

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİLERİNDE VE NÖTROPENİK
ATEŞ ATAĞI SIRASINDA NEOPTERİN DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. FATMA BURCU BELEN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.ÜLKER KOÇAK**

**ANKARA
TEMMUZ 2009**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİLERİNDE VE NÖTROPENİK
ATEŞ ATAĞI SIRASINDA NEOPTERİN DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. FATMA BURCU BELEN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.ÜLKER KOÇAK**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-
01/2007-05 proje numarası ile desteklenmiştir

**ANKARA
TEMMUZ 2009**

TEŐEKKÖR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda çalıştığım süre içinde bilgi ve deneyimlerinden
yararlandığım, her konuda desteğini sabır ve hoşgörüyle aktaran, tez çalışmamda
büyük katkıları olan değerli hocalarım; tez danışman hocam Prof. Dr. Ülker Koçak
ve Prof. Dr. Türkiz Gürsel'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa numarası:

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Çocukluk Çağında Lösemi	3
2.1.1 Epidemiyoloji ve Etiyolojik Faktörler	3
2.1.2 Çocukluk Çağında Lösemi Tedavisi	4
2.1.2.1 Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi	4
2.1.2.1.1 ALL-BFM 95 Tedavi Protokolü	4
2.2 Nötropenik Ateş	13
2.2.1 Nötropeni Tanımı	13
2.2.2 Nötropenik Ateş Tanımı	14
2.2.3 Nötropenik Hastalarda Ateşe Neden Olan Faktörler	14
2.2.4 Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Grupları	15
2.2.5 Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkenleri	15
2.2.5.1 Bakteriyel Enfeksiyonlar	15
2.2.5.2 Viral Enfeksiyonlar	18
2.2.5.3 Fungal Enfeksiyonlar	18
2.2.5.4 Paraziter etkenler	20
2.2.6 Nötropenik Ateşli Çocuk Hastanın İzlemi	20
2.2.6.1 Nötropenik Ateşli Hastada Genel İlkeler	20
2.2.6.2 Öykü	20
2.2.6.3 Fizik İnceleme	21
2.2.6.4 Kan tetkikleri	21

2.2.6.5 Mikrobiyolojik tetkikler	21
2.2.6.5.1 Kan ve kateter kültürleri	21
2.2.6.5.2 Diğer kültürler	22
2.2.6.6 Görüntüleme Yöntemleri	22
2.2.6.7 Diğer Yöntemler	22
2.2.6.8 Nötropenik Ateşte Akut Faz Reaktanları ve Sitokinler	22
2.2.7 Nötropenik Ateşli Çocukta Tanımlanmış Enfeksiyonlar ve Yönetimi	25
2.2.7.1 Bakteriyemi	25
2.2.7.2 Kateter ilişkili enfeksiyonlar	26
2.2.7.3 Akciğer Enfeksiyonları	28
2.2.7.4 Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları	29
2.2.7.4.1 Mukozit ve Oral Enfeksiyonlar	29
2.2.7.4.2 Özefageal Enfeksiyonlar	29
2.2.7.4.3 İntraabdominal Enfeksiyonlar	30
2.2.7.4.4 Anorektal Enfeksiyonlar	30
2.2.7.4.5 Hepatik Kandidiyazis	31
2.2.7.5 Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları	31
2.2.7.6 Üriner Sistem Enfeksiyonları	31
2.2.7.7 Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları	32
2.2.8 Nötropenik Ateş Tedavisi	32
2.2.8.1 Genel Yaklaşım	32
2.2.8.2 İntravenöz Antibiyotik Tedavisi	33
2.2.8.2.1 Monoterapi	33
2.2.8.2.2 Glikopeptit İçermeyen Kombine Tedavi	34

2.2.8.2.3 Glikopeptit İçeren Kombine Tedavi	34
2.2.8.3 Tedavinin İzlemi ve Antibiyotik Değişiklikleri	35
2.2.8.3.1 İlk 3-5 Günde Ateşi Düşen Hastalarda Tedavi	37
2.2.8.3.2 İlk 3-5 Günde Ateşi Düşmeyen Hastalarda Tedavi	37
2.2.8.4 Tedavi Süresi	38
2.2.8.5 Antiviral Tedavi	39
2.2.8.6 Koloni Uyarıcı Faktörlerin Kullanımı	39
2.3 Neopterin	39
2.3.1 Neopterinin Tarihçesi	39
2.3.2 Neopterinin Kimyasal Yapısı, Genel Özellikleri ve Biyosentezi	40
2.3.3 Pteridin Oluşumu ve İmmunoloji	42
2.3.4 Neopterinin Fizyolojik Özellikleri	42
2.3.5 Vücut Sıvılarında Neopterin Gösterilmesi	43
2.3.6 Neopterin Ölçümlerinin Klinik Kullanım Alanları	45
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER	46
3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçilmesi	46
3.1.1 Yeni Tanı Almış Lösemili Hasta Grubu	46
3.1.2 Nötropenik Ateş Atağı Olan Lösemili Hasta Grubu	48
3.1.3 Enfeksiyon Kontrol Grubu	49
3.1.4 Sağlam Çocuk Kontrol Grubu	49
3.2 Laboratuvar Tetkikleri	50
3.2.1 Mikrobiyolojik İncelemeler	50
3.2.1.1 Kültürler	50
3.2.2 Hematolojik Tetkikler	50

3.2.3 C-Reaktif Protein	51
3.2.4 Viral Belirteçler	51
3.2.5 Neopterin	51
3.3 Klinik Sendromların Belirlenmesi	53
3.4 İstatistiksel Analiz	53
4. BULGULAR	55
4.1 Gruplara Ait Demografik Özellikler	55
4.2 Yeni Tanı Grubu Bulguları	56
4.2.1 Yeni Tanı Grubu-ALL Alt Grubunun Değerlendirilmesi	58
4.2.2 Yeni Tanı Grubu-AML Alt Grubunun Değerlendirilmesi	64
4.3 Nötropenik Ateş Grubu Bulguları	69
4.3.1 Nötropenik Ateş Grubunun Değerlendirilmesi	70
4.3.1.1 Ateş	70
4.3.1.2 Atak Öncesi Uygulanan Kemoterapi Protokolleri	
ve Tedavi Durumuna Göre Nötropenik Ateş Ataklarının Dağılımı	70
4.3.1.3 Nötropeni Süresi ve Derinliği	72
4.3.2 Nötropenik Ateş Grubunda Klinik Sendromların Özellikleri	72
4.3.3 Nötropenik Ateş Atakları Sırasındaki Laboratuvar	
Bulgularında Atanın 0, 3, 5. Günlerindeki Değişimler	75
4.3.4 Klinik Sendromların Maksimum Ateş Derecesi,	
Nötropeni Süresi, Transfüzyon Gereksinimi, Ateş Düşme Süresi	
ve G-CSF Kullanımı Bakımından Karşılaştırılması	79
4.3.5 Nötropenik Ateş Ataklarında Kullanılan Yardımcı	
Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri	81

4.3.6 Nötropenik Ateş Atakları Sırasında Transfüzyon Alımı	84
4.3.7 Nötropenik Ateş Grubunda Atak Öncesi Kullanılmakta Olan Antibakteriyal/Antifungal Profilaksi ve Ateş Atağı Sırasında Kullanılan Antibiyotik Tedavisi	85
4.3.7.1 Antibakteriyal/Antifungal Profilaksi	85
4.3.7.2 Antibiyotik Tedavisi	86
4.3.7.2.1 Nötropenik Ateş Ataklarının Antifungal Kullanımı Açısından Değerlendirilmesi	87
4.4 Enfeksiyon Kontrol Grubu Bulguları	92
4.5 Sağlam Çocuk Kontrol Grubu Bulguları	92
4.6 Yeni Tanı Grubu, Nötropenik Ateş Grubu, Enfeksiyon Kontrol ve Sağlam Çocuk Kontrol Grupları Arasında Neopterin Bazal Düzeylerinin Karşılaştırılması	93
5. TARTIŞMA	95
5.1 Lösemi Aktivitesi ve Neopterin	95
5.2 Nötropenik Ateş ve Neopterin	100
6. SONUÇLAR	111
7.KAYNAKLAR	118
8.ÖZET	136
9. SUMMARY	138
10.ÖZGEÇMİŞ	140

KISALTMALAR

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Myeloid Lösemi

ARA-C: Sitozin arabinozid

ANS: Absolü Nötrofil Sayısı

AFS: Absolü Fagosit Sayısı

AF: Antifungal

BFM: Berlin Frankfurt Münster

BT: Bilgisayarlı tomografi

BAL: Bronkoalveoler Lavaj

BK: Beyaz Küre

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CRP: C- Reaktif Protein

CMV: Sitomegalovirüs

CR1: Clinical Remission 1

CR2: Clinical Remission 2

DNR: Daunorubisin

Dexa: Deksametazon

DNA: Deoksiribonükleik asit

ELISA: Enzyme Linked İmmuno Sorbent Assay

EBV: Epstein Barr Virüs

EMB: Eosin Methylene Blue

EDTA: Etilendiamintetraasetikası

FUO: Fever of Unknown Origin

FDA: Food and Drug Administration

Flu: Flukanazol

G-CSF: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör

GTP: Guanozin Trifosfat

GVHD: Graft Versus Host Disease: VAH: Verici Atak Hastalığı

GP: Glikopeptit

GİS: Gastrointestinal Sistem

GÜS: Genitoüriner Sistem

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

HSV: Herpes Simpleks Virüs

H₂SO₄: Hidrojen sülfat

H₄B: 5, 6, 7, 8 tetrahidrobioplerin

HR: Yüksek Risk

H₂O₂: Hidrojen peroksit

IL-6: İnterlökin-6

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IL-1: İnterlökin-1

IL-8: İnterlökin-8

IFN- α : İnterferon alfa

IFN- β : İnterferon beta

IFN- γ : İnterferon Gama

IL-4: İnterlökin-4

IL-5: İnterlökin-5

IL-9: İnterlökin-9

IL-10: İnterlökin-10

IL-13: İnterlökin-13

IgM: İmmünglobulin M

IgG: İmmünglobulin G

IVIg: İntravenöz İmmunoglobulin

iNOS: Inducible NO (Uyarılabilir NO)

İtra:İtraknazol

KTE: Klinik tanı enfeksiyon

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi

KHN: Kök hücre nakli

MR: Orta Risk

MTX: Metotreksat

MRC: Medical Research Council

MRSA: Metisilin Rezistan S. aureus

MTE: Mikrobiyolojik tanı enfeksiyon

NH₂TP: dihidroneopterin trifosfat

OBA: Odağı Bulunamayan Ateş

pEFS: Predicted Event Free Survival

Pred-GR: Prednisolon-good response

Pred-PR: Prednisolon-poor response

PGE₂: Prostoglandin E₂

PCP: Pneumocystis carinii pnömonisi

PCT: Prokalsitonin

PTSB: 6-pirovoil tetrahidropterin sentetaz

PCR: Polymerase chain reaction

P_{O2}: Parsiyel oksijen basıncı

RIA: Radioimmunoassay

RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs

RT: Radyoterapi

SAA: Serum Amiloid A

SR: Standart Risk

SSS: Santral sinir sistemi

SD: Standart deviasyon

Sipro: Siprofloksasin

TMB: Tetrametilbenzidin

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

Th₂: Yardımcı T hücresi (T helper)

USG: Ultrasonografi

VRE: Vankomisin Rezistan Enterokok

VCR: Vinkristin

VZV: Varisella Zoster Virüs

YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Çocukluk çağı lösemi hastalarında son otuz yılda yoğun kemoterapi uygulamalarıyla, kür oranı artmakla birlikte ciddi nötropeni ataklarının sıklığı ve enfeksiyon riskinde de artış meydana gelmiştir (1). Lösemili hastalarda gelişen nötropenik ateş atakları, kemoterapi protokollerinin uygulanmasını kesintiye uğratmakta, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (2). Lösemili çocukların hemen hepsi kemoterapi boyunca pek çok nötropenik ateş atağı yaşamakta, sepsis riski nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisi başlanmakta, düşmeyen ateş sonucu antifungal ajanlar tedaviye eklenmektedir. Akut faz reaktanları, nötrofil sayısı, kültürler nötropenik ateşte etiyolojisini belirlemede yardımcı olmamaktadır.

