye yanıtının izlenmesinde önemlidir. Akut faz yanıtı anlık hastalık aktivitesini gösteren değişkenler olarak tanımlanmıştır(38, 40).

Febril nötropeni hastalarında enfeksiyon bulgularının olmayışı, enfeksiyon dışı nedenlerin de ateş sebebi olabilmesi ve ampirik tedaviye yanıtızsızlık gibi sorunlar, tanıya yardımcı serolojik parametrelerin önemini arttırmaktadır. Bu nedenle nötropenik ateşin nedeni olan enfeksiyonların tanımlanmasında güvenilir parametrelere ihtiyaç vardır. Akut faz proteinleri veya proinflamatuvar sitokinler gibi enfeksiyona bağlı mediyatörlerin serum ve plazma konsantrasyonlarının mikrobiyal patojenlerin varlığını yansıttığı düşünüldüğünden nötropenik hastalarda enfeksiyonların erken serolojik göstergelerinin araştırılmasında bu mediyatörler primer hedef olmuştur(40).

### 2.10.2. C-Reaktif Protein

Hepatositler tarafından yapılan ve 5 subünitten oluşmuş 105 kDa mol ağırlığında bir polipeptiddir. IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve prostaglandinler CRP yapımını stimüle eder. İlk defa 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından pnömonili hastalarda pnömokokun karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein "karbonhidrat reaktif protein" (CRP) olarak değerlendirilmiş, daha sonraları doku hasarı ile giden diğer birçok patolojik durumda ölçülebilir yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Normal yetişkinlerin %90 gibi büyük çoğunluğunda normal düzeyler, doku hasarı veya inflamasyonda, 24- 48 saatte normalin yüzlerce katına çıkabilir. Yarı ömrü yaklaşık 19 saattir. İmmunkompetan hastalarda, serum CRP konsantrasyonları inflamasyonun ciddiyetini gösterir. CRP, nütrofil yüzeylerine bağlanıp bunların endotelial hücrelere adezyonunu önleyerek inflamatuvar bölgede lökosit birikmesini azaltmaktadır(46).

CRP'nin major fonksiyonu, patojen mikroorganizmadaki fosfokoline veya hasarlı ve nekrotik konak hücrelerindeki fosfolipid yapılara bağlanmaktır. Kompleman aktive edici ve opsonik etkileri bu sayede oluşur. Ciddi enfeksiyonların

oldukça güvenilir bir göstergesidir. Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda duyarlılığı %89, özgüllüğü %77 bulunmuştur(38). Yüksek seviyeleri büyük olasılıkla bakteriyel enfeksiyonu gösterir. CRP, eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) veya lökosit sayısına göre akut inflamatuvar olayların daha duyarlı ve güvenilir bir göstergesidir. Serum/plazma CRP düzeyleri ESH'den daha hızlı yükselir ve hastalık sonrasında ESH normale dönmeden günler önce CRP değerleri hızla düşerek referans aralığına ulaşır(46).

CRP değerleri hastaların yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişir, serum ve plazma düzeyleri enfeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylarda(romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar) nonspesifik olarak yükselir. Offidani ve arkadaşları hematolojik maligniteli febril hastalarda fungal pulmoner infiltrasyonlarda nonfungal pulmoner infiltrasyonlara göre CRP seviyesinin anlamlı derecede yüksek bulunduğunu göstermişlerdir(41).36 hastayı içeren bir çalışmada febril nötropeni ataklarında serum prokalsitonin değerininin CRP'ye göre daha spesifik ve pozitif prediktif değerinin daha yüksek olduğu, bununla birlikte CRP'nin prokalsitonine göre daha sensitif ve negatif prediktif değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (42).

### **2.10.3. Prokalsitonin**

116 aminoasitten oluşan protein yapısında bir moleküldür. Molekül ağırlığı 13 kilodalton (kD)'dur. Tiroid bezinin C hücrelerinde sentez edilir ve Calc-1 geni tarafından kodlanır. İnflamasyon sırasında plazmada ölçülebilir düzeylerde dir. Sistemik enfeksiyonun başlangıcından 2-3 saat sonra artmaya başlar, 6-8 saat sonra pik yapar ve 24 saatte plato çizer. Bu durum hastanın lökosit sayısı ve immun durumu ile ilişkisizdir. Yarı ömrü 25- 30 saat arasındadır. Tümör nekrozis faktör (TNF), IL-6 gibi sitokinlerden farklı olarak prokalsitonin seviyesi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda yükselir; viral enfeksiyon, organ transplant rejeksiyonu, otoimmün hastalıklar gibi diğer inflamasyon tiplerinde artmaz(38, 43, 45). Sistemik inflamasyona cevabı CRP ile benzerdir(47). Hatheril ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada viral enfeksiyonlar sırasında seviyesinin yükselmediği, lokalize bakteriyel enfeksiyonlarda hafif arttığı, septik şokta ise çok yüksek değerlere ulaştığı görülmüştür(48). Başka bir çalışmada Febril nötropenik hastalarda plazma prokalsitonin ve IL-6 seviyelerinin tayininin tedaviyi yönlendirmede yardımcı

olabileceğini göstermişlerdir(49). Prat ve arkadaşları, çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarında bakteriyel orijini göstermede prokalsitonin ve CRP düzeylerinin anlamlı derecede korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir(53). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda prokalsitonin düzeylerinin bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda yükseldiği, viral enfeksiyonlar ve nonenfeksiyöz durumlarda yükselmediği görülmüştür(54). Bakteriyel ve fungal enfeksiyonların ayırımında yüksek derecede sensitif ve spesifik olduğu; pediatrik acillerde erken invaziv bakteriyel enfeksiyonları ayırt etmede hızlı ve nitelikli bir test olduğu gösterilmiştir(59). Hatta sepsiste enfeksiyöz etyolojiyi göstermede prediktif değeri CRP ve IL-6'dan daha yüksek bulunmuştur(62).

59 hastayı içeren bir çalışmada prokalsitoninin febril nütropenik hastalarda enfeksiyonu erken tanımda doğruluğu yüksek bulunarak, hasta başında özellikle kart testle hızlı ve pratik bir şekilde veri sağlayarak başlangıç tedavisine yön verecek bir parametre olduğu görülmüştür (63).

Akut lösemi tanısı alan 16 ve solid tümörü olan 14 hastayı içeren çalışmada; febril nütropenik hastalarda C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin arasında sepsisin şiddeti ve tanımlanmasında bir farklılık olup olmadığını göstermek amacıyla 36 atak değerlendirilmiş olup kültür üremesi olan ve olmayan ataklar arasında CRP ve prokalsitonin açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Prokalsitonin ve CRP düzeylerinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında ateşli ilk beş gün süresince aynı zaman aralıklarında artış ve azalma olduğu, her iki parametrenin de pik değerine 1. günde ulaştığı görülmüştür. Sepsisi tanımlamada veya prognozda paralellik gösterdiği bulunmuştur. Kültür üremesi pozitif olan 8 atak sırasında üremelerin tipinden bağımsız olarak prokalsitonin değerlerinin negatif, CRP'nin ise pozitif olduğu görüldü. Menenjitli olan ve BOS kültüründe üreme olan hastaların prokalsitonini benzer şekilde negatif bulundu. Bakteriyemi olmasına karşın, prokalsitonin düzeylerinin düşük olması bu ataklarda saptanan mutlak nütrofil sayısının  $<100/\text{mm}^3$  olması ve beraberinde kemoterapiye sekonder muhtemel karaciğer hasarı ile açıklanmıştır(94)

#### **2.10.4. Solubl Adezyon Mokülleri**

Solubl adezyon molekülleri [solubl E-selektin, P-selektin, L-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1(VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü-1

(ICAM-1)] seviyeleri inflamasyon ve artrit varlığı, diyabet ve kanser gibi hastalıklarda artar. Bunlar hücreler arası bağlantıları sağlarlar ve dolaşımdaki lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünde, lenfositlerin kan ve lenfoid dokular arasındaki sürekli dolaşımının sağlanmasında katkıda bulunurlar(38, 64).

Bir çalışmada febril nötropenik hastalarda sICAM-1, sVCAM ve sE-selektin incelenmiş, bu üç adezyon molekülünün de proinflamatuvar sitokinlerle stimülasyon sonrası endotel yüzeyinde arttığı, dolaşımda önemli miktarlarda saptandığı görülmüştür. sVCAM ve sE-selektin düzeylerinin lökosit sayısının artışından önce genellikle yükselmediği görülmüştür(65). Bir çalışmada neonatal sepsisli hastalarda serum VCAM-1 seviyesinin hemokültür pozitiflerde bir miktar yükseldiği, sL-selektin ve sP-selectin değerlerinde değişiklik olmadığı görülmüştür(66).

Proteoglikanlar, çokça glikozillenmiş özel bir glikoprotein sınıfını temsil eder. Bu doğrusal karbonhidrat zincirleri tekrar altbirimden yapılıdır, her subunit iki basit şekerden yapılmıştır. Dermatan sülfat yapısında bu iki şekerden iduronic asit (IdUA) ve n-acetylgalactosamine (GalNAc) vardır. IdUA dermatan sülfatın FGF-2 ya da Hepatosit growth faktör/ dağılım faktörü(HGF/SF) gibi proanjiojenik moleküllere bağlanmasında rol oynar(64).