Nötropenik ateş için uygun antibiyotik seçilmesinde ve pahalı olan antifungal ajanların tedaviye eklenmesinde yeni enfeksiyon belirteçlerine gereksinim vardır. Belirgin nötropenisi olan hastalarda inflamasyon bulguları silik olduğundan, enfeksiyon etkeninin öngörülebilmesi, atakların komplikasyon riski açısından düşük veya yüksek riskli olarak ayrılabilmesi için, inflamasyon belirteçlerinin nötrofil sayısından bağımsız olarak salınması ve altta yatan hastalık aktivitesinden etkilenmemesi gerekmektedir. Pek çok farklı belirtecin değerlendirildiği çalışmalarda, nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyon sırasında veya sıklıkla ampirik antibiyotik yanıtının değerlendirildiği ateşin 3-5. günlerinde; prokalsitonin (PCT), C-Reaktif Protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) gibi belirteçlerin düzeyinin yükselebildiği ve bu belirteçlerin risk belirlemede yararlı olabileceği gösterilmiştir (2-3-4-5-6-7-8). Ancak bu belirteçler enfeksiyonla tümör ateşi arasında ayırım yapmakta ve fungal enfeksiyonları öngörmede yetersiz kalmaktadır (9).

Neopterin, inflamasyon sürecinde aktive T-lenfosit kaynaklı IFN- γ (İnterferon gamma) ile uyarılan makrofajlardan salınan pteridin grubu bir bileşiktir.

Neopterin, makrofaj triptofan katabolizmasındaki artış ile birlikte reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri ile oluşan toksisiteyi düzenlemektedir (10). Neopterinin, TNF- α (Tümör nekrozis faktör) ekspresyonunu arttırarak, monosit-makrofajların sitotoksik kapasitesini değiştirdiği düşünölmektedir. Böylece, neopterin T hücre aracılı hücresele bağışıklığın aktivitesi hakkında fikir verir. Akciğer, over, serviks, tiroide, pankreas, kolon kanserleri, multipl myelom ve Kaposi sarkomu gibi hastalıklarda da neopterin düzeylerinin yükseldiğini gösteren yayınlar vardır (10-11-12-13). Bazı tümörlerde yüksek neopterin düzeyi, kötü prognozla ilişkilidir (10-11-12). Uyarılmış makrofajlar maliyn hastalıklarda ikili rol oynamaktadır. Sitokin salgılayarak bir yandan tümör büyümesini engellerken, bir yandan da büyüme faktörlerini uyararak tümör içinde anjiogeneze neden olurlar. Yetişkinlerde hematolojik kanserlerde neopterin düzeyinin arttığı bildirilmiştir (10). Çocukluk çağı lösemilerinde ise, neopterin düzeylerinin değişiklikleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağı lösemilerinde, kan neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve enfeksiyon tipleri ve şiddeti ile olan ilişkisinin ve tedaviye yanıtı göstermede bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağının araştırılmasıdır. Ayrıca nötropenik ateş atakları sırasında inflamasyon belirteci olarak neopterin düzeylerinin etken ve risk belirlenmesinde etkisi olup olmadığı, neopterin düzeylerinin, CRP, galaktomannan gibi belirteçlerle kıyaslanabilirliği, bakteriyel veya fungal etkenleri öngörmedeki duyarlılığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Çocukluk Çağında Lösemi

2.1.1 Epidemiyoloji ve Etiyolojik Faktörler

Lösemi, kemik iliğindeki kök ve öncül hücrelerin maliyn değişimi sonucu sınırsız çoğalma kapasitesine sahip bir hücre klonunun ortaya çıkmasıdır. Bu anormal klonun kemik iliği hücrelerinin %25'ini geçmesi ile lösemi tanısı konur (14). Çocuklarda 15 yaş altı kanserlerin %30'unu lösemiler oluşturmaktadır. Çocukluk çağındaki lösemilerin ise %85'ini Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), geri kalanını Akut Myeloid Lösemiler (AML) oluşturmaktadır. ABD'de çocukluk çağında ALL ve AML yıllık insidansı sırasıyla 3,09 /100.000 ve 0,56/100.000 iken (15, 16), ülkemizde lösemi insidansı 1,5/100.000'dir (17). Gelişmiş ülkelerde ALL en sık 1-5 yaşlar arasında görülmektedir. AML en sık ilk iki yaşta görülürken, bu sıklık dokuz yaşa kadar giderek azalır, daha sonra adölesan dönemde yeniden artış gösterir. Son 30 yılda gelişmiş ülkelerde ALL insidansında yaklaşık %20'lik kümülatif artış dikkati çekmektedir (14).

Lösemi, genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkisi ile gelişmektedir. Hastalarda kromozom değişikliklerinin yanı sıra, genotoksik ilaç ve kimyasallarla karşılaşma, radyasyon etkisi ve transforme edici virüsler lösemi gelişiminde rol oynar. Hücre çoğalması ve olgunlaşmasını kontrol eden genetik mekanizmada ortaya çıkan mutasyonlar sonucu hücre çoğalmaya devam eder, ancak olgunlaşamaz ve bu kontrolsüz klon kemik iliğinde normal kemik iliği elemanlarının gelişmesine engel olur. Kemik iliği yetmezliği bulguları; anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, trombositopeniye bağlı kanamalar ve nötropeniye bağlı enfeksiyonlar temel bulgulardır (14).

2.1.2 Çocukluk Çağında Lösemi Tedavisi

2.1.2.1 Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi

Lösemi tedavisinde farklı protokoller olmasına rağmen, temel hedef erken dönemde yoğun ve çok sayıda ilaçla en yüksek lösemik hücre ölümüdür. Tüm modern tedavi şemaları 5 ana bölüm içermektedir:

- Remisyon indüksiyon (blastların hızla ortadan kaldırılması)
- Konsolidasyon (rezidüel lösemi ve SSS lösemisinin ortadan kaldırılması)
- İntensifikasyon (rezistan, rezidüel blastların ortadan kaldırılması- özellikle yüksek risklilerde)
- Remisyon idamesi (eradike edilmiş löseminin yinelemesinin önlenmesi)
- Destekleyici tedavi (nötropenik ateş tedavisi, kan ürünü transfüzyonu)

Tedavi başlangıcında tüm lösemili hastalar hastalığın tekrarlama riskine göre standart, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırılır. Tedavi yoğunluğu bu risk gruplarına göre düzenlenmektedir.

2.1.2.1.1 ALL-BFM 95 Tedavi Protokolü

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda halen uygulanmakta olan *ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) 95* protokolüne göre risk grupları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (18):

Standart Risk (SR):

- 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $< 1000/\mu\text{L}$
- Lökositler $< 20000/\mu\text{L}$ ve yaş 1-6 yaş arasında
- 33. günde tam remisyon var

- t(9,22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
- t (4,11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok
- T immünojenitesi dışı

Hasta standart risk olabilmek için 6 kriterin tümüne birden uymalıdır.

Orta Risk (MR):

- 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $< 1000/\mu\text{L}$
- 33. günde tam remisyon var
- t (9,22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
- t (4,11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok

Dört kriterin tümüne birden uymalı, ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az biri olmalıdır:

- Lökosit sayısı $\geq 20000/\mu\text{L}$
- Yaş < 1
- Yaş > 6

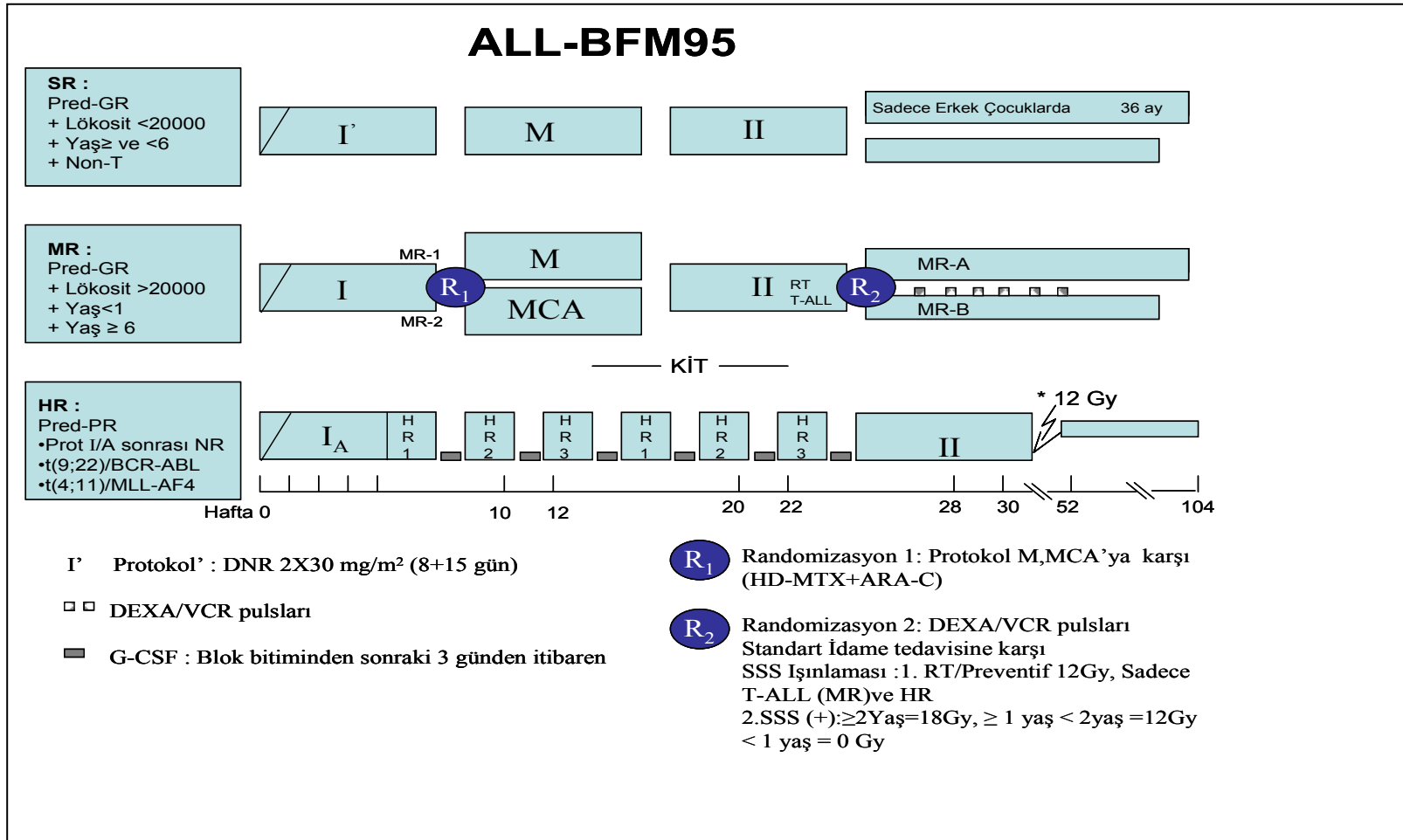
Yüksek Risk (HR):

- Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı $\geq 1000/\mu\text{L}$
- 33. günde tam remisyon elde edilememiş
- t (9,22) (BCR/ABL rekombinasyonu) var
- t (4,11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) var

Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak her bir kriterin tek başına varlığı yüksek risk grubunda yer almak için yeterlidir. ALL-BFM 95 protokolü ile beklenen pEFS (*predicted event free survival*), standart riskli (SR) grup hastalarda %90, orta risk hastalarda (MR) %70, yüksek risk (HR) hastalarda ise %50'dir. ALL-BFM 95 protokolünde (Şekil 1), tedavi yanıtı 15. gün kemik iliği ile

değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmeye göre, kemik iliğinde 15. günde %25'ten fazla blastı olan SR ve MR hastalarının prognozunun daima steroid yanıtı olmayan hastalardan %20-30 daha iyi olduğu gösterilmiştir. Hastalar 15. gün ve 33. gün yanıtına göre değerlendirilerek blast yüzdelere göre tedavinin sürdürülmesi planlanır.

Şekil 1. ALL-BFM 95 Kemoterapi Protokolü



ALL-BFM 95 kemoterapi protokolüne göre standart, orta ve yüksek risk grubundaki hastalara uygulanan tedavi rejimleri verilmiştir (Tablo 1-6).

Tablo 1. ALL-BFM 95 Protokol I Tedavi Şeması

<i>Kemoterapötikler</i>	<i>Doz</i>	<i>Günler</i>
Prednizon	60 mg/m ² /gün p.o	1.günden 29.güne dek
Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün i.v	8,15,22,29.günler
Daunorubisin	30 mg/m ² /gün i.v	8,15,22,29.günler
L-Asparajinaz	5000 Ü/m ² /gün i.v	12,15,18,21,24,27,30,33.günler
Siklofosamid	1000mg/m ² /gün i.v	36.ve 64.gün
ARA-C*	75 mg/m ² /gün i.v	38-41,45-48,52-55,59-62.günler
6-Merkaptopürin	60 mg/m ² /gün p.o	36.günden 64.güne kadar

* Sitozin arabinozid

**Orta riskli hastalara uygulanan Protokol I' tedavi şemasında 22. ve 29. günlerde daunorubisin yer almaz. Yüksek riskli hastalara uygulanan Protokol IA tedavi şemasında sitozin arabinozid, siklofosamid ve 6-merkaptopürin yer almaz.

Tablo 2. ALL-BFM 95 Protokol M Tedavi Şeması

<i>Kemoterapötikler</i>	<i>Doz</i>	<i>Günler</i>
6-Merkaptopürin	25 mg/m ² /gün p.o	1.günden 56.güne kadar
Metotreksat	5 gr/m ² /gün i.v	8,22,36,50.günler
Lökovorin kurtarma*	15 mg/m ² /gün i.v	9,23,37,51.günler

*Lökovorin kurtarma: Metotreksat tedavisinin 42. saatinde başlanır. Metotreksat düzeyine göre 6 saat aralıklarla tekrarlanır.

Tablo 3. ALL-BFM 95 Protokol II Tedavi Şeması

<i>Kemoterapötikler</i>	<i>Doz</i>	<i>Günler</i>
Deksametazon	10 mg/m ² /gün p.o	1.günden 21.güne kadar
Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün i.v	8,15,22,29.günler
Doksorubisin	30 mg/m ² /gün i.v	8,15,22,29.günler
L-Asparajinaz	1000 Ü/m ² /gün i.v	8,11,15,18.günler
Siklofosfamid	1000 mg/m ² /gün i.v	36.gün
Sitozin arabinozid	75 mg/m ² /gün i.v	38-41,45-48.günler arası
6-Tioguanin	60 mg/m ² /gün p.o	36.günden 49.güne kadar

Tablo 4. ALL-BFM 95 Blok HR1 Tedavi Şeması

<i>Kemoterapötikler</i>	<i>Doz</i>				<i>Günler</i>
Deksametazon	20 mg/m ² /gün p.o				1.günden 5. güne kadar
Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün i.v				1.ve 6. günler
ARA-C*	2 gr/m ² /gün i.v				5.gün 12 saat arayla 2 kez
Siklofosfamid	200 mg/m ² /gün i.v				2,3,4.günlerde günde 2 kez
L-Asparajinaz	25000 Ü/m ² /gün i.v				6.gün
MTX**	5 gr/m ² /gün i.v				1.gün
İntratekal MTX***	<1y	1-2y	2-3y	≥3y	1.gün
	6	8	10	12	
İntratekal Prednizon***	4	6	8	10	
İntratekal ARA-C****	16	20	26	30	

* Sitozin arabinozid, **Metotreksat

***İntratekal kemoterapötikler mg/gün olarak uygulanmaktadır.

Tablo 5. ALL-BFM 95 Blok HR2 Tedavi Şeması

<i>Kemoterapötikler</i>	<i>Doz</i>				<i>Günler</i>
Deksametazon	20 mg/m ² /gün p.o				1.günden 5. güne kadar
Vindesin	3 mg/m ² /gün i.v				1.ve 6. günler
Daunorubisin	30 mg/m ² /gün i.v				5.gün
İfosfamid*	800 mg/m ² /gün i.v				2,3,4.günlerde günde 2 kez
L-Asparajinaz	25000 Ü/m ² /gün i.v				6.gün
MTX**	5 gr/m ² /gün i.v				1.gün
İntratekal MTX	<1y	1-2y	2-3y	≥3y	1.gün
	6	8	10	12	
	4	6	8	10	
	16	20	26	30	
İntratekal Prednizon	4	6	8	10	
İntratekal ARA-C***	16	20	26	30	

* İfosfamidin 0, 4, 8. saatlerinde mesna 300 mg/m²/gün i.v uygulanır.

** Metotreksat, ***Sitozin arabinozid.

İntratekal kemoterapötikler mg/gün olarak uygulanmaktadır.

Tablo 6. ALL-BFM 95 Blok HR3 Tedavi Şeması

<i>Kemoterapötikler</i>	<i>Doz</i>				<i>Günler</i>
Deksametazon	20 mg/m ² /gün p.o				1.günden 5. güne kadar
ARA-C*	2 gr/m ² /gün i.v				1.ve 2.günlerde
Siklofosfamid	200 mg/m ² /gün i.v				2,3,4.günlerde günde 2 kez
L-Asparajinaz	25000 Ü/m ² /gün i.v				6.gün
VP-16	100 mg/m ² /gün i.v				3,4,5.günlerde
	<1y	1-2y	2-3y	≥3y	1.gün
İntratekal MTX**	6	8	10	12	
İntratekal Prednizon	4	6	8	10	
İntratekal ARA-C*	16	20	26	30	

*Sitozin arabinozid, ** Metotreksat

İntratekal kemoterapötikler mg/gün olarak uygulanmaktadır.

2.1.2.2 Akut Myeloid Lösemi (AML) Tedavisi

Günümüzde AML tedavisinde sitozin arabinozid, daunorubisin, etoposid ve antrasiklinler kullanılmaktadır (19-20-21-22). Ancak, modern ve yoğun tedavilere rağmen remisyona ulaşan AML hastaları %70-85 arasında değişmektedir. Remisyona girmeme nedenlerinin yaklaşık yarısı dirençli hastalığa, diğer yarısı ise ilaç toksisitesine bağlıdır (14). Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda izlenen AML hastaları remisyon indüksiyon tedavilerinde MRC AML-XII protokolü kullanılmaktadır (Tablo 7-9). MRC AML-XII protokolü bir kür ADE 10+3+5, bir kür ADE 8+3+5, bir kür MACE ve

iki kür MidAC tedavisinin uygulanmasından oluşmaktadır. Remisyon indüksiyon tedavisinin 15. gününde kemik iliği blast oranı bakımından değerlendirilmektedir.

Tablo 7. ADE (10+3+5) AML Protokolü

<i>Kemoterapötikler</i>	<i>Doz</i>	<i>Günler</i>
Daunorubisin	50 mg/m ² /gün i.v	1,3,5.günlerde
ARA-C*	100 mg/m ² /gün i.v	1-10.günlerde
Etoposid	100 mg/m ² /gün i.v	1-5.günler arasında

Kemoterapi öncesi SSS profilaksisi için üçlü intratekal tedavi (MTX, ARA-C ve hidrokortizon) olarak uygulanmalıdır.

* Sitozin arabinozid

Tablo 8. MACE (5+5+5) AML Protokolü

<i>Kemoterapötikler</i>	<i>Doz</i>	<i>Günler</i>
Amsakrin	100 mg/m ² /gün i.v	1-5.günler arasında
ARA-C*	200 mg/m ² /gün i.v	1-5.günler arasında
Etoposid	100 mg/m ² /gün i.v	1-5.günler arasında

*Kemoterapi öncesi SSS profilaksisi için üçlü intratekal tedavi (MTX, ARA-C ve hidrokortizon) olarak uygulanmalıdır.

* Sitozin arabinozid

Tablo 9. MidAC (5+3) AML Protokolü

<i>Kemoterapötikler</i>	<i>Doz</i>	<i>Günler</i>
Mitoksantron	10 mg/m ² /gün i.v	1-5.günlerde
ARA-C*	3 gr/m ² /gün i.v	1, 2, 3.günlerde günde 2 kez

*Kemoterapi öncesi SSS profilaksisi için üçlü intratekal tedavi (MTX, ARA-C ve hidrokortizon) olarak uygulanmalıdır.

* Sitozin arabinozid

2.2 Nötropenik Ateş

Çocukluk çağı lösemilerinde hem primer hastalığa, hem de yoğun tedavi protokollerine bağlı olarak kemik iliği baskılanması sonucu ağır nötropeni ve enfeksiyon riskinde artış oluşmaktadır.

2.2.1 Nötropeni Tanımı

İlk kez 1966 yılında Bodey ve arkadaşları kanserli hastalarda nötropeninin ağırlığı ile enfeksiyon gelişme riskinin doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir (23). Günümüzde nötropeninin ağırlığının belirlenmesinde toplam lökosit sayısının granülosit yüzdesi ile çarpımı olan mutlak nötrofil sayısı (absolü nötrofil sayısı=ANS) değerleri kullanılmaktadır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (*Infectious Diseases Society of America=IDSA*) 2002 yılında oluşturduğu nötropenik ateş kılavuzuna göre nötropeni aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (1):

- Mutlak nötrofil sayısı (ANS) 500/mm³'ün altında olan
- Mutlak nötrofil sayısı (ANS) 500-1000 /mm³ arasında olan ancak 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen hastalar nötropeniktir.

Yine aynı kılavuzda nötropenik hastada enfeksiyon gelişme riskini belirgin olarak arttıran faktörler;

- Derin nötropeni (ANS'nin $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olması)
- Nötrofil sayısının hızlı düşmesi
- Nötropeni süresinin 7-10. günden uzun oluşu olarak belirtilmiştir.

2.2.2 Nötropenik Ateş Tanımı

Nötropenik ateş IDSA klavuzuna göre; nötropenin eşlik ettiği sırada ateşin, bir kez oral yoldan $38,3^{\circ}\text{C}$ veya daha fazla olması veya en az bir saat süreyle 38°C veya daha yüksek seyretmesi olarak tanımlanmıştır (1).

2.2.3 Nötropenik Hastalarda Ateşe Neden Olan Faktörler

Nötropenik hastada ateş, enfeksiyon veya enfeksiyon dışı etkenlerle olabilir. Primer hastalığa bağlı inflamasyon nedeniyle ateş olabileceği gibi kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile ilk altı saat içinde veya kemoterapötikler ve diğer ilaçlarla da ateş görülebilir (24). Enfeksiyöz ve enfeksiyöz kaynaklı olmayan ateşi bu hastalarda ayırt etmek çok zordur, bu nedenle hastalara hemen her zaman ampirik antibiyoterapi başlanmaktadır. Kemoterapiye bağlı nötropeniye girmiş hastalarda konjenital, siklik veya otoimmün nötropenili hastalara göre sistemik ağır enfeksiyonların çok daha sık görülmesi nötropeniye ek olarak kanserli hastalarda başka faktörlerin de nötropenik enfeksiyona yatkınlık oluşturduğunu düşündürmektedir (25). Bu faktörler hücrel ve salgısal bağışıklık bozukluğu, anatomik engellerin bozulması, mukozit, invaziv girişimler, kateter kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı ve radyoterapidir.