ENDOCAN ya da ESM-1(endothelial cell specific molecule 1) 5. kromozomun uzun kolunun (5q11.2) proksimal kısmında bulunan esm adlı tek bir genin ürünüdür. Esm geni 552 bp okunma çerçevesine sahip 2 intron tarafından bölünmüş 3 ekzondan oluşur. Transkripsiyonel kontrol Esm nin 5' yan kısmında tipik TATA bölgesi ve birçok tahmini Ets, Hhex ve CRE benzeri motifler içeren transkripsiyonel bağlanma noktaları bulunan 3888 bp lik bir promoter ile sağlama alınmıştır. Dikkate değer bir diğer bilgi, Ets ve Hhex motifleri VEGF receptor-1 ve -2 Tie-1 ve 2 Neurofilin-1 ve VE-cadherin gibi birçok anjiogenik ve ekstraselüler matriks remodelling faktörlerinin gen regulasyonları ile iç içedir(72). 2001 yılında Bechard ve arkadaşları tarafından endocanın sakkarid yapısı tek zincir 50 kDa dermatan sülfat proteoglikan olarak tanımlanmıştır. İlk olarak insan umbilikal ven endotelial hücre kültürlerinde tanımlanmıştır; fakat hemen ardından dermal mikrovasküler endotel hücreleri, koroner ve pulmoner arterler, yağ dokusu kapillerleri gibi geniş insan endotel hücre kültürü panelleri ile endocan üretimi gösterilmiştir. Şaşırtıcı şekilde endocan çok kanlanan beyin, pankreas, karaciğer gibi

organlarda saptanamamıştır, bu da endocanın sadece endotel hücreleri tarafından sentezlendiğini düşündürmektedir. Bunu destekler şekilde son yapılan çalışmalarda endotelial-mezenkimal geçiş sürecindeki arter duvar remodellinginde endocan sentezi gösterilmiştir. İn vivo olarak endocan normal insan serumunda ortalama 1 ng/ml civarında saptanmıştır. Fakat daha önce de belirtildiği gibi şokta, akciğer böbrek ve kolon kanseri gibi kanserlerde değeri yükselmektedir(74).

Sağlıklı gönüllülerden ve sepsisli hastalardan alınan serum örneklerinde salgılanmış kan kaynaklı endocanın proteoglikan formunda olduğu gösterilmiştir(73-78).

Altmış trilyonun üstünde endotel hücresi insan vücudunda en geniş bağlantı ağını oluşturmaktadır ve tümör gelişiminin vasküler kaynağa ve yeni damarların oluşumuna bağlı olduğu açıktır(68, 104). Tümör hücrelerindeki endotel hücreleri normal endotel hücrelerine göre daha disorganize, gevşek bağlantılı olarak defektif damar duvar yüzeyi oluşturmaktadır(104).

Kanser hastalarının doku kesitlerinde ve kan dolaşımında prognostik değeri olan anjiogenez ilişkili endotelial belirteçler keşfedilmiştir. Bu potansiyel belirteçler mikrovasküler yoğunluğun değerlendirilmesi, VEGF ve VEGFR(reseptör) gibi sitokinlerin ölçümüne dayanır. Mikrovasküler yoğunluk endotel hücrelerine karşı oluşan antikorlar (anti-CD31, CD34 ya da vWF antikoru vb.) ile ölçülür. Ama bu antikorlar bugün sadece endotel hücreleri için değil, tümör ilişkili damar yapısının matür, orta dereceli, veya immatür olarak sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Örneğin CD34 hematopoetik kök hücrede, kemik iliği stromal hücreleri, kapiller endotel hücreleri, lenfatik endotel hücreleri, embriyonik fibroblast ve sinir dokusunun bazı kısımlarında bulunur. Ayrıca bu antikorlar ekspresyonları sırasında heterojenite gösterirler. Örneğin CD34 mikrovasküler endotel hücreleri için belirteç iken, geniş damarların endotel hücrelerinin çoğunda eksprese edilmez. Bu antikorlar sadece yeni oluşan damarları değil tümör dokusunda bulunan normal damarları da gösterir(75).

Endocan/ ESM-1, ICAM-1 ve integrin LFA-1(Leukocyte function - associated antigen-1) arasındaki iletişimi bozduğu gösterilmiştir. Endocan LFA-1 aracılığıyla lökositlerin endotele adezyonu, lökosit transmigrasyonu gibi lökosit fonksiyonlarını düzenler. ICAM-1 LFA-1 etkileşimi sitotoksik lenfositlerin ve NK

hücrelerin tümör hücrelerine bağlanması için gereklidir. Ayrıca in vitro ortamda mitojenik ve pronajiojenik VEGF, HGF/SF ve VEGF-C nin promigrator etkilerini arttırdığı gösterilmiştir (74, 76, 79). Bu özelliğin endocanın dermatan sülfat kısmına bağlı olduğu öne sürülmüştür. Endocan anjiogenezis, lenfogenezis ve kanser gelişimde rol alan anahtar molekül olarak tanımlanmıştır(75,76) Bu proteoglikanın VEGF ya da FGF-2 gibi proanjiojenik ve TNF  $\alpha$  ve IL 1  $\beta$  gibi proinflamatuvar moleküller tarafından sentezi artırılır. Endocan/ ESM 1 büyük ölçüde endotelial tümör hücrelere spesifik olduğu belirtilmiş ve anjiogenezis sırasında endotelial hücrelerden spesifik olarak exprese edildiği gösterilmiştir. Beyin tümörlerinde endocan sentezindeki artış yüksek grade ve glioblastomlarda anormal vaskular yapılanmayı gösteren neoanjioenez ile ilişkilidir. Biomarker olarak endocanın potansiyeli ile ilgili bir başka dikkat çeken örnek renal hücreli karsinomda tespit edilen endocan ekspresyonu analizleri ile ortaya çıkmıştır. İmmunohistokimyasal olarak endocan renal hücreli karsinomda endotel hücrelerinin sitoplazmasında bütün küçük ve büyük damarlarda tespit edilmiş, ama tümörden uzak damar yapılarında tespit edilememiştir. İmmunohistokimyasal ve RT-PCR ile papiller karsinomlarda endocanın yok denecek kadar az bulunduğu gösterilmiştir. Bu bulgunun önemi ise renal hücreli karsinom ve papiller karsinomların farklı moleküler yollar izlemesidir(77).

Ayrıca endocanın kan dolaşımında bulunması vasküler sağlamlığı yansıtmaktadır. Vasküler sağlamlılığın değerlendirilmesiyle ilaçlardan fayda görebilecek kanser hastaları belirlenebilir. Son çalışmalarda Shin ve ark, insan dermal lenfatik endotel hücrelerinde bulunan VEGF ve VEGF-C nin endocan genlerini uyaran potent uyarıcılar olduğunu göstermiştir(79).

Gen ekspresyon çalışmalarında akciğer, meme, tiroid, over, böbrek ve glioma kanser hücrelerinde endocan molekülünün en çok exprese edilen genlerden biri olduğu gösterilmiştir (85- 89)

Sepsis, modern tedavi yöntemlerine rağmen ileri düzey hastalığı bulunan hastalarda yıkıcı bir problem olarak devam etmektedir. Endocan, sepsis patogenezinde rol oynayan gram negatif bakteri duvarının önemli bir mediatörü olan lipopolisakkarid (LPS) tarafından sentezi uyarılan endotelial hücrelere spesifik bir moleküldür. In vitro olarak, inflamatuvar sitokinler (IL-1 $\beta$ , TNF-alfa) endotel



hücrelerinden molekül salınımını güçlendirmekte ve endocan mRNA'sının artışı indüklemektedir (71, 82).

Endocan LFA-1 aracılığıyla insan lökositine bağlanmakta ve LFA-1 / ICAM-1 etkileşimini, dolayısıyla LFA-1 ilişkili lökosit fonksiyonlarını inhibe etmektedir. Sepsis sırasında endotel disfonksiyonu ve lökositlerin ana rolü bize endocanın sepsis patogeneğinde rol oynadığı hipotezini düşündürmektedir.

Klinik çalışmalar da kan endocan düzeyinin septik durumun gelişimi ve ciddiyeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir(80, 81).

DIYEK H1(Do It Yourself ELISA Kit) ile kan endocan düzeyinin yoğun bakım ünitesinde yatan sepsisli hastalarda 5-30 kat arttığı gösterilmiştir(83). DIYEK H1 ile basit, doğru ve kan tetkiki ile inflamasyonun gelişmesi, başlangıç şiddeti ve tedaviye yanıt konusunda klinisyenlere yardımcı olacaktır. Kan endocan düzeyinin sepsisin ciddiyeti ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir(83, 84). Bir prospektif çalışmada yükselmiş kan endocan düzeyinin sepsis sırasında solunum yetmezliği için önemli bir biomarker olduğu ileri sürülmüştür(81).

Tedavi edilmemiş akut myeloid lösemili hastalarda endocanın AML için bir marker olabileceği ancak komplike enfeksiyonlarda, yoğun kemoterapiye bağlı gelişen sitopeni ve kemik iliği rejenerasyonu sırasında serum düzeyinin etkilendiği gösterilmiştir(90).

Yeni tedavi rejimlerine rağmen sepsis nedenli mortalitenin yüksek olması patojenlere karşı konak yanıtının ve tedavinin izleminde yeni biomarkere ihtiyacı duyulmaktadır.

Yaptığımız detaylı literatür taramamızda bu konu ile ilgili dünyada ve Türkiye' de yapılmış çalışma bulunamamıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1.5.2012–1.4.2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nda bir ay ile onsekiz yaş arası ALL ve AML tanılılarıyla takip edilen ve febril nötropeni atağı geçiren hastalar ile kontrol grubu olarak nötropenisi ve ateşi olmayan remisyonda olan ALL ve AML hastaları ile enfeksiyonu olmayan sağlıklı hastalar dahil edildi.

Çalışma protokolü Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 26.09.2012/275 sayılı karar ile onaylandı.

Hastaların febril nötropeni tanısı Türk Pediatrik Febril Nötropeni Klavuzuna göre; mutlak nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$  veya daha az olması ya da  $1000/\text{mm}^3$  veya daha az iken 24-48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına inmesinin beklendiği durumlarda axilladan ölçülen ateşin bir kez  $38.0^\circ\text{C}$  veya üzerinde saptanması ya da en az bir saat süreyle  $37.5^\circ\text{C}$  ve üzerinde seyretmesi halinde konuldu (23).

Hastaların ailelerinden yazılı aydınlatılmış onam alındıktan sonra hastalar ayrıntılı sistemik muayeneden geçirilerek şikayetleri sorgulandı. Hastalardan tam kan sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, prokalsitonin, kan, boğaz sürüntü, gaita, idrar kültürleri için örnek alındı. Ayrıca akciğer grafisi ve gereken hastalarda sinüs grafileri çekildi. Hastaların almakta olduğu kemoterapotik, antibiyotik, antiviral, antifungal tedaviler, eşlik eden diğer hastalıklarla ilgili tedaviler ve ateşin kaç gün sürdüğü kaydedildi.

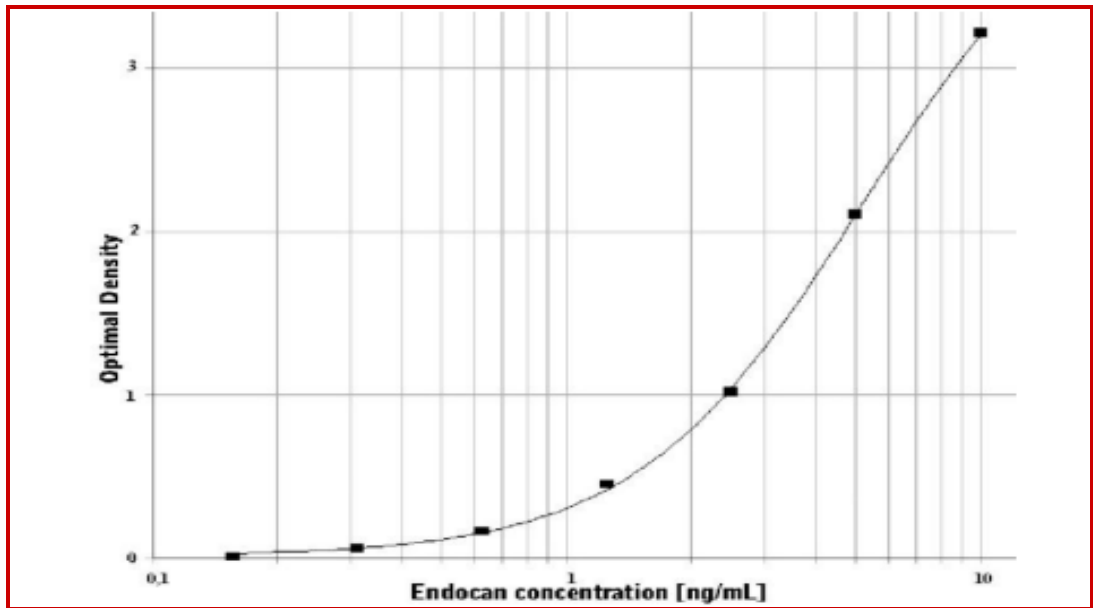
Çalışma süresince, birden çok febril nötropeni atağı geçiren hastalarda her atak ayrı değerlendirildi ve toplam 20 hastada 33 febril nötropeni atağı çalışmaya alındı. Febril nötropeni atağı geçiren hastalarda ateşin en az 3 gün boyunca düşük seyretmesinden sonra yeniden yükselmesi yeni bir febril nötropeni atağı olarak kabul edildi.

Febril nötropenin 1. gününde de endocan düzeyi için steril tüplere 2'şer cc kan alınarak 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı, tüm serumlar biriktirilerek çalışma tamamlanana kadar  $-80^\circ\text{C}$  sıcaklıkta saklandı.

Hastaların takip ve tedavisi servis sorumlu doktorları tarafından sürdürüldü ve febril nötropeni klavuzuna göre gerekli görülen hastalara yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi, sinüs tomografisi veya batın ultrasonografisi incelemeleri yapıldı.

Ateş yüksekliği ve nötropenisi olmayan lösemi hastaları ile fizik muayenesi normal olup, herhangi bir nedenle tetkik edilen sağlıklı kontrol grubundan hemogram, CRP ve sedimentasyon çalışılarak enfeksiyonu dışlananlar çalışmaya alındı.

Endocan düzeyleri de human Endocan immunoassay LIK-1205 kiti ile çalışıldı. Bu amaçla aynı şekilde saklanan serumlar aynı anda çözülerek çalkalanarak karıştırıldı, serum örneklerinin 100 mikrolitresi dilüsyon yapılmadan Sandwich ELISA protokolüne göre test edildi. Daha sonra kit 450 nanometre dalga boyunda 30 dakika işlemden geçirildi. İşlem sonuçları mili-absorbans ünitesi/dakika cinsinden ortalama optik dansite değişimi olarak elde edildi ve üreticinin temin ettiği bilgisayar yazılımı ile standart kit eğrisi ile karşılaştırılarak ng/ml birimine çevrildi. Üreticinin kılavuzuna göre 0.3 ng/ml'nin üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi(76).



Şekil 3. 1. Endocan standart eğrisi

İstatistiksel analiz: Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde 'SPSS for Windows 16' (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Verilerin karşılaştırılması için bağımsız örneklere *t* testi, Mann Whitney U test ve parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 1.5.2012 – 1.4.2013 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nda ALL ve AML nedeniyle takip edilen ve febril nötropeni atağı geçiren hastalar alındı.

Çalışma süresince, birden çok febril nötropeni atağı geçiren hastalarda her atak ayrı ayrı değerlendirildi ve toplam 20 hastada saptanan 33 febril nötropeni atağı çalışma kapsamında alındı. Febril nötropeni atağı geçiren hastalarda ateşin en az 3 gün boyunca düşük seyretmesinden sonra yeniden yükselmesi yeni bir febril nötropeni atağı olarak kabul edildi. Bu hastaların 5 tanesi 1 defa, 12 tanesi 2 defa ve bir hasta da çalışma süresince 4 defa febril nötropeni atağı geçirdi.

Çalışmaya alınan febril nötropenik lösemi hastalarının yaşları ortalama olarak  $72.2 \pm 52.8$  ay(min:6, max:192), ateşi olmayan lösemi hastalarının yaşları ortalama olarak  $87.7 \pm 41.0$  ay(min:24, max:204), sağlıklı kontrol grubunun yaşları ortalama olarak  $84.8 \pm 64.2$ (min:12, max:192) ay idi(Tablo 4.1).

Toplam 33 febril nötropenik hastanın 20'si erkek (%60.6), 13'ü kız (%39.3), ateşi olmayan 33 lösemi hastasının 20'si erkek 13'ü kız, 24 sağlıklı kontrol grubunun 12'si erkek 12'si kız idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların ve kontrol grubunun cinsiyete ve yaşa göre dağılımları

	FEBRİL NÖTROPENİK LÖSEMİ (n:33)	FEBRİL NÖTROPENİK OLMAYAN LÖSEMİ (n:33)	SAĞLIKLI KONTROL (n:24)
Erkek	20	20	12
Kız	13	13	12
Yaş (ay)	$72.2 \pm 52.8$	$87.7 \pm 41.0$	$84.8 \pm 64.2$

Febril nütropenik hastaların 23' ü ALL(%70), 8' i AML(%24), 2'si bifenotip lösemi(%6); febril nütropenide olmayan lösemi hastalarının 25' i ALL(%78), 5' i AML(%15), 2'si bifenotipik lösemi(%7) idi (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. Hastaların primer tanıları

<b><u>PRİMER TANI</u></b>	<b>FEBRİL NÖTROPENİK LÖSEMİ (n:33)</b>	<b>FEBRİL NÖTROPENİK OLMAYAN LÖSEMİ (n:33)</b>
<b>ALL</b>	<b>23</b>	<b>25</b>
<b>AML</b>	<b>8</b>	<b>6</b>
<b>Bifenotipik lösemi</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Toplam</b>	<b>33</b>	<b>33</b>

Febril nütropeni etyolojisinde atakların 15 tanesinde (%45) bakteriyel enfeksiyon, 4 tanesinde (%12) invaziv fungal hastalık saptanırken geri kalan 14 tanesinde (%43) ise herhangi bir etken gösterilememiş olup idiyopatik febril nütropeni olarak kabul edildi (Tablo 4. 3).