2.2.4 Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Grupları

Febril nötropenik hastalarda ataklar başlıca üç grupta sınıflandırılmıştır. Bunlar;

- FUO (*Fever of unknown origin*=Nedeni bilinmeyen ateş=Odağı bulunamamış ateş=OBA): Gösterilebilmiş klinik veya laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmaksızın ateş bulunmasıdır.
- Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği enfeksiyondur (Örneğin; pnömoni, perianal abse, sellülit gibi).
- Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Kan kültürü pozitif ancak klinik odak belirlenmeyen veya kan kültürü pozitif/negatif iken klinik odakta mikrobiyolojik etkenin belirlendiği enfeksiyondur (26).

Çalışmamızda hastaların nötropenik ateş atakları yukarıda belirtilen gruplara göre sınıflandırılmıştır.

2.2.5 Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Etkenleri

2.2.5.1 Bakteriyel Enfeksiyonlar

Nötropenik hastalarda ölümcül enfeksiyonların çoğu bakteriyel kökenlidir. 1970'li yıllarda Gram negatif bakteriler asıl etken olarak saptanırken, 1980'lerden sonra Gram pozitif mikroorganizmaların enfeksiyon etkeni olma sıklığı giderek artmakta ve günümüzde mikrobiyolojik olarak kanıtlanan enfeksiyonların %60-70'inde etken olarak bulunmaktadır (27-28-29). Çocukluk çağı kanser hastalarında nötropenik ateşatakları sırasında bakterilerin yanı sıra virüs, mantar ve parazitler de etken olmaktadır (Tablo 10).

Tablo 10. Nötropenik ateş atakları sırasında görülen mikroorganizmalar (14)

<i>Gram pozitif bakteriler:</i>
• Staphylococcus spp. (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i>)
• Streptococcus spp. (alfa hemolitik, örneğin <i>S. mitis</i>)
• Enterococcus spp. (<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>)
• Corynebacterium spp. (<i>C. jeikeium</i>)
• <i>Listeria monocytogenes</i>
• Bacillus spp. (<i>B. cereus</i> , <i>B. circulans</i> , <i>B. licheniformis</i>)
• Clostridium spp. (<i>C. difficile</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. tertium</i>)
<i>Gram negatif bakteriler:</i>
• Enterobacter spp. (<i>Escherichia coli</i> , Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp.)
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ve benzer oksidaz pozitif, çoklu dirençli Gram negatif mikroorganizmalar)
• Anaeroblar (Bacteroides spp., Prevotella spp.)
<i>Mantarlar:</i>
• Candida spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>)
• Aspergillus spp. (<i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. Terreus</i>)
• Zigomiçetler (<i>Rhizopus oryzae</i>)
• Scedosporium spp. (<i>S. apiospermum</i> , <i>S. inflatum</i>)
• <i>Cryptococcus neoformans</i>
• <i>Pneumocystis jiroveci</i> (<i>P. Carini</i>)

Tablo 10. Nötropenik ateş atakları sırasında görülen mikrorganizmalar (devamı)

<i>Virüsler:</i>
• Herpes simpleks virüs
• Varicella zoster virüs
• Sitomegalovirüs
• Epstein-Barr virüs
• Respiratuvar sinsityal virüs
• Adenovirüs
• İnfluenza virüs
• Parainfluenza virüs
• İnsan herpes virüs 6
• Polimiksovirüsler (BK virüs, JC virüs)
<i>Protozoa ve Helmintler:</i>
• <i>Toxoplasma gondii</i>
• <i>Cryptosporidium</i> spp.
• <i>Strongyloides stercoralis</i>

Bu artış, kalıcı intravenöz kateterlerin artan sıklıkta kullanımı, başlangıçtaki ampirik tedavi rejimlerindeki antibiyotiklerin çoğunun Gram pozitif mikroorganizmalara zayıf etki göstermesi, kinolon profilaksisi kullanımı ve ciddi oral mukozite yol açan kemoterapötik ilaçların uygulanması ile açıklanabilir (30). Streptokoklar, özellikle ağır mukoziti olan hastalarda grup D ve viridans streptokoklar, giderek önemli patojenler olmuştur (31). Geniş spektrumlu

antibiyotik kullanımı ile ise Gram negatif basiller antibiyotiklere daha dirençli hale gelmiştir (*Non-aeruginosa pseudomonas*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* suşları, *Citrobacter* suşları gibi) (32). Son zamanlarda Gram pozitif bakterilerin kullanılan antibiyotiklere karşı direncinde de ciddi bir artış söz konusudur. Özellikle 1990'lardan sonra *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis* gibi mikroorganizmaların plazmid direnci kazanmasıyla penisilin, aminoglikozit ve vankomisine dirençli suşlar çocuk ve erişkin hastalarda artmıştır (33-34). Nötropeni süresi uzadıkça Vankomisin Rezistan Enterokok (VRE) ile enfekte olma riski artmaktadır. Anerob mikroorganizmalar da intraabdominal abse, anorektal enfeksiyonlar gibi enfeksiyonlara yol açabilir.

2.2.5.2 Viral Enfeksiyonlar

Sitotoksik tedavi alan nötropenik hastalar ve kök hücre nakli (KHN) alıcısı olan hastalarda virüslerle olan enfeksiyonlara da yatkınlık bulunmaktadır. Herpes virüsler (HSV), *Varicella Zoster Virüs* (VZV) ve Sitomegalovirüs (CMV) vücutta primer enfeksiyon sonrası latent olarak kalır. Kemoterapi ile reaktif olarak hem bozulmuş mukozada yüzeysel enfeksiyonlara hem de hepatit, ensefalit ve pnömoniye neden olabilir (28-34-35).

2.2.5.3 Fungal Enfeksiyonlar

Nötropenik hastalarda yüzeysel ve derin fırsatçı mantar enfeksiyonları da sık görülmektedir. Orofarengeal, özefageal, sinopulmoner, rinoserebral, hepatosplenik ve santral sinir sistemi enfeksiyonları bunların başlıcalarıdır. Mukoza hasarı, özellikle kortikosteroid içeren kemoterapi uygulamaları, uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı bu enfeksiyonlara yatkınlık yaratır. En sık mikoz

etkeni olan kandidiyazis kutanöz, mukozal ve invaziv enfeksiyonlara neden olabilir. *C. albicans* kanserli çocuk hastalarda en sık görülen mikotik enfeksiyon etkenidir. *C. parapsilosis* gibi kandida türlerinde de artış görülmektedir. Kandidemi ve dissemine kandidiyazis erken tanısı için mannanlar, d-arabinitol, enolaz, *heat-shock proteinleri*, DNA fragmanları gibi pek çok belirteç denenmiştir. Ancak bu belirteçlerin yararı halen tartışmalıdır (36-37).

Kandida türlerini ikinci olarak aspergillus türleri izlemektedir. İnvaziv pulmoner aspergillozisi olan nötropenik hastalarda mortalite %95'lere ulaşmaktadır (38-39). Normal florada bulunmayan bu patojenler özellikle inşaat çalışmalarının devam ettiği ve organik döküntülerin bulunduğu hastane binalarında nötropenik çocuklar için risk oluşturmaktadır. Son yıllarda aspergillus galaktomannan antijeninin serumda saptanması, invaziv aspergilloz tanısında önem kazanmış bir serolojik testtir. Bu test birçok çalışmada %85-90 duyarlı ve %80-98 özgül bulunmuştur (26). Ancak bu test bazı durumlarda yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçlar vermektedir. Galaktomannanın kandan çabuk kaybolması ve anti-aspergillus antikorlarının kanda bulunma olasılığı yalancı negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Aynı zamanda besinlerde bulunan galaktomannanın hasar görmüş intestinal mukozadan emilmesi yoluyla, testin yapıldığı sırada mantar kökenli antibiyotiklerin kullanılıyor olmasıyla (amoksisilin, piperasilin) da yalancı pozitiflikler olabilmektedir (40).

Diğer mikozlar *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* ve *Blastomyces* türleridir. *C. neoformans* en sık santral sinir sistemi enfeksiyonuna yol açan etken olarak bildirilmektedir. *Fusarium*, *Zygomycetes*, *Trichosporon* enfeksiyonları da özellikle steroid alan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

2.2.5.4 Paraziter etkenler

Nadiren paraziter etkenlerden *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* spp. ve *Strongyloides stercoralis* çocukluk çağı kanser hastalarında görülebilir (14).

2.2.6 Nötropenik Ateşli Çocuk Hastanın İzlemi

2.2.6.1 Nötropenik Ateşli Hastada Genel İlkeler

Hematolojik maliyniteli çocuk hastalarda nötropenik ateş, sık görülür ve inflamatuvar hücrelerin baskılanmasıyla lokalize edici bulgular silik olabileceğinden olası bir tıbbi acil olarak değerlendirilmelidir (41). Dikkatli öykü alınmalı, fizik muayenede sessiz inflamasyonla ilişkili bölgeler odak açısından gözden geçirilmelidir. Daha nadir olarak, nötropenik hastalarda ateş görülmeksizin ciddi ve yaşamı tehdit edici enfeksiyon görülebilir. Bu nedenle nötropenik bir hastada ateş olmasa bile, enfeksiyon bulgusu görülmesi durumunda nötropenik ateşi olan hasta ile aynı tanı ve tedavi yaklaşımı izlenmelidir (14). Nötropenik hastanın izlemi konusunda kanıta dayalı akış şemaları ve tedavi rehberleri geliştirilmiş olsa da başarılı tedavi ile iyi sonuçlar elde edilmesi için hastanın fizik muayenesini tekrar ederek her yeni fizik inceleme bulgusunu değerlendirmek gereklidir.

2.2.6.2 Öykü

Ateş yanındaki tüm yakınmalar (yerel ağrı, yutma güçlüğü, dışkılamada zorluk, perinede ağrı, karın ağrısı, öksürük, döküntü, kateter ve girişim yerlerinde kızarıklık ve ağrı) dikkatle sorgulanmalıdır.

2.2.6.3 Fizik İnceleme

Nötropenik hastalarda enfeksiyonu lokalize edici bulgular siliik olduğundan özellikle sitotoksik tedavi alan hastalarda enfeksiyon odağı olabilecek orofarinks, solunum sistemi, perianal bölge, santral venöz kateter çevresi, invaziv girişim uygulanan bölgeler (kemik iliği veya lomber ponksiyon girişim bölgesi), cilt ve yumuşak doku alanları, tırnak etrafındaki bölgeler dikkatle gözden geçirilmelidir (42).

2.2.6.4 Kan tetkikleri

Nötropenik ateş atağı sırasında; tam kan sayımı, kan biyokimyası antimikrobiyal ajanların güvenli kullanımı için gereklidir. Bu testler ateş boyunca üç günde bir yinelenmelidir (14).

2.2.6.5 Mikrobiyolojik tetkikler

2.2.6.5.1 Kan ve kateter kültürleri

Kan, nötropenik ateşli hastada etken mikroorganizmanın gösterilebileceği en önemli materyaldir. Bu hastalarda kan kültürü alınırken deri antisepsisi çok önemlidir. Bunun nedeni cilt florasında yer alan koagülaz negatif stafilkoklar, difteroidler, alfa hemolitik streptokokların bu hastalarda enfeksiyon etkeni olabilmektedir (43-44). Kan kültürü hem periferik damarlardan, hem de varsa santral venöz kateterlerin her iki lümeninden ayrı ayrı alınmalıdır(45-46-47-48). Alınan kan miktarı dolaşımdaki bakteriyel veya fungal etkenlerin izolasyonunda son derece önemlidir (14). Çoğunlukla kullanılan kan kültürü vasatlarında büyük çocuklarda 8-10 ml kan almak etkenin üretilme şansını artırır. Küçük çocuklar içinse 1-2 ml kanın yeterli olduğu çocukluk çağına uygun kan kültürü sistemleri kullanılmalıdır (43-44).

2.2.6.5.2 Diğer kültürler

İdrar tahlili ve idrar kültürü her nütropenik ateş olgusunda önerilir. 2002 IDSA önerilerine göre idrar yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları gösteren, idrar tetkiki enfeksiyon ile uyumlu olan veya idrar sondası takılmış olan hastalardan alınmalıdır (1). Diğer kültürler (dışkı, beyin omurilik sıvısı, kutanöz yaralar) klinik kuşku durumunda alınmalıdır.

2.2.6.6 Görüntüleme Yöntemleri

Bazı yazarlar ayaktan tedavi edilecek olan hastalar için pulmoner enfeksiyon bulgusu olmadan da akciğer grafisinin çekilmesini önermektedir (1). Akciğer grafisi normal olan nütropenik ateşli hastaların yarısından fazlasında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) anormal bulgular saptanır (49). Tifilit (nekrotizan enterokolit) bulguları gösteren hastalarda ayakta direkt karın grafisi çekilebilir. Ateşi süren nütropenik hastalarda hepatosplenik kandidiyazisin gösterilmesinde abdominal ultrasonografi (USG) yardımcı olur. Sinüzal mantar enfeksiyonlarında paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmalıdır (1).

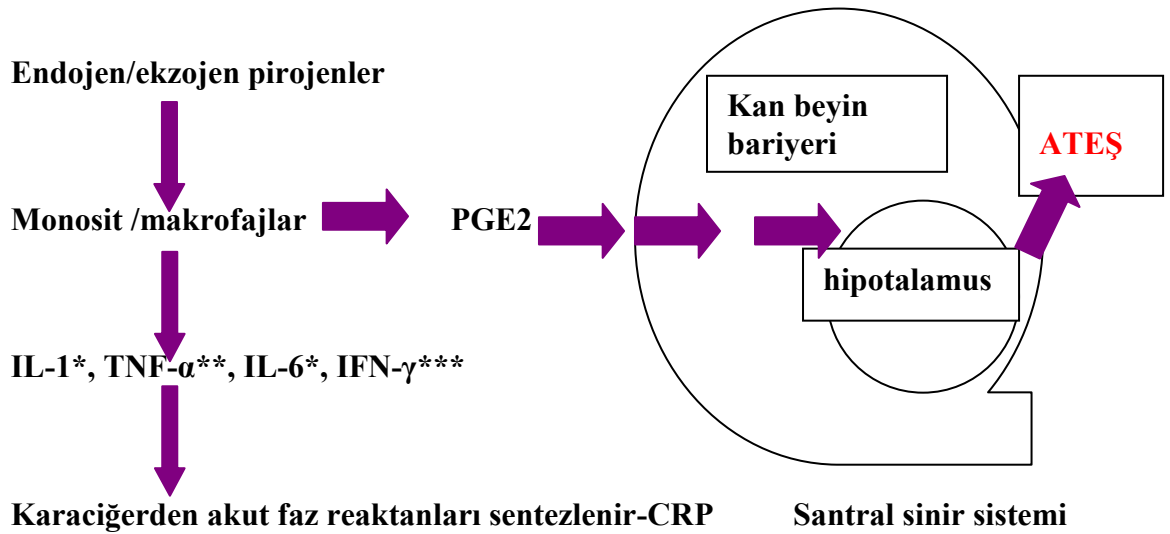
2.2.6.7 Diğer Yöntemler

Etiyolojiyi belirlemede kullanılan diğer yöntemler, nabız oksimetre veya kan gazı değerlendirmesi, balgam kültürü, RSV, influenza, adenovirüs gibi patojenler için yapılan nazofaringeal yıkamalardır. Nadiren fiberoptik bronkoskopi ile kesin tanı elde edilebilir. Bronkoalveolar lavaj (BAL) ile *Pneumocystis carinii* Pnömonisi (PCP) olan hastaların %80'ine tanı konabilir (50). Akciğer grafisi ve YÇBT'de halo belirtisi görülmesi pulmoner aspergillozu desteklemekle beraber,

kesin tanı BAL ile alınan örneklerde mikrobiyolojik veya histopatolojik olarak aspergillusun gösterilmesidir. Son yıllarda aspergillus antijenemisi gösterilmesinde galaktomannan kullanılmıştır. Galaktomannan pozitifliğinin, invaziv aspergillozisi göstermedeki duyarlılığı %50 ile %95; özgüllüğü %87-99 arasında değişmektedir (51-52). BT veya USG eşliğinde perkütan biopsi yapılması tanıda yardımcı olabilir.

2.2.6.8 Nötropenik Ateşte Akut Faz Reaktanları ve Sitokinler

Nötropenik ateş atağı sırasında silik enfeksiyon bulgularının maskeleyebileceği ciddi enfeksiyonların erken tedavisi için ampirik antibiyotik tedavisi başlanmasıyla, antibiyotik direnci ve sistemik mikozlar gibi süperenfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. Bu nedenle mikrobiyal patojenleri göstermek için pek çok akut faz reaktanı ve proinflamatuvar sitokin, nötropenik ateşte viral, bakteriyel ve nedeni bilinmeyen ateş ayrımı için araştırılmıştır. Ateş sırasında pek çok sitokin ve akut faz reaktanı sentezlenir (Şekil 2).



Şekil 2. Ateş Patogenezi

* İnterlökin-1,6, ** Tümör Nekrozis Faktör-α, ***İnterferon-γ

Bu akut faz reaktanlarından CRP, enfeksiyon ve diğ er uyarılara yanıt olarak karaciğ erde sentezlenen bir akut faz proteinidir (53). Sağlıklı kişilerde serum düzeyi düşük olup, immün yetmezlik olmayan kişilerde inflamasyondan 24 saat içinde 1000 kat artmaktadır (54). İmmün yetmezliği olan hastalarda CRP düzeylerinin bu derece y kselemeyebileceği düşünülse de, bu hastalarda da inflamasyon durumunda CRP düzeyleri yükselebilmektedir (4-5-25). CRP ilk 24 saatte yükselmesine rağmen, Riikonen ve arkadaşları, çocuklarda 89 n tropenik ateş atağında CRP ve Serum Amiloid A (SAA) düzeylerinin bakteriyemi ve majör fokal enfeksiyonları, nedeni bilinmeyen ateş veya viral enfeksiyonlardan ayırmada etkili olmadığını göstermiştir (6). Başka bir çalışmada, n tropenik ateş atağının ilk iki gününde CRP'nin 50mg/dl'den yüksek bulunmasının bakteriyel enfeksiyonu düşündürdüğü belirtilmiştir (Duyarlılık: %48,  zg ll k: %96) (7). Bazı çalışmalarda ise, ağır sistemik enfeksiyonu olan hastalarla olmayanları ayırmada CRP düzeyleri arasında fark gösterilememiştir (55). Bu aynı zamanda CRP y ksekliliğine altta yatan maliyn hastalığın da katkıda bulunması nedeniyle olabilir (56).

Pek çok proinflamatuvar sitokin de n tropenik ateşte araştırılmıştır. IL-1 ve TNF-  inflamatuvar yanıtı uyarmada sinerjistik rol oynar. Her ikisi de akut faz yanıtının başlamasında anahtar rol oynayan IL-6'yı uyararak karaciğ erden CRP ve SAA gibi akut faz reaktanlarının salınımını artırır (57). Bazı araştırıcılar IL-6 ve CRP değerlerini, allojeneik KHN yapılan hastaların bakteriyel enfeksiyonlarında nedeni bilinmeyen ateşe göre yüksek saptarken (58), Engervall ve arkadaşları 43 n tropenik ateş atağını analiz ettikleri çalışmalarında bakteriyemi durumunda IL-6

düzeylerinin arttığını ancak CRP düzeylerinde belirgin artış olmadığını göstermişlerdir (8).

Hücrel immün sistem aktivasyonunu yansıtan ve uyarılmış yardımcı T-lenfosit (*T-helper*) kaynaklı TNF- α 'nın uyarısıyla makrofajlardan salınan neopterin de pek çok enfeksiyonda çalışılmıştır. Ancak nötropenik ateşte klinik kullanımı ile ilgili ilk çalışma Prat ve arkadaşları tarafından ortalama yaşı 47 olan 56 erişkin hastanın 57 nötropenik ateş atağında yapılmıştır. Söz konusu çalışmada, hematolojik maliynite tanısı almış hastalarda tanı anında, nötropeninin başlangıcında ve nötropenik ateşin başlangıç zamanı ile ateşin 6. gününe dek günlük olarak Prokalsitonin (PCT), CRP, IL-6, IL-8 ve neopterin düzeyleri bakılmıştır. PCT ve neopterin tanı anı ve nötropeninin başlangıç anında yükselmediği, CRP'nin ise orta düzeyde yüksek olduğu görülmüş, PCT'nin ateş başlangıcından ilk 24-48 saat içinde Gram negatif bakteriyemi grubunda yüksek olduğu saptanmıştır. Neopterin, IL-6 ve IL-8 ise ateş etiyojisini belirlemede yararlı bulunmamıştır (59). Çocukluk çağı lösemilerinde ise, nötropenik ateşte neopterin tanısal değeriyle ilgili çalışma bulunmamaktadır.

2.2.7 Nötropenik Ateşli Çocukta Tanımlanmış Enfeksiyonlar ve Yönetimi

2.2.7.1 Bakteriyemi

Nötropenik ateşli hastaların yaklaşık %10-30'unun bakteriyemisi vardır. Bu oran düşük riskli hastalarda %10 civarındadır. 1970'lerin sonuna dek aerobik Gram negatif patojenler (*E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*) en sık izole edilen patojenler iken; günümüzde pek çok çocuk hematoloji-onkoloji merkezinde Gram pozitif bakterilerin (*S. aureus*, *S. Epidermidis* ve enterokok suşları) izolasyonunda artış görülmektedir (14). *Corynebacterium* ve *Bacillus* suşları da

daha az izole edilmekle beraber, kateteri ve uzun süreli nütropenisi olan hastalarda gösterilmektedir. Bunların yanı sıra metallobetalaktamaz yapan *S. maltophilia*, betalaktamaz yapan *E. coli* ve Klebsiella gibi yüksek dirençli Gram negatif bakteriler de gelişmektedir. Bakteriyeminin etkeni ne olursa olsun, bakteriyemik olan nütropenik hastaya antibiyotik tedavisi acil olarak başlanmalı ve antibiyograma göre gerekli antibiyotik değişiklikleri yapılmalıdır.

2.2.7.2 Kateter ilişkili enfeksiyonlar

Santral venöz kateter uygulamasının artışı çocuklarda medikal tedavi uygulamalarını ve kan örneği alınmasını kolaylaştırırken, tromboz ve enfeksiyon riskini arttırmıştır. Bakteriyeminin kateter kaynaklı olup olmadığını ayırt etmek oldukça güçtür. Kateterden alınan kan kültürlerinde üreme, kateter çevresi ve ciltten; vücut içi odaktan hematogen yayılımla; nadiren infüze edilen sıvıların (bakteriyel kontaminasyonu olan platelet infüzyonu gibi) kontaminasyonu olmak üzere üç bölgeden kaynaklanabilir (14).

İntravenöz kateter ilişkili enfeksiyonlar; kateterin tipi, lokalizasyonu ve takılı olma süresine; hastane ve yataklı servisin boyutları ve bakteriyel kolonizasyonuna bağlıdır (60). Periferik kan ve santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonlarda en çok izole edilen mikroorganizmalar koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus*, aerobik Gram negatif basiller ve *Candida albicans*'tır (48). Kateter ilişkili enfeksiyonların sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

Kateterin Kolonizasyonu: Mikroorganizmanın niceliksel olarak kateter ucu, cilt altı kateter parçası veya hazneden alınan kültürde üremesidir.

Çıkış Yeri Enfeksiyonu:

- **Mikrobiyolojik:** Kateter çıkış yerindeki eksudada mikroorganizmanın

gösterilmesidir. Beraberinde kan kültüründe üreme olabilir veya olmayabilir.