Tablo 4. 3. Febril nütropeni ataklarının etyolojisi

<b><u>ETYOLOJİ</u></b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>İdiopatik Febril Nütropeni</b>	<b>14</b>	<b>43</b>
<b>Bakteriyemi</b>	<b>9</b>	<b>27</b>
<b>Bakteriyel İdrar Yolu Enfeksiyonu</b>	<b>6</b>	<b>18</b>
<b>İnvaziv Fungal Enfeksiyon</b>	<b>4</b>	<b>12</b>
<b>Toplam</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

Febril ataklar sırasında hastaların ortalama hemoglobin değerleri  $8.8 \pm 1.6$  g/dl (min: 6.2, max:12.5), beyaz küre sayısı  $1818 \pm 773$  /mm<sup>3</sup> (min: 0, max: 24800), mutlak nötrofil sayısı  $138 \pm 223$  /mm<sup>3</sup> (min: 0, max: 500), mutlak monosit sayısı  $118 \pm 167$  /mm<sup>3</sup> (min: 0, max: 600), trombosit sayısı  $67468 \pm 11717$  /mm<sup>3</sup> (min: 11000, max: 292000) bulundu. Atakların 11'inde (%33,3) mutlak nötrofil sayısı  $\leq 500$ ,  $>100$ /mm<sup>3</sup> ve 22'sinde (%66,7) mutlak nötrofil sayısı  $\leq 100$ /mm<sup>3</sup> saptandı. Febril nötropeni ataklarının 30'unda (%90,9) trombositopeni ( $<150000$ /mm<sup>3</sup>) mevcuttu (Tablo 4.4).

Ataklar sırasında ortalama eritrosit sedimentasyon hızı  $69.5 \pm 37$  mm/ saat (min: 22, max: 159) CRP ortalama  $5.05 \pm 5.1$  mg/dL (min: 0,341, max: 20.7), prokalsitonin medyan  $4.45$  ng/ mL (min: 0.05, max: 94.9) saptandı. (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	<b>FEBRİL NÖTROPENİ</b>	<b>LÖSEMİ</b>	<b>SAĞLIKLI KONTROL</b>	<b>P DEĞERİ</b>
<b>HEMOGLOBİN(g/dl)</b>	<b>8.8± 1.6</b>	<b>12.8 ± 1.4</b>	<b>12.1± 1.2</b>	<b>p1&lt;0.0001</b> <b>p2&lt;0.0001</b> <b>p3 &gt;0.05</b>
<b>BEYAZ KÜRE( mm<sup>3</sup>)</b>	<b>1818 ± 773</b>	<b>5861± 3052</b>	<b>10521± 3051</b>	<b>p1&lt;0.0001</b> <b>p2&lt;0.0001</b> <b>p3&lt;0.0001</b>
<b>ANS( mm<sup>3</sup>)</b>	<b>138± 223</b>	<b>3158± 392</b>	<b>6935± 3542</b>	<b>p1&lt;0.0001</b> <b>p2&lt;0.0001</b> <b>p3&lt;0.001</b>
<b>ALS( mm<sup>3</sup>)</b>	<b>1450± 749</b>	<b>2058± 203</b>	<b>2973± 1548</b>	<b>p1&gt;0.05</b> <b>p2&gt;0.05</b> <b>p3&lt;0.05</b>
<b>AMS( mm<sup>3</sup>)</b>	<b>118± 167</b>	<b>458± 309</b>	<b>409± 213</b>	<b>p1&lt;0.0001</b> <b>p2&lt;0.0001</b> <b>p3&gt;0.05</b>
<b>PLATELET ( mm<sup>3</sup>)</b>	<b>67468± 11717</b>	<b>244382±105285</b>	<b>305658±103927</b>	<b>p1&lt;0.0001</b> <b>p2&lt;0.0001</b> <b>p3&lt;0.05</b>

*p1: Febril nötropeni grubu ile Lösemi grubu karşılaştırması*

*p2: Febril nötropeni grubu ile Sağlıklı kontrol grubu karşılaştırması*

*p3: Lösemi grubu ile Sağlıklı kontrol grubu karşılaştırması*

Tablo 4. 5 Hastaların akut faz reaktanlarının karşılaştırılması

	<b>FEBRİL NÖTROPENİK OLAN LÖSEMİ (n: 33)</b>	<b>FEBRİL NÖTROPENİK OLMAYAN LÖSEMİ (n: 33)</b>	<b>SAĞLIKLI KONTROL (n: 24)</b>	<b>P DEĞERİ</b>
<b>SEDİMENTASYON mm/saat</b>	<b>69.5± 37</b>	<b>11.2± 10.2</b>	<b>10.4± 6.9</b>	<b>p1&lt;0.0001 p2&lt;0.0001 p3&gt;0.05</b>
<b>CRP mg/dl</b>	<b>5.05± 5.1</b>	<b>0.36± 0.10</b>	<b>0.35± 0.02</b>	<b>p1&lt;0.0001 p2&lt;0.0001 p3 &gt;0.05</b>

*p1: Febril nötropeni grubu ile Lösemi grubu karşılaştırması*

*p2: Febril nötropeni grubu ile Sağlıklı kontrol grubu karşılaştırması*

*p3: Lösemi grubu ile Sağlıklı kontrol grubu karşılaştırması*

Ateşin ve enfeksiyon tablosunun antibiyotik tedavisine rağmen devam ettiği durumlarda hastaların antibiyotik tedavileri değiştirilerek ataklar süresince ortalama  $4 \pm 2,84$  çeşit (min: 2, max: 10) farklı antibiyotik kullanıldı. Antibiyotik tedavisi ile ateş ortalama  $2,5 \pm 0,94$  günde düştü. Ateşi kontrol altına alınamayan 3 olguda antibiyotik değişimine, 14'ünde ek antibiyotiğe gereksinim duyuldu. Ortalama antibiyotik kullanım süresi 14,6 gün (7- 38 gün) idi.

Çalışmaya alınan hastalardan febril nötropenik atak gelişen 3 hasta(%9 ) eksitus oldu.

Çalışmamızda serum endocan düzeyleri febril nötropenisi olan hasta grubunda 0.094 ile 0.943 ng/ml arasında değişmekteydi ve medyan(ortanca) 0.241 ng/ml bulundu. Serum endocan düzeyleri febril nötropenisi olmayan lösemi grubunda 0.089 ile 0.314 ng/ml arasında değişiyordu ve medyan 0.127 ng/ml idi. Febril nötropenisi olan hastalarda medyan serum endocan düzeyleri, febril



nötropeni olmayan lösemi hastalarına göre istatistiksel olarak daha yüksek olarak saptandı ( $p<0.01$ ). Serum endocan düzeyleri sağlıklı çocuk grubunda 0.089 ile 0.314 ng/ml arasında değişiyordu ve medyan 0.119 ng/ml idi. Febril nötropeni hasta grubunda medyan serum endocan düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti( $p<0.01$ ). Febril nötropeni olmayan lösemi hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda serum endocan düzeyleri arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 4. 6).

Tablo 4. 6. Çalışma gruplarında serum endocan düzeylerinin karşılaştırılması

ENDOCAN (ng/ml)	FEBRİL NÖTROPENİK OLAN LÖSEMİ (n: 33)	FEBRİL NÖTROPENİK OLMAYAN LÖSEMİ (n: 33)	SAĞLIKLI KONTROL (n: 24)	P DEĞERİ
	0.241 (min-max (0.094-0.943))	0.127 (min-max (0.089-0.314))	0.119 (min-max: 0.089-0.314)	<b>p1 &lt;0.01</b> <b>p2&lt;0.01</b> <b>p3&gt;0.05</b>

*p1: Febril nötropeni grubu ile Lösemi grubu karşılaştırması*

*p2: Febril nötropeni grubu ile Sağlıklı kontrol grubu karşılaştırması*

*p3: Lösemi grubu ile Sağlıklı kontrol grubu karşılaştırması*

Çalışmamızda yapılan kültür çalışmalarında üremesi olan ve olmayan ataklar arasında endocan, CRP, prokalsitonin açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Febril nötropeni hastalarının sadece %10-30'luk bir kısmında enfeksiyon etkeni mikrobiyolojik olarak gösterilebildiği bilinmektedir(94, 95). Etyolojisi belirlenebilen febril nötropeni ataklarında en sık enfeksiyon etkeni olarak bakteriler görülmektedir (94). Geri kalan febril nötropeni olgularında ateş, tanısı konamayan enfeksiyonlara ek olarak immün sistemin; virüslere, mukozal hasarlanmaya, farklı kemoterapotik ajanlara, kan ürünleri transfüzyonuna veya malignensinin kendisine karşı inflamatuvar bir yanıtı olarak da ortaya çıkabilmektedir(79). Çocuk hastalarda, yeterli miktarda kan alınmaması nedeniyle kan kültürlerinde etkenlerin üreme oranı yetişkinlerden daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda literatürde daha önce febril nötropenili hastalarda yapılan çalışmalara benzer olarak, febril nötropenisi olan olguların %43'ünde etyolojik ajan saptandı. Etyolojisi belirlenebilen atakların 15 tanesinde (%45) etken bakteriyel iken geri kalan dört tanesinde (%12) invaziv fungal enfeksiyon saptandı.