- **Klinik:** Kateter çıkış yerinde 2 cm'lik alan içinde olan eritem, endürasyon ve/veya hassasiyet olup, enfeksiyonun diğer belirtileri olan ateş ve çıkış yerinden püy gelmesi olarak tanımlanır. Beraberinde kan kültüründe üreme olabilir veya olmayabilir.

- **Tünel Enfeksiyonu:** Kateter çıkış yerinde 2 cm'lik alan içinde olan eritem, endürasyon ve/veya hassasiyet ile beraber tünelli kateterlerin (Hickman-Broviac tipi kateterler gibi) ciltaltı tünel yolu boyunca endürasyon görülmesidir. Beraberinde kan kültüründe üreme olabilir veya olmayabilir.

- **Cep Enfeksiyonu:** Port-kateter sisteminin haznesinin olduğu cilt altı cepte enfekte sıvı olması, bunun cep üzerinde hassasiyet, eritem, endürasyonla beraber olması, spontan rüptüre olarak direne olması veya ciltte nekroza yol açmasıdır. Beraberinde kan kültüründe üreme olabilir veya olmayabilir.

- **Sistemik Kateter İlişkili Bakteriyemi:** Kateteri olan bir hastada başka bir enfeksiyon odağı olmaksızın ateş, titreme, hipotansiyon gibi enfeksiyon bulguları varlığında aynı mikroorganizmanın eş zamanlı olarak kateterden ve periferik venden alınan kan kültüründe izole edilmesidir (61). Hickman-Broviac tipi kateterlerin kullanımıyla kateter ilişkili bakteriyemi oranlarında %3 ile %60 arasında değişen oranlarda artış olmuştur (45-46-47-48). Kateterin çıkartılmasını gerektiren mikroorganizmalar *S. aureus*, *Bacillus* suşları, atipik mikobakteriler, *S. maltophilia* ve polimikrobiyal enfeksiyonlardır. Gram negatif basillerle oluşan kateter ilişkili bakteriyemilerin çoğu da kateter çıkartılmadan tedavi edilebilir. Ancak tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla yineleyen kan kültürleri alınmalıdır. Üreyen koloni miktarında azalma olması antibiyotik yanıtını gösterir.

Kan kültüründe 48-72 saat içinde üremenin devam etmesi durumunda ise kateter çıkartılmalıdır (14).

2.2.7.3 Akciğer Enfeksiyonları

İmmün yetmezlikli çocuklarda üst solunum yolunun kolonizasyonu nedeniyle sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonları görülür. Salgısal immunglobulinlerin azalması, azalmış mukosilyer hareket ve buna bağlı olarak aspire edilen materyellerin temizlenmesindeki azalmaya, fagositik elemanların (nötrofil ve alveoler makrofajlar) işlevlerindeki bozulma da eklenince yerel enfeksiyon ve patojenlerin kan yoluyla yayılması gerçekleşir (14). Pulmoner infiltrasyonların ancak %30-40 kadarı enfeksiyon ile ilişkilidir (62). Pulmoner infiltratların enfeksiyöz olmayan nedenleri arasında altta yatan malignitenin ilerlemesi, ilaç reaksiyonları, emboliler, vasküler erozyona veya trombositopeniye ikincil kanamalar yer alır. Akciğer grafisinin nötropenik çocuğu değerlendirmedeki duyarlılığı düşüktür. Odağı bulunamayan ve 48 saatten uzun süren ateşi olan hastaların %60'ında akciğer grafisi normalken, YÇBT patolojik bulunmuştur (49). Ek olarak nötropeni nedeniyle hasta, yeterli bağışıklık yanıtı sağlayamayarak infiltrasyon oluşturmayabilir. Nötropenisi 10-14 günden uzun süren hastalarda pnömoni etkeni olarak daha çok bakteriler görülmektedir. Fokal pulmoner infiltrasyonu olan nötropenik çocukta seçilen antibiyotikler *S. pneumonia*, *H. influenza*, klamidya suşları, mikoplazma suşları ile beraber hastaneden kazanılmış olan klebsiella suşları, *P. aeruginosa* ve *E. coli* üzerinde etkili olmalıdır. Daha uzun süreli nötropenisi olan veya altta yatan allojeneik KHN gibi yatkinlık yaratıcı durumu olan hastalar mikobakterium, nokardia ve fungal (örneğin aspergillus) veya viral (örneğin CMV) etkenlere açıktır. Klinik durum aksini gerektirmiyorsa

geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalı, klinik düzelme görülürse 10-14 gün sürdürülmelidir. Özellikle zaten geniş spektrumlu antibiyotik almakta olan hastalarda, lokalize pulmoner infiltratın en sık nedeni invaziv aspergillozudur. Diffüz infiltrasyonlar görüldüğünde durum acildir. Ayırıcı tanıda lejyonella ve mikoplazma türleri ile *P.jiroveci* (*carini*) mutlaka düşünülmelidir. Bağışıklık yetmezliği olmayan çocuklarda da *P. jiroveci* antijeni bulunması, *P. jiroveci* ile enfeksiyonun latent kistlerin reaktivasyonu ile olduğunu düşündürmüştür (63). Dirençli ateş, kuru öksürük, dispne, akciğer grafisinde belirgin değişiklik olmadığı durumda kan gazında hipoksemi olması PCP düşündürmelidir.

2.2.7.4 Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

2.2.7.4.1 Mukozit ve Oral Enfeksiyonlar

Kemoterapi veya radyoterapi ile ağız mukozasında oluşan inflamasyon, atrofi ve ülserasyona mukozit denir. Normalde mekanik bir engel olarak davranan bu bölge; nötropenik baskılanma döneminde, bakteriler, mantar, viral ve parazitik etkenler için giriş kapısı oluşturur. Mukozal lezyonlarda en sık izole edilen ajan Herpes Simpleks Virüs (HSV)'tür. Bununla beraber sıklıkla *C. albicans* ile orofaringeal kandidiyazis de görülür (36).

2.2.7.4.2 Özefageal Enfeksiyonlar

Nötropenik özefajitli hastalarda sıklıkla retrosternal yanma, göğüs ağrısı, disfaji, odinofaji gibi semptomlar görülür. Kemoterapinin neden olduğu mukozit, nötropeni, mediastinal ışınlama ve gastroözefageal reflü, özefageal kandida için

risk faktörüdür. Beraberinde HSV, CMV ve bakteriyel enfeksiyon da bulunabilir (14).

2.2.7.4.3 İntraabdominal Enfeksiyonlar

Ciddi nütropenisi olan hastalarda gastrointestinal sistem mukozasının mikroorganizmalarca invazyonu sonucu tifilit gelişebilir. Bu durum akut başlangıçlı sağ alt kadranda ağrısı, bulantı, kusma, ateş ve saatler içinde karın ağrısının yaygınlaşması ile karakterizedir. Ancak nütropenik hastada ateşsiz enterokolit olabileceğinden bu durumda da acil intravenöz antibiyotik başlanmalıdır. Tiflitten sorumlu etiyolojik ajanlar anaerob mikroorganizmalar, Gram negatif basiller (özellikle *P. aeruginosa*) ve *C. difficile*'dir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tanıda yardımcıdır. Kalınlaşmış barsak duvarları ve pnömatozis intestinalis görülebilir. Tedavisi, destek (nazogastrik drenaj, oral alımın kesilmesi, sıvı tedavisi) ve antimikrobiyal tedavidir (14). Perforasyon, abse, kanama ve septik şok durumunda cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

2.2.7.4.4 Anorektal Enfeksiyonlar

Anal fissürler nütropenik çocuklarda anorektal enfeksiyonlar için zemin hazırlar. Mukozadaki yırtıklar nedeniyle mukokütanöz engel bozulur ve mikroorganizmaların girişine neden olur. Enfeksiyon bulguları nütropenik hastalarda silik olduğu için en küçük bir hassasiyet veya perianal renk değişikliği durumunda aerobik Gram negatif basilleri kapsayacak şekilde geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanmalı, 48 saat içinde yanıt alınmazsa antianaerobik

eklenmelidir. Fluktuasyon verme ve abse formasyonu durumunda cerrahi drenaj gereklidir.

2.2.7.4.5 Hepatik Kandidiyazis

Uzun süreli nötropenik ateşi olan çocuklarda yaygın kandidiyazisin özel bir formu olan hepatosplenik kandidiyazis düşünülmelidir. Abdominal USG veya BT’de çok sayıda ‘öküz gözü’ şeklinde lezyonların görülmesiyle karakterizedir. Bu lezyonlar hasta nötropenikken belirgin olarak görülmeyebilir ve nötrofil artışı döneminde belirgin hale gelebilir (14).

2.2.7.5 Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Nötropenik çocuklarda santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu nadir olmakla beraber özellikle nöroşirürjik cerrahi girişim uygulanan veya şanti olan çocuklarda görülebilir. En sık etkenler stafilokoklar, *Corynebacterium spp.* ve *Propionibacterium spp.* gibi cilt florasıdır. Nadiren *C. neoformans*, toksoplazma ve kandida ile menenjit görülebilir (44).

2.2.7.6 Üriner Sistem Enfeksiyonları

Genitoüriner sistem nadiren immün yetmezlikli çocuklarda enfeksiyon odağıdır. Ancak, tümöre bağlı lokal obstrüksiyon, spinal kord basısına veya ilaçlara bağlı (vinkristin, narkotikler) nörolojik disfonksiyon, mesane kateterizasyonu gibi işlemler idrar yolu enfeksiyonuna zemin hazırlar. Gram negatif aerobik basiller (*E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *P. aeruginosa*) ve enterokoklar en sık görülen patojenlerdir. Pozitif tek idrar kültürü semptomatik

olmasa da antibiyoterapi endikasyonudur. İdrar tetkikiindeki lökositlerin varlığı veya yokluğu tanıda kullanılmamalıdır (14).

2.2.7.7 Cilt ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Nötropenik çocuklarda cilt birincil veya bakteriyemi, fungemi ve viremiye ikincil olarak enfekte olabilir. Cilt lezyonları dikkatle incelenmeli, gerekirse mikrobiyolojik veya patolojik incelemeler için örnek alınmalıdır (1).

2.2.8 Nötropenik Ateş Tedavisi

2.2.8.1 Genel Yaklaşım

Uzun süredir yapılan klinik çalışmalara rağmen ampirik olarak hangi antibiyotiğe başlanacağı konusunda fikir birliği oluşmamıştır. Ancak, nötropenik hastalarda ateş ve enfeksiyon acil bir durum olduğundan ateş saptandığı anda ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Günümüzde erişkin hastalar risk gruplarına göre sınıflandırılarak oral antibiyoterapi başlanabilmektedir (66-67). Çocuklarda başlangıçta ampirik oral antibiyotik tedavisi önerilmemektedir. Ancak IDSA klavuzunda, bazı düşük riskli hastalarda tedavinin üçüncü gününde afebril olan çocuklarda tedavinin evde oral sefiksim ile sürdürülebileceği belirtilmektedir (1). Klaassen ve arkadaşları çocukluk çağı maliyn hastalıklarında düşük risk belirlemek için bazı kriterler öne sürmüşlerdir. Bunlar;

- Başlangıç AMS (absolü monosit sayısı) $\geq 100/\text{mm}^3$
- Beraberinde komorbidite olmaması
- Akciğer grafisinin normal olmasıdır (68).

Ancak yine de nötropenik çocuklarda başlangıç tedavisi oral olarak başlanmamalıdır.

2.2.8.2 İntravenöz Antibiyotik Tedavisi

Nötropenik ateş tedavisinde standart bir tedavi rejimi olmamasına rağmen, 1980’li yıllarda özellikle antipsödomonal olan aminoglikozit + karbopenisilin, aminoglikozit + üreidopenisilin standart tedavi rejimi olarak kullanılmaktaydı. Günümüzde ise, monoterapilerin en az kombinasyon tedavileri kadar etkili olduğu gösterilmiştir (1-69-70).

2.2.8.2.1 Monoterapi

Üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler (seftazidim/sefepim) veya bir karbapenem (imipenem-silastatin/meropenem) monoterapi olarak başarıyla kullanılabilir (1-71-72). Sefepim, imipenem-silastatin ve meropenemin seftazidimin aksine viridans streptokok ve pnömokoka karşı yüksek etkinliği vardır. Sefepim tedavisi sırasında seftazidime göre tedaviye vankomisin ekleme gereksiniminin daha az olduğu bulunmuştur (73). Prospektif çift kör bir çalışmada, 411 olguda meropenem monoterapisi alanlarda, seftazidim monoterapisi alanlara göre klinik yanıtın daha hızlı olduğu gösterilmiştir (74).

Piperasilin-tazobaktam da monoterapi olarak kullanılabilmektedir, ancak etkinliği hakkında diğer antibiyotikler kadar çok yapılmış çalışma yoktur (75). Monoterapide kullanılan antibiyotikler, koagülaz negatif stafilokoklar, metisilin rezistan *S. aureus* (MRSA), vankomisin rezistan enterokok (VRE) , penisilin rezistan *S. pneumonia* ve viridans streptokoklara karşı etkili değildir. Monoterapi sırasında hasta; tedaviye yanıtsızlık, ikincil enfeksiyon gelişimi gibi yan etkiler ve ilaca karşı direnç gelişimi açısından yakından izlenmelidir. Aminoglikozitlerin tek başına kullanımı, mikroorganizma aminoglikozit duyarlı olsa bile uygun değildir (23).

2.2.8.2.2 Glikopeptit İçermeyen Kombine Tedavi

Aminoglikozit + antipsödomonal etkili karboksipenisilin/üreidopenisilin (tikarsilin-klavulanikasit/piperasilin-tazobaktam); Aminoglikozit+ antipsödomonal sefalosporin(sefepim/seftazidim); Aminoglikozit + karbapenem (meropenem) kombine tedavilerdendir (1). Kombinasyon tedavisinin avantajları; Gram negatif basillere karşı sinerjistik etki göstermelerive ilaç direncini en aza indirmeleridir (76). Bu kombinasyonların dezavantajı ise aminoglikozit ve karboksipenisilinlerin beraber hipokalemi, ototoksisite ve nefrotoksisiteye yol açmalarıdır.

2.2.8.2.3 Glikopeptit İçeren Kombine Tedavi

Sık ve yaygın kullanılması durumunda, VRE suşlarında artışa neden olacağı için, vankomisin kullanım endikasyonları sınırlandırılmalıdır (77). Başlangıç tedavisinde vankomisin başlanması gereken durumlar şunlardır:

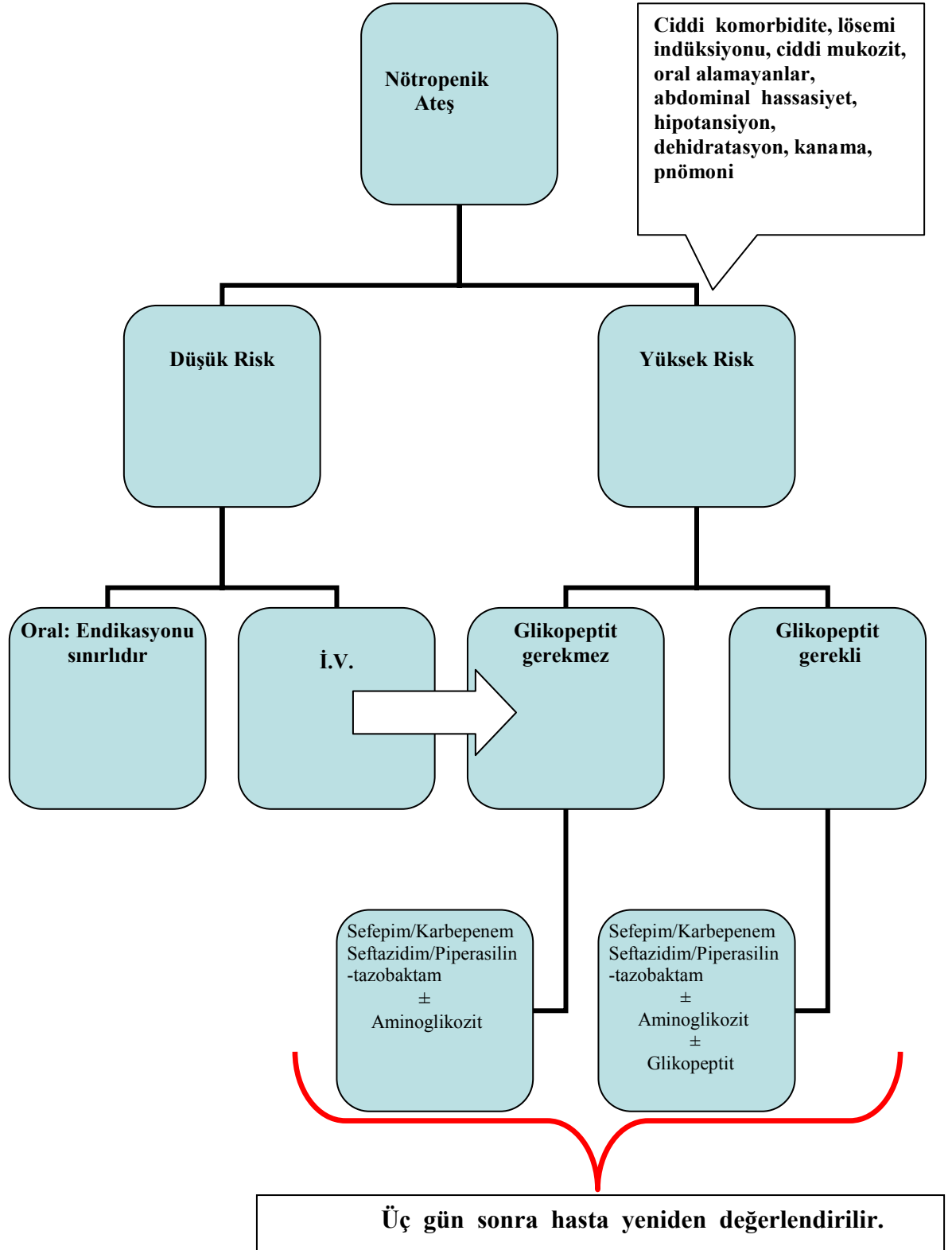
- Klinik olarak ciddi kateter ilişkili enfeksiyon kuşkusu bulunması (bakteriyemi, sellülit)
- Penisilin/sefalosporin dirençli pnömokok ve MRSA kolonizasyonu olduğunun bilinmesi
- Tiplendirme yapılmadan önce kan kültüründe Gram pozitif bakteri ürediğinin bilinmesi
- Hipotansiyon veya kardiyovasküler dekompanzasyon görülmesi
- Bunlara ek olarak bazı merkezlerde; yüksek doz ARA-C gibi belirgin mukozal hasar yaratan kemoterapi almış olan hastalarda, kinolon profilaksisi alan ve bu nedenle viridans streptokoklara karşı artmış duyarlılığı olanlarda da vankomisin başlanması önerilmektedir.

Ateşin ani olarak $> 40^{\circ}\text{C}$ olması da viridans streptokok sepsisi açısından uyarıcıdır. Teikoplanin, vankomisin *Food and Drug Administration* (FDA) onayı almış bir alternatifidir. Vankomisin rezistan enterokoklara yönelik olarak geliştirilmiş olan quinupristin, dalfopristin ve linezolid umut verici olmakla beraber bunlara karşı da direnç gelişebilmektedir (34).

2.2.8.3 Tedavinin İzlemi ve Antibiyotik Değişiklikleri

Olgularda glikopeptitin başlangıçta gerekli olup olmadığına karar verilerek monoterapi veya kombinasyon verilmelidir (78). Başlangıç tedavi rejimi en az üç gün sürdürülmelidir (Şekil 3).

Şekil 3. Nötropenik ateşli çocukta başlangıç ampirik tedavi yaklaşımı



2.2.8.3.1 İlk 3-5 Günde Ateşi Düşen Hastalarda Tedavi

Mikrobiyolojik olarak etkenin saptanması durumunda, antibiyotik tedavisi;

- En az yedi gün süreyle
- Mikroorganizma kültürlerden eradike edilene
- Hastanın yakınma ve bulgusu kaybolana
- Mümkünse $BK \geq 500/mm^3$ olana dek sürdürülmelidir (1).

2.2.8.3.2 İlk 3-5 Günde Ateşi Düşmeyen Hastalarda Tedavi

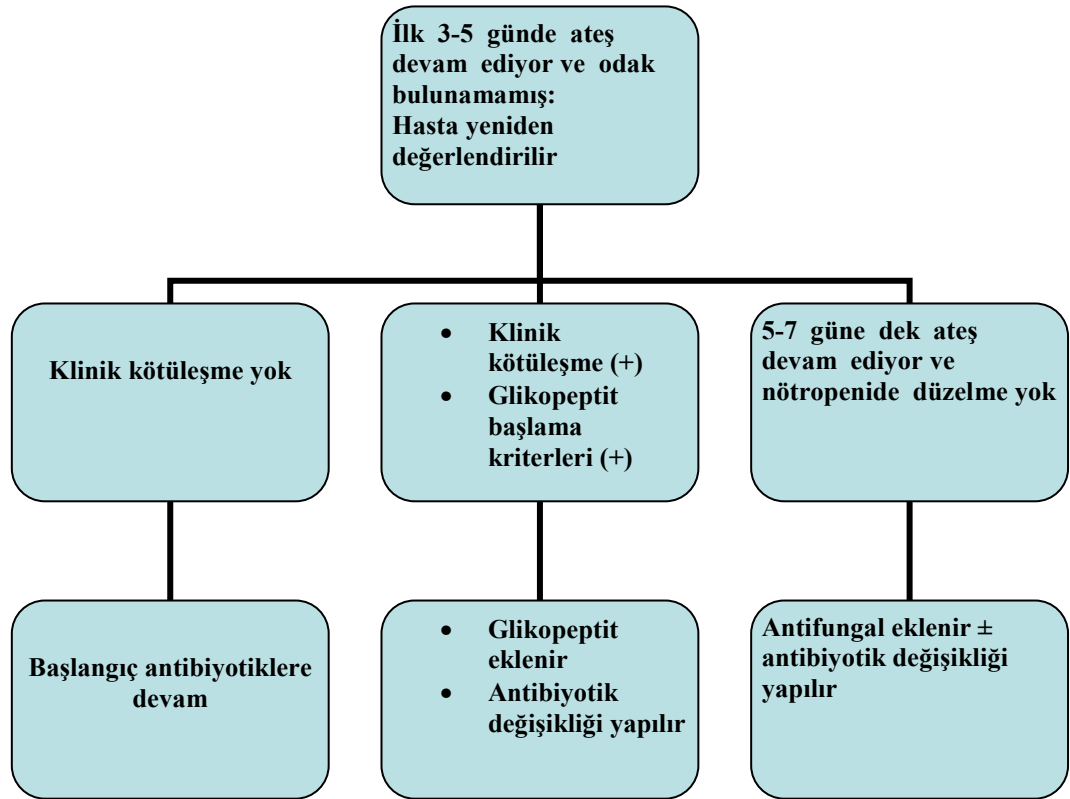
Hastalar genel durumları bozulup erken antibiyotik değişikliği gerekmediği durumlarda üçüncü gün mutlaka değerlendirilmelidir. Üçüncü günden sonra ateşi süren ve enfeksiyon odağı saptanamayan hastalarda; bakteriyel olmayan bir enfeksiyon, ilaç ateşi, ikincil bir enfeksiyon, ilaca yavaş yanıt verilmesi, ilacın yeterli serum veya doku düzeylerine ulaşmaması, hücre duvarından yoksun bakterilerle enfeksiyon, avasküler bir bölgenin enfeksiyonu (kateter bölgeleri, abse) düşünülmelidir (79). Yeniden değerlendirme; hastanın ayrıntılı fizik muayenesini, kültürlerin yinelenmesini, görüntüleme yöntemlerini içerir. USG ve YÇBT tanıda yardımcı olabilir. Eğer hastanın değerlendirilmesi sırasında neden bulunamamışsa 3 yol izlenebilir (1):

- İlk antibiyotiklerle tedaviye devam edilmesi
- Antibiyotik değiştirilmesi veya eklenmesi
- Antibiyotik değişikliği yaparak/yapmayarak antifungal (amfoterisin B) eklenmesi

Eğer ilk beş günde genel durum bozulmamışsa ve nötropeninin gelecek beş gün içerisinde düzelmesi bekleniyorsa aynı antibiyotikler sürdürülebilir. Genel durum bozukluğu durumunda antibiyotik değişikliği yapılır, monoterapi alıyorsa

aminoglikozit, kombinasyon tedavisi alıyorsa glikopeptit eklenmesi düşünülür. 5-7. günden sonra ateş sürüyor, nötropenin düzelmesi yakın zamanda beklenmiyorsa antifungal eklenmelidir (Şekil 4).