Nötropenik hastalarda mortalite oranı %13 olarak bildirilmektedir(9, 33). Tüm febril nötropeni atakları ele alındığında hastalarımızdaki mortalite oranı %9 olarak bulundu ve hasta grubumuzda saptadığımız mortalite oranının literatürde rapor edilen oranlara benzer olduğu görüldü.

Nötropenik hastalarda inflamasyon ve enfeksiyon beklenenden daha siliik klinik belirti ve bulgularla seyreder ve çoğu durumda enfeksiyonun tek belirtisi ateş olabilir. Bu nedenle enfeksiyonun varlığını ortaya koyabilecek veya dışlanmasına yardımcı olacak hızlı ve basit göstergelere ihtiyaç duyulmuş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır Bu çalışmalarda erken gösterge olarak kullanılabilir birçok marker çalışılmıştır. Biyomarker'lar patolojik tanıda, hasta gruplarının sınıflandırılmasında, hasta progresyonu hakkında bilgi sağlamada, ilaç güvenliğinin saptanmasında, ilaç etkinliğinin monitorize edilmesinde ve süregelen klinik denemelerde yardımcı olan tanımlayıcı moleküllerdir(66).

CRP, kalsiyum bağımlı-ligand bağlanma özelliği olan plazma proteini ailesi pentraksinlerin bir üyesidir. Her türlü doku hasarı, inflamasyon, infeksiyon ve neoplastik durumlarda serumdaki düzeyi hızla artar. Hasarın olduğu bölgedeki makrofaj ve endotel hücrelerinden salınan sitokinlerin uyarısıyla hepatositlerde hızla üretilip dolaşıma salınır. Akut faz uyarısından sonra 6 saat içinde serumdaki düzeyi

onlarca katına çıkar ve 48 saat içinde serumda en yüksek düzeye ulaşır. Serum CRP konsantrasyonu doğrudan sentez miktarına ve sentez miktarı da doku hasarının yoğunluğuna bağlıdır. CRP doğal savunma mekanizmalarından biridir ve her çeşit mikroorganizma ile savaşta anahtar rol oynamaktadır. Bakteriyel, fungal veya paraziter enfeksiyonlarda serumda hızla yükselir ve serumdaki konsantrasyonu enfeksiyonun şiddetiyle doğru orantılı olarak artar (80). Yüksek riskli febril nötropeni olan kanser hastası çocuklarda yapılan bir çalışmada toplam monosit sayısı, CRP yüksekliği ve ateşin 4 günden uzun sürmesi enfeksiyon gelişimi açısından en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (96). CRP'nin kanser hastalarında enfeksiyöz ve neoplastik ateş ayırımında kullanımının kısıtlı olduğu, ancak tedavi ile seviyeleri düşen CRP değerlerinin enfeksiyonu neoplastik ateşten ayırdedebileceği gösterilmiştir. Bu da CRP'nin tedaviyi takipte ve tedavi modifikasyonunda yol gösterici olarak kullanılabileceğini göstermektedir(80). Çalışmamızda da febril nötropenik ataklarda CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı.

Febril nötropenili hastalarda CRP düzeyleri ile birlikte kullanılan bir başka gösterge serum prokalsitonin düzeyleridir. Erişkin febril nötropenili hastalarda ciddi enfeksiyon varlığında serum prokalsitonin ve CRP değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada prokalsitonin değerlerinin CRP'ye göre daha iyi bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür(97). Pediatrik kanser hastalarında yapılan bir çalışmada serum prokalsitonin düzeyleri ile CRP, IL-6, IL-8, solubl TNF reseptör II, solubl IL-2 reseptör seviyeleri karşılaştırılmış, prokalsitoninin febril nötropenik hastalarda enfeksiyonu göstermede diğer parametrelere göre daha yararlı bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (98). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 60 febril nötropeni atağı incelenmiş, kontrol grubuna göre prokalsitonin ve CRP değerlerinin febril nötropenik grupta anlamlı olarak yüksek bulunduğu gösterilmiştir(99). CRP ve prokalsitoninin her ikisinin de enfeksiyonun ciddiyeti hakkında yol gösterici olduğu ancak CRP'ye göre prokalsitonin daha erken yükseldiği için başlangıç tedavisine karar vermede prokalsitoninin daha uygun olacağı gösterilmiştir(99). Başka bir çalışmada kültür üremesi olan 3 hastanın birinde prokalsitoninin yükselmediği, ancak kültür üremesi olanlar arasında prokalsitonin, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir (100,101).

Serum prokalsitoninin vücutta esas üretim yeri bilinmemekle birlikte, günümüzde en önemli kaynaklardan birinin karaciğer olduğu kabul edilmektedir. Nötropeni varlığında prokalsitoninin yüksek olarak tespit edildiği çalışmalar, prokalsitonin üretiminin sadece monosit ve makrofajlardan değil, ayrıca karaciğerden de kaynaklandığını düşündürmektedir(102). Kemoterapi ile ilişkili olarak gelişen karaciğer hasarı varlığında prokalsitonin düzeylerinin maligniteli hastalarda düşük olabileceği ileri sürülebilir. Ancak İtalya'da yapılan bir çalışmada lökopenik olmayan kemoterapi hastalarında enfeksiyon sırasında prokalsitoninde artma saptanmış ve kemoterapinin karaciğer üzerine olası etkilerinden prokalsitonin serum düzeylerinin etkilenmediği bildirilmiştir(103). Bizim çalışmamızda da febril nötropenili hastalarımızda erken dönemde alınan serum prokalsitonin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.

Tüm yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarına rağmen bu hastalarda sepsise bağlı mortalite yüksektir. Bu nedenle sepsisin tanısını, şiddetini ve prognozunu gösteren patofizyolojik belirteçler üzerine çalışmalar devam etmektedir. CRP, prokalsitonin, sICAM-1, IL-6, vWF, HDL, N-terminal pro- brain natriüretik peptid gibi birçok molekül septik şoktaki hastalarda değerlendirilmiş, sepsis göstergesi olarak sunulmuş; fakat bu moleküller kompleks ve heterojen bir süreç olan sepsisi biyolojik olarak sadece tek yönüyle yansıtması nedeniyle genel kabul görmemişlerdir(66).

Endotel hücreleri gerek sitokin ve kemotaktik faktör salgılayarak, gerekse dokulara lökosit migrasyonunu indükleyen yüzeyel adezyon moleküllerini sentezleyerek sepsis patogenezinde anahtar rol oynamaktadır. Son 20 yılda, proteoglikanlar hücre proliferasyonu, adhezyonu, migrasyonu gibi birçok hücrel olayda yer alan önemli düzenleyiciler haline geldi. Bunun dışında inflamasyon, kanser ve enfeksiyon gibi önemli patolojik durumlarda da yer almaktadırlar. Glukozaminoglukanların polisakkarid zincirlerinin bir protein ile birleşmesiyle oluşan bu kompleks glikoproteinler çoğunlukla hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matrikste bulunur. Bu yüzden, büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler gibi sinyalizasyonda rol oynayan çözünebilir mediatörler, ekstrasellüler matriks yapısal komponentleri(fibronektin, kollajen), membran ile bağlantılı proteinler(reseptörler, integrinler) ve intrasellüler moleküller(Sytenin, CASK/Lin-2) ile gerek

glukozaminoglukan(GAG) zincirleri, gerekse protein kısımları ile kolaylıkla etkileşime girebilecek konumdadırlar(73).

Bu proteoglikanlardan biri olan endocan (endotel spesifik molekül-1) akciğer ve böbrek endotel hücrelerinden sentezlenir ve kan dolaşımında saptanabilen bir moleküldür. In vitro olarak, inflamatuvar sitokinler (IL-1 $\beta$ , TNF-alfa) endotel hücrelerinden molekül salınımını güçlendirmekte ve endocan mRNA'sının artışını indüklemektedir(73).

Klinik çalışmalarda, endocan'ın kanser, sepsis, obezite, inflamatuvar durumlarda arttığını göstermiştir(79). Bunun yanında kanda serbest dolaşan proteoglikan seviyesinin artması birçok kanserde kötü prognoz ile bağlantılı bulunmuştur. Proteoglikanların aktiviteleri hücre yüzeyi çevresindeki lokal bağlantıların ve moleküler etkileşimlerin kontrolü ile sınırlı değildir. GAG bağlantılı hücre yüzeyinden dökülen proteoglikanların özellikle yara iyileşmesi, inflamasyon, tümör progresyonu ve enfeksiyon gibi birçok fizyopatolojik durumda kilit rol oynadığı bilinmektedir. Erişkinlerde akciğer kanseri olan olgularda, tedavi alan ve almayan olguların endocan düzeylerinin sağlıklı kişilerden yüksek olduğu gösterilmiştir. Malignite çalışmalarında endocan düzeylerinin hastalığın yaygınlığının artması ile de yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir(74, 75).

Bir başka çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan 30 erişkin hastada 10 ay ortalama takip süresince, artan serum endocan düzeylerinin düşük yaşam süresi ve metastaz ile korele olduğu gösterilmiştir(82). Serum endocan düzeyleri ile sürvi arasında yapılan değerlendirmede, kötü prognoz için cut-off değeri 1.3 ng/ml olarak saptanmıştır. Renal cell karsinomlu hastalarda kan endocan seviyesinin, sağlıklı gönüllüler veya papiller karsinomu olan hastalara oranla 3 ila 10 kat artış gösterdiği ve prognostik belirteç olarak kullanılabilceği öne sürülmüştür. Serum endocan düzeyleri ileri evre hastalarda, erken evre hastalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuş, ancak anlamlı fark saptanmamıştır(77). Klinik çalışmalar serum endocan düzeyinin tümörlerde endotel aktivasyonu ve disfonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanışlı bir yöntem olabileceği yönündedir. Endocan seviyesi, in vitro ve in vivo olarak tanımlanan protein ve mRNA seviyeleri ve VEGF ile artış gösterir, bu yüzden cerrahi tedavilerden sonra (anjiojenik dokununun çıkarılması) veya vaskülarite üstüne etkili olarak uygulanan anti VEGF tedavisinin etkisinin değerlendirilmesinde

kullanılabilir. Bir çalışmada in vitro olarak kültürde üretilmiş endotel hücrelerine eklenen anti-VEGF antikoru ile doz bağımlı olarak endocan sekresyonunun neredeyse tamamen (%95 oranında ) inhibe olduğu gösterilmiştir(82).

Yaptığımız detaylı literatür değerlendirmesinde ALL veya AML tanısı almış febril nötropenili çocuk hastalarda endocan' ın önemini vurgulayan klinik çalışma bulunmamıştır. Erişkinlerde akut myeloid lösemi olgularında serum endocan düzeyi ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte yaptığımız bu çalışma, çocukluk çağı lösemilerinde ve febril nötropenide serum endocan düzeylerini değerlendiren dünyada ve ülkemizde yapılan ilk klinik araştırmadır(90). Çalışmamızda çocuklarda serum endocan düzeyi nötropenik olmayan lösemi hastaları ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun nedeni febril nötropeni tablosunda olmayan lösemi olgularının idame tedavisinde kemoterapi alan olgular olması ve olgu sayısının kısıtlı olması ile açıklanabilir.

Erişkinlerde akut myeloblastik lösemisi olan 17 hastada yapılan bir çalışmada, 2 gün süre ile verilen ATRA tedavisinin serum endocan düzeylerini etkilediği gösterilmiştir. ATRA'nın AML hücrelerinin üzerine etkisi ile birlikte endotel hücrelerini de etkilediği düşünülmektedir. Bir başka çalışmada 22 AML hastasında 7 günlük ATRA tedavisi sonrasında, tedaviye yanıt veren ve vermeyen sitokin seviyeleri (FGF-2, IL-8, VEGF gibi ) değişmezken, serum endocan seviyeleri belirgin şekilde artış göstermiştir. Endocan düzeylerinin ATRA'nın endotelial komponente yönelik ortaya çıkan yan etkilerini yansıtmaya açısından uygun bir parametre olabileceği öngörülmüştür(105).

Yakın zamanda serum endocan düzeylerinin, myeloid hücre ekspresyonu ile enfeksiyonu olan hastaları ayırt etmede yardımcı olabileceği gösterilmiş fakat myeloid hücrelerdeki bu reseptör artışı sepsisin şiddeti ile korele olmamıştır. Dolaşımdaki endocan düzeyleri, septik hastalarda yükselmiş ve bu yükselme hastalığın şiddeti ile bağlantılı bulunmuştur(83).

Sepsis ya da septik şok nedeniyle yoğun bakım ünitesinde izlenen 36 hastada yürütülen bir başka çalışmada, serum endocan seviyesi, 7 sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) olan hastadan ve 20 sağlıklı kontrolden daha yüksek olarak bulunmuştur (84). Ayrıca yoğun bakıma kabul edildikten sonra hayatını kaybeden 12 hastada ölçülen serum endocan seviyesi, 10 gün içerisinde yoğun bakım ünitesinde

hayatta kalan hastalardan daha yüksek tespit edilmiştir. Bu çalışmada Prokalsitonin seviyeleri septik şoktaki hastalarda şiddetli sepsisi ve sepsisi olanlara göre yüksek, CRP seviyeleri şiddetli sepsis ve septik şok hastalarında diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır( $p<0.01$ ).

Bir çalışmada tedavi edilmemiş 40 AML hastasında kontrol grubuna göre serum endocan seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiş olup; yoğun kemoterapi sonrasında ve kemoterapi nedenli gelişen ağır nötropeni durumunda serum endocan düzeylerinin düştüğü, kemik iliği rejenerasyonu ile birlikte yükseldiği saptanmıştır. Ancak komplike bakteriyel enfeksiyonlar sırasında serum endocan düzeyinin arttığı gözlenmiştir(90).

Bizim çalışmamızda da serum endocan düzeyi febril nötropenik grupta nötropenisi olmayan lösemiler ve sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Endocan seviyeleri hayatını kaybedenlerde yaşayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yükselmiştir. Çalışmamızda serum endocan seviyelerinin febril nötropenin tanınmasında bir gösterge olarak kullanılabilceği düşünülmektedir. Bununla birlikte serum endocan düzeylerinin seri olarak takip edilmesi, enfeksiyon nedenli veya hastalığa bağlı ateş tablosunun ayırdedilmesinde yararlı olduğunu göstermektedir. Antibiyoterapi ile serum endocan düzeylerin düşmesi enfeksiyonu neoplastik ateşten ayırabilir. Bu da endocan'ın tedaviyi takipte ve tedavi modifikasyonunda yol gösterici olarak kullanılabilceğini gösterebilecektir.

Endocan seviyelerinin tek bir kan örneği ile elde edilen bir belirteç olarak değerlendirilmesi, hastanın hayat tarzını ve sağlığını etkilemeden multipl örnekler alınabilmesi şu an için uygulanan operasyonel yaklaşımların yerini alması açısından kayda değerdir. Kan endocan seviyelerindeki değişiklikler, tedavi etkinliğinin, yan etkilerin değerlendirilmesinde ve hatta yeni ilaçların geliştirilmesinde klinik sonuçlarla ilişkilidir. Literatür analizi ortaya çıkarmıştır ki, kan bazlı bir belirteç olarak endocan düzeyi prognozu belirlemede katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya ALL ve AML nedeniyle takip edilen ve febril nötropeni atağı geçiren 20 hastada 33 febril nötropeni atağı hastalar dahil edildi. Bu 20 hastanın 5 tanesi 1 defa, 12 tanesi 2 defa ve bir hasta da çalışma süresince 4 defa febril nötropeni atağı geçirdi.

1. Çalışmaya alınan febril nötropenik lösemi hastalarının yaşları ortalama olarak  $72.2 \pm 52.8$  ay idi (min:6ay max:192). Toplam 33 febril nötropenik hastanın 20'si erkek (%60.6), 13'ü kızdı (%39.3).

2. Febril nötropenik hastaların 23' ü ALL(%70), 8' i AML(%24), 2'si bifenotip lösemi(%6); febril nötropenide olmayan lösemi hastalarının 25' i ALL(%78), 5' i AML(%15), 2'si bifenotipik lösemi(%7) idi

3. Febril nötropeni etyolojisinde atakların 15 tanesinde (%45) bakteriyel enfeksiyon, 4 tanesinde (%12) invaziv fungal hastalık saptanırken geri kalan 14 tanesinde (%43) ise herhangi bir etken gösterilememiş olup idiyopatik febril nötropeni olarak kabul edildi.

4. Febril ataklar sırasında hastaların ortalama hemoglobin değerleri  $8.8 \pm 1.6$  g/dl (min: 6.2, max: 12.5), beyaz küre sayısı  $1818 \pm 773$  /mm<sup>3</sup> (min: 0, max: 24800), mutlak nötrofil sayısı  $138 \pm 223$  /mm<sup>3</sup> (min: 0, max: 500), mutlak monosit sayısı  $118 \pm 167$  /mm<sup>3</sup> (min: 0, max: 600), trombosit sayısı  $67468 \pm 11717$  /mm<sup>3</sup> (min: 11000, max: 292000) bulundu. Atakların 11'inde (%33,3) mutlak nötrofil sayısı  $\leq 500$ ,  $>100$  /mm<sup>3</sup> ve 22'sinde (%66,7) mutlak nötrofil sayısı  $\leq 100$  /mm<sup>3</sup> saptandı. Febril nötropeni ataklarının 30'unda (%90,9) trombositopeni ( $<150000$  /mm<sup>3</sup>) mevcuttu.

5. Ataklar sırasında ortalama eritrosit sedimentasyon hızı  $69.5 \pm 37$  mm/saat (min: 22, max: 159) CRP ortalama  $5.05 \pm 5.1$  mg/dL (min: 0,341, max: 20.7), prokalsitonin medyan  $4.45$  ng/mL (min: 0.05, max: 94.9) saptandı.

6. Ataklar süresince ortalama  $4 \pm 2,84$  çeşit (min: 2, max: 10) farklı antibiyotik kullanıldı. Antibiyotik tedavisi ile ateş ortalama  $2,5 \pm 0,94$  günde düştü.

7. Çalışmaya alınan hastalardan febril nötropenik atak gelişen 3 hasta(%9 ) eksitus oldu

8. Çalışmamızda serum endocan düzeyleri febril nötropenisi olan hasta grubunda  $0.094$  ile  $0.943$  ng/ml arasında değişmekte olup, medyan  $0.241$  ng/ml idi.



Serum endocan düzeyleri febril nütropenisi olmayan lösemi grubunda 0.089 ile 0.314 ng/ml arasında değişmekte olup, medyan 0.127 ng/ml idi.

9. Febril nütropenisi olan hastalarda medyan serum endocan düzeyleri, febril nütropenisi olmayan lösemi hastalarına göre istatistiksel olarak yüksek olarak saptandı ( $p<0.01$ ).

10. Serum endocan düzeyleri sağlıklı çocuk grubunda 0.089 ile 0.314 ng/ml arasında değişmekte olup, medyan 0.119 ng/ml idi.

11. Febril nütropeni hasta grubunda medyan serum endocan düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte ( $p<0.01$ ), febril nütropenisi olmayan lösemi hastaları ile kontrol grubu serum endocan düzeyleri arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

12. Endocan seviyeleri hayatını kaybedenlerde yaşayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yükselmiştir ( $p<0.01$ ).

13. Çalışmamızda serum endocan seviyelerinin febril nütropenin tanınmasında bir gösterge olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

14. Serum endocan düzeylerinin seri olarak takip edilmesi, enfeksiyon nedeni veya hastalığa bağlı ateş tablosunun ayırılmasında yararlı olabileceğini göstermektedir

### KAYNAKLAR

1. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Pediatric Hematology 3th ed Malden, Massachusetts Blackwell, 2006; pp 450-81.
2. Poplack DG, Margolin JF. Management of common cancers of childhood. In: Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology I. Philedelphia: Saunders, 1997:409-504.
3. Golub TR, Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. I n: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006: pp. 591-644.
4. McDonald TA, Yeowell OCK, Rappaport SM. Comparison of protein adducts of benzene oxide and benzoquinone in the blood and bone marrow of rats and mice exposed to [14C/ 13C6]benzene. Cancer Res 1994; 54: 4907-14.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classification acute Hleukemias. Br J Haematol 1976; 33: 451-458.
6. Lehtinen M, Koskela P, Ögmundsdottir MH, et al. Maternal herpesvirus infections and risk of acute lymphoplastic leukemia in the offspring. Am J Epidemiol 2003; 158: 207- 13.
7. Conter V, Arico M, Valsecchi MG, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute lymphoblastic leukemia studies, 1982-1995. Leukemia 2000; 14: 2196-204.
8. Lehtinen M, Koskela P, Ögmundsdottir MH, et al. Antenatal herpesvirus infection: leukemia risk in the infant? Am J Epidemiol 2005; 162: 662 - 7.
9. Kebudi R, Vural S, Anak S. Pediatrik Hematoloji-Pediatrik Onkoloji Merkezlerinde Febril Nötropeni Tanı ve Tedavi Uygulamaları, Çalışmalar ve Sonuçları Kitabı. İstanbul Üniversitesi: İstanbul 2004:s. 5-9.
10. Poplack DG, Margolin JF. Management of common cancers of childhood. In: Poplack DG editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology I. Philedelphia: Saunders, 1997: pp 409-504.
11. Lanzkowsy P. Editors. Leukemias. San Diego: Academic Press; 1999: pp 359-411.

12. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia In: Oski FA, Nathan DG editors. *Hematology of Infancy and Childhood II*. Philadelphia; Saunders, 1993: pp 1249-1353.
13. Henderson ES. Acute Leukemia: General considerations, in Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA editors. *Hematology* 4 ed. McGraw Hill Publishing Company 1991: 236-251.
14. Igarashi S, Manabe A, Ohara A, et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 6489-6498.
15. Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia: Chromosomal abnormalities and their clinical significance in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1983; 43: 868-873.
16. Williams DL, Tsiftis A, Brodeur GM, Look T, Melvin SL, Brwman EP, Kalwinsky DK, Rivera G Dahl GV. Prognostic importance of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1982; 60: 864-871.
17. Miller DR, Krailo M, Bleyer WA. Prognostic implications of blast cell morphology in acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1211-1221.
18. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 Guidelines For the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(6): 730-51.
19. Lehtinen M, Ögmundsdóttir HM, Bloigu A, et al. Associations between three types of maternal bacterial infection and risk of leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 662-7.
20. Altieri A, Castro F, Bermejo JL, Hemminki K. Number of siblings and the risk of lymphoma, leukemia, and myeloma by histopathology. *Cancer Epidemiol Prev* 2006; 15: 1281- 6.

21. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 2000; 14: 2223-33.
22. Pui C-H. Childhood leukemias. St Jude Children's Hospital Memphis, Tennessee, Cambridge University Pres, 1999; 288-313.
23. Kebudi R, Devecioglu Ö, Gürler N. Definitions and Diagnostic Approach in Childhood Febrile Neutropenia. *Flora* 2004; 9:7 3-105.
24. Taşova Y. Hangi mikrobu tedavi edelim? Akova M, Akan H, eds. Febril nötropeni. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2010.s.127-140.
25. Pui C-H, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIIB at St. Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004; 104: 2690-2696.
26. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1 66-178.
27. Gurney JG, Severson RK, Davis S, et al. Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer* 1995; 75: 2186-95.
28. Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukemia subtypes: second report of the Collaborative Group Study. *Leukaemia* 1993; 7: 27-34.
29. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *New Engl J Med* 2005; 353: 977-87.
30. Kebudi R. Febril nötropenili çocuklarda ampirik tedavi yaklaşımı. *ANKEM* 1998; 3: 360-4
31. Pierce MI, Borges WH, Heyn R, Wolff JJ, Gilbert ES. Epidemiological factors and survival experience in 1770 children with acute leukemia treated by members of Children's Study Group between 1957 and 1964. *Cancer* 1969; 23: 1296-1304.
32. Gafter-Gvili A, Fraser A, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142: 979-95.

33. Mendes AV, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients *J Pediatr(Rio J)*. 2007;83(2 Suppl): 54-63.
34. Fort AM, McCarty KP, Macleanjm P. Monoclonal origin of concordant T - cell malignancy in identical twins. *Blood* 1997; 89: 281-285.
35. Berg AD, Bartram CR, Basso G. Minimal requirements for the diagnosis classification and evaluation of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the BFM Family Cooperative Group. *Med Ped Oncol* 1992; 20: 497-503.
36. Klaasen RJ, Goodman R, Pham B, Doyle JJ: "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients, *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-9.
37. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al: The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients, *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51.
38. Kılıçturgay K. Enflamasyonda akut faz cevabı. *İmmunoloji* 2000. s. 300-
39. Mackowiak PA. Temperature Regulation and the Pathogenesis of Fever. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practise of Infectious Disease*. Sixth ed. Pennsylvania: Elseiver Churchill Livingstone Inc, 2005. pg. 703-15.
40. Batirel A, Gençer S, Özer S. Febril nötropenik hastalarda serum amiloid A (SAA) ve C-reaktif protein (CRP)'in infeksiyon ve mortalite göstergesi olarak incelenmesi. 5. Febril Nötropeni Simpozyumu. 20-23 Şubat 2003, Antalya. Poster no: P-46
41. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, et al. Diagnostic value of C-reactive protein in discriminating fungal from nonfungal pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 874-7.
42. Erten N, Genc S, Besisik SK, et al. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. *J Chin Med Assoc*. 2004; 67: 217-21.

43. Jimeno A, Velasco GA, Val O, et al. Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Marker in Patients with Solid Tumors and Febrile Neutropenia. *Cancer* 2004; 100: 2462-9.
44. Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, et al. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature* 1993; 363: 358 - 3460.
45. Wrodycki W. Usefulness of plasma procalcitonin (PCT) estimation to diagnose patients in departments of infectious diseases. *Przegl Epidemiol.* 2003; 57: 211-9.
46. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805-12.
47. Persson L, Engervall P, Magnuson A, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 2004; 36: 365-71.
48. Hatherill M, Tibby S, Südhoff T, Gigounidis A, Karthaus M. Evaluation of neutropenic fever: value of serum and plasma parameters in clinical practise. *Chemotherapy.* 2000; 46; 77-85.
49. Persson L, Söderquist B, Engervall P, et al. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol.* 2005; 74: 297-303.
50. McHale CM, Wiemels JL, Zhang L, et al . Prenatal origin of childhood acute myeloid leukemias harboring chromosomal rearrangements t(15;17) and inv. *Blood* 2003; 101: 4640-
51. Korsmeyer SJ, Arnold A, Bakshi A, Ravetch JV, Sienbenlist U, Sharrow SO, Le Bien TW, Kersey JH, Poplack DG, Leder P, Waldmann TA: Immunoglobulin gene rearrangement and cell surface antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of T-cell and B-cell precursor origins. *J Clin Invest* 1983; 71:301-313.
52. Champlin R, Golde DW. The leukemias. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine II Philadelphia: Saunders, 1991: 1552-1561.*
53. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in child with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 963-8.

54. Galstian GM, Gorodetskii VM, Berkovskii AL, et al. Procalcitonin marker of infectious inflammation: clinical value and application. *Anesteziol Reanimatol.* 200; 2: 26-31.
55. Kohli S, Brage HN, Löfman O. Childhood leukaemia in areas with different radon levels: a spatial and temporal analysis using GIS. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 822-6.
56. Mathe G, Rappaport H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organisation. Geneva 1976.
57. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Fladrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C, French - American - British ( F A B ) Cooperative Group: The Morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981; 47: 533-561.
58. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Eden OB, Richards SM. The French American British morphological classification of childhood lymphoblastic leukemia and its clinical importance. *J Clin Pathol* 1986; 39: 998-1002
59. Fernandez Lopez A, Luaces Cubells C, Garcia Garcia JJ, Fernandez Pou J. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22: 895-903.
60. Wiersma SR, Ortega J, Sobel E et al. Clinical importance of myeloid antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *N Eng J Med* 1991; 324: 8003
61. Pui C-H, Raimondi SC, Head DR et al. Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse. *Blood* 1991; 78: 1327.
62. Prucha M, Herold I, Zazula R, et al. Comparison of procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in the differential diagnosis of patients with sepsis syndrome in intensive care units. *Vnitr Lek.* 2003; 49: 541-547.
63. Gençer S, Özer S, Gemici C, Batirel A. Prokalsitonin hızlı test (PCT- Q)'in febril nötropenik hastalarda infeksiyon göstergesi olarak tanısal değerinin

- incelenmesi. 6. Febril Nötropeni Simpozyumu. 24-27 Şubat 2005, Ankara. Poster no: P009.
64. Kurylisizm-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S. Serum soluble adhesion molecules-sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin in patients with systemic rheumatoid arthritis. *Pol Merkur Lekarski*. 2004; 17: 353-356.
  65. Sudhoff T, Wehmeier A, Arning M, et al. Increases of sICAM-1 during neutropenic pneumonia in leukemic patients. *Leukemia* 1997; 11: 346-351
  66. Figueras-Aloy J, Gómez-López L, Rodríguez-Miguélez JM, et al. Serum soluble ICAM-1, VCAM-1, L-selectin, and P-selectin levels as markers of infection and their relation to clinical severity in neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 2007; 24: 331-338.
  67. Gale KB, Ford AM, Repp R, et al. Backtracking leukemia to birth: Identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13950-13954.
  68. Robert S. Kerbel, Ph.D. Tumor Angiogenesis *N Engl J Med* 2008; 358:2039-2049
  69. Çevik N. Hodgkin's Disease in Turkey. ESO meeting. pp 1992: 1-22
  70. Gençer S. Doğal savunma mekanizmaları. İç : Akova M., Akan H., editörler. Febril nötropeni. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2010.s.43-62.
  71. Ali R. Hematolojik maligniteler. İç : Akova M, Akan H, editörler. Febril nötropeni. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2010.s.333-350.
  72. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, Devos R and Tonnel AB. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J. Biol. Chem.* 1996 ;271: 20458-20464
  73. Bechard D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoaze G, Bertheau P, Janin A, Tonnel A and Lassalle P. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *J Vasc Res* 2000; 37: 417-425
  74. Bechard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tscopoulos A, Aumercier M, Pestel J, Dessaint JP, Tonnel AB and Lassalle P. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and



- blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J. Immunol* 2001; 167: 3099-3106
75. Scherpereel A, Gentina T, Grigoriu B, Senechal S, Janin A, Tscopoulos A, Plenat F, Bechard D, Tonnel AB and Lassalle P. Overexpression of endocan induces tumor formation. *Cancer Res* 2003; 63(18):6084-6089
  76. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, Lortat-Jacob H, Bechard D, Lassalle P and Delehedde M. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta Reviews* 2006;1765(1):25-37
  77. Leroy X, Aubert S, Zini L, Franquet H, Kervoaze G, Villers A, Delehedde M, Copin MC and Lassalle P. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathol.* 2010; 56(2):180-187
  78. Sarrazin S, Lyon M, Deakin JA, Guerrini M, Lassalle P, Delehedde M and Lortat-Jacob H. Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiol.* 2010; 20(11):1380-1388
  79. Shin JW, Huggenberger R and Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood* 2008;112(6):2318-2326
  80. Pierrakos C and Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care* 2010;14(1):R15
  81. Paulus P, Jennewein C and Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? *Biomarkers* 2011;16:11-21
  82. Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T, Lafitte JJ, Copin MC, Tonnel AB and Lassalle P. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12(15):4575-4582

83. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsicopoulos A, Gentina T, Jourdain M, Pugin J, Tonnel AB and Lassalle P. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit. Care Med.* 2006; 34(2):532-537
84. Parmentier E, de Freitas Caires N, Grigoriu B, Pastré J, Palud A, Delehedde M, Mathieu D, Scherpereel A and Lassalle P. Endocan (endothelial cell-specific molecule-1) as a pertinent biomarker of endothelial dysfunction in sepsis. *Crit. Care.* 2010; 14(Suppl 2):p55
85. Borczuk AC, Shah L, Pearson GD, Walter KL, Wang L, Austin JH, Friedman RA and Powell CA. Molecular signatures in biopsy specimens of lung cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004;170(2):167-174
86. Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415:530-536
87. Lacroix L, Lazar V, Michiels S, Ripoché H, Dessen P, Talbot M, Caillou B, Levillain JP, Schlumberger M and Bidart JM. Follicular thyroid tumors with the pax8-ppar 1 rearrangement display characteristic genetic alterations. *Am. J. Pathol.* 2005;167(1): 223-231
88. Buckanovich RJ, Sasaroli D, O'Brien-Jenkins A, Botbyl J, Hammond R, Katsaros D, Sandaltzopoulos R, Liotta LA, Gimotty PA and Coukos G Tumor vascular proteins as biomarkers in ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(7):852-861
89. Cifola I, Spinelli R, Beltrame L, Peano C, Fasoli E, Ferrero S, Bosari S, Signorini S, Rocco F, Perego R, Proserpio V, Raimondo F, Mocarrelli P and Battaglia C. Genome-wide screening of copy number alterations and LOH events in renal cell carcinomas and integration with gene expression profile. *Mol. Cancer* 2008;7:6-18
90. Hatfield KJ, Lassalle P, Leiva RA, Lindås R, Wendelboe O, Bruserud O. Serum levels of endothelium-derived endocan are increased in patients with untreated acute myeloid leukemia. *Hematology* 2011; 16(6):351-6.
91. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, et al. Prospective evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, fever. *JClin Oncol* 2001; 19: 3415-21

92. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 77-85
93. Paganini H, Sarkis CM, De Martino, MG, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer 2000; 15: 2848-52
94. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am.* 2009 ; 27(3):525-44.
95. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39(2):77-85.
96. Villarroel M, Avilés CL, Silva P, Guzmán AM, Poggi H, Alvarez AM, Becker A, O'ryan M, Salgado C, Topelberg S, Tordecilla J, Varas M, Viviani T, Zubieta M, Santolaya ME. Risk factors associated with invasive fungal disease in children with cancer and febrile neutropenia: a prospective multicenter evaluation. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 ;29(9):816-21.
97. Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis.* 2007;7:137.
98. Fleischhack G, Kambeck I, et al. Procalcitonin in pediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C- reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor II. *British Journal of Haematology.* 2000; 111: 1093-1102.
99. Secmeer G, Devrim I, Kara A, et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(2):107-11
100. Özdemir Ö, Baytan B, Demirkaya M, Çelebi. Febril Nötropenide C-Reaktif Protein ve Prokalsitoninin Yeri. *Güncel Pediatri* 2009; 7: 7-12
101. Küpeli S, Turul T, Cüzdancı C ve ark. Kemik iliği transplantasyonu yapılan çocuklarda prokalsitonin, kantitatif C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50:1-5.
102. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991;23:118-24. 102 den

103. Ciaccio M, Fugardi G, Titone L, Romano A et al. Procalcitonin levels in plasma in oncohaematologic patients with and without bacterial infections. *Clin Chim Acta* 2004;340:149-52.
104. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science*. 1987 Jan 23;235(4787):442-447
105. Rynningen A, Stapnes C, Paulsen K, Lassalle P, Gjertsen BT, Bruserud O. In vivo biological effects of ATRA in the treatment of AML. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008 Nov;17(11):1623-33.