Şekil 4. Tedavinin ilk 3-5. gününde ateşi düşmeyen ve ateş odağı bilinmeyen hastalarda tedavi düzenlenmesi



2.2.8.4 Tedavi Süresi

Antibiyotiklerin kesilme zamanını belirleyen en önemli etken nötrofil sayısıdır. Tedavinin 3. gününden sonra nötrofil sayısı iki gün boyunca $\geq 500/\text{mm}^3$ üzerindeyse antibiyotikler kesilebilir (1). Nötropenisi süren hastalarda ise nötropeniden çıkana dek sürdürülebilir (80-81-82). Düşük riskli olan, klinik, radyolojik veya mikrobiyolojik olarak enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda 5-7 ateşsiz günden sonra antibiyotikleri kesmeyi önerenler de vardır (83).

2.2.8.5 Antiviral Tedavi

Genellikle ateşli nütropenik hastalarda viral enfeksiyon kuşkusuz olmaksızın antiviral başlama endikasyonu yoktur. Ancak herpes simpleks ve varisella zosterin neden olduğu cilt lezyonlarının varlığında, bu lezyonlar ateşin nedeni olmasa da, asiklovir tedavisi başlanmalıdır. Valasiklovir ve famsiklovir oral emilim ve uzun doz aralığı nedeniyle asiklovir yerine kullanılabilir (1).

2.2.8.6 Koloni Uyarıcı Faktörlerin Kullanımı

Koloni uyarıcı faktörler nütropeni süresini kısaltır ancak mortaliteye etkisi yoktur. Hastada genel durum bozukluğu yaratacak pnömoni, hipotansif ataklar, ciddi sellülit veya sinüzit, sistemik fungal enfeksiyon veya sepsise ikincil çoklu organ yetmezliği varsa ve nütropeni süresinin uzaması bekleniyorsa kullanılabilir (1).

2.3 Neopterin

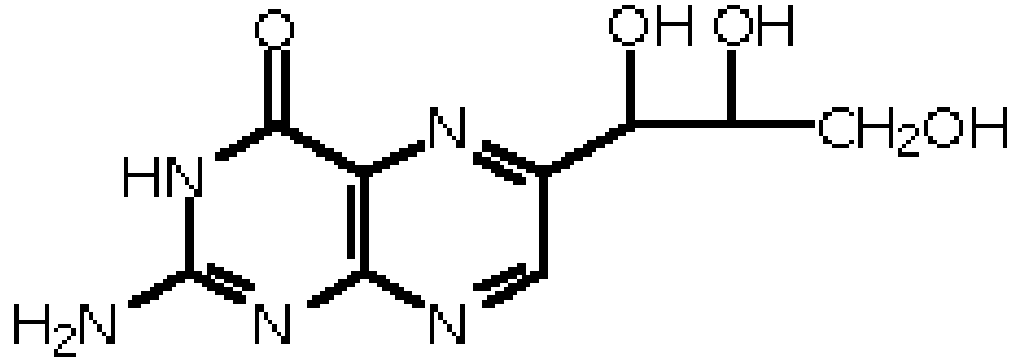
2.3.1 Neopterinin Tarihçesi

Neopterin hücrel bağışıklık yanıtının özgül olmayan bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Pteridin grubu bileşiklerle ilgili ilk çalışmalar, 1879 yılında başlamış; ilk defa böcek ve omurgalıların pigmentleri olarak tanımlanmışlardır (84). Neopterin ise, ilk kez 1963'te işçi arıların larvalarında tanımlanmıştır. 1982 ve 1983 yıllarında neopterin kültürdeki insan periferik kan mononükleer hücrelerinde antijenik uyarıyla fazla miktarda biriktiği bulunmuştur (85). Bu çalışmaların sonucunda IFN- γ 'nın insan makrofajlarından in vitro olarak çok miktarda neopterin üretimine ve salınımına neden olduğu görülmüştür (86).

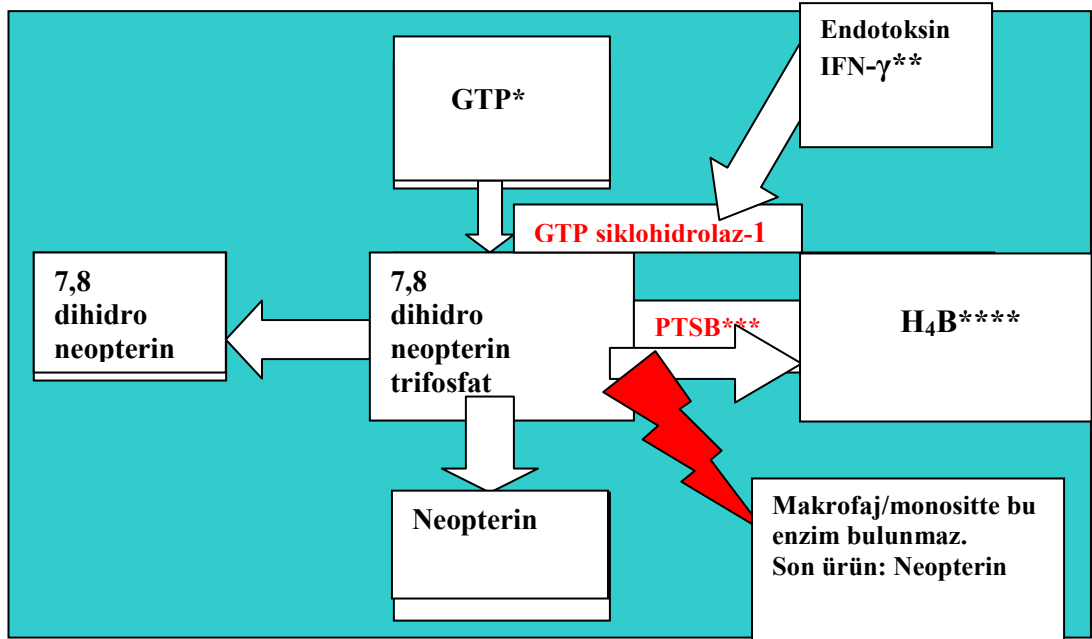
2.3.2 Neopterinin Kimyasal Yapısı, Genel Özellikleri ve Biyosentezi

Neopterin, guanozin trifosfattan (GTP) sentezlenen bir pteridin bileşiğidir (Şekil 5). Molekül ağırlığı düşüktür (253 Da). Guanozin trifosfat siklohidrolaz 1 enzimi GTP'yi 7,8 dihidroneopterintrifosfat (NH₂TP) oluşturmak üzere parçalar (87). Bu ara ürün 6-pirovoil-tetrahidropterin sentetaz ile daha sonra 5, 6, 7, 8 tetrahidrobiopterin (H₄B) oluşturacak olan dihidrobiopterine dönüşür. Tetrahidrobiopterin fenilalanin, tirozin, triptofan-5-hidroksilaz ve nitrikoksit sentetazlar gibi pek çok bileşiğin kofaktörüdür. Daha sonra, GTP siklohidrolaz 1 enzimi aktive olduğunda fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi pek çok hücre, tetrahidrobiopterin ve çok az miktarda neopterin sentezler. Buna karşın, insan monosit, makrofajları NH₂TP'yi H₄B'ye dönüştüren enzimden yoksundur ve bu nedenle insan ve primat monosit/makrofajlarında GTP siklohidrolaz 1'in aktivasyonu tetrahidroneopterin yerine 7,8 dihidroneopterin trifosfat oluşumuna neden olur. Bir sonraki aşamada 7,8 dihidroneopterintrifosfat, neopterin ve 7,8 dihidroneopterinine dönüşür (Şekil 6). Yani neopterin, bu hücrelerde pteridin metabolizmasının son ürünüdür ve bu durum in vitro olarak gösterilebilmektedir. Bu nedenle neopterin temel olarak monosit makrofajlardan salınır ve hücrel bağışıklığın bir göstergesi olarak çeşitli hastalıkların tanı ve izleminde kullanılabilir. IFN- γ ile uyarılan monosit, makrofaj ve endotelial hücreler, 24 saat içinde neopterin salgılamaya başlar ve neopterin düzeyi 2-3 gün içinde en üst düzeye ulaşır (88-89-90-91)

Şekil 5. Neopterinin Kimyasal Yapısı (92)*



*Neopterin :2-amino-4-hidroksi-6 (D-eritro-1'2'3'-trihidroksipropil) pteridin



Şekil 6. Neopterin biyosentezi

*Güanozin trifosfat **İnterferon gamma *** 6- pirovoil tetrahidropterin sentetaz

**** 5,6,7,8 tetrahidrobioplerin

2.3.3 Pteridin Oluşumu ve İmmunoloji

İnterferon gamma, GTP siklohidrolazın etkinleşmesi ve dolayısıyla neopterin oluşumu için temel uyarandır. In vitro olarak IFN- α uyarımı ile de neopterin salınımı gerçekleşir ancak IFN- γ etkisindeki miktarda neopterin salınımı için yaklaşık 1000 kat fazla IFN- α uyarımı gerekmektedir (86). Makrofaj etkinliğinin diğer güçlü uyarıcılarından olan *zymosan*, forbol ester, koloni stimüle edici faktör, IFN- β gibi maddeler fazla miktarda neopterin salınımına neden olmaz. Ancak lipopolisakkaridler ve TNF- α , IFN- γ 'yı uyararak neopterin salgılatır (87). IL-2 de T hücrelerinden IFN- γ salınımını uyararak neopterin salınımını arttırır (93). Hastaların vücut sıvılarından izole edilen neopterin düzeyleri ile IFN- γ düzeyleri arasında sıklıkla doğru orantı bulunmaktadır (94). İnterlökin-2 ve IFN- γ , Th1 (Yardımcı T hücresi T1) tarafından yapılan maddelerdir. Bu nedenle sitotoksik T hücrelerinin etkinliği hakkında bilgi verir. Örneğin, viral enfeksiyonlarda hücresel bağışıklık baskın olduğundan neopterin düzeylerinde artış beklenmektedir (95). Akut bakteriyel enfeksiyon gibi durumlarda ise orta derecede artmış neopterin düzeyleri bulunur. Burada Th2 (Yardımcı T hücresi T2) aracılı bağışıklık daha baskındır ve majör sitokinler salgısal yanıtta sorumlu olan IL4, 5, 6, 9, 10, 13'tür (87). Ancak bazı durumlarda her iki bağışıklık yanıtı beraber çalıştığında neopterin artabilmektedir (örneğin; *Graft Versus Host Hastalığı*=*Verici Atak Hastalığı*=VAH). Allojeneik KHN yapılmış olan hastalardaki akut VAH'ta IL-10 ile neopterin düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur (96).

2.3.4 Neopterinin Fizyolojik Özellikleri

Neopterinin fizyolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılamamakla beraber, neopterininden oluşan maddelerin antioksidan özellik gösterdiği bulunmuş ve

serbest oksijen radikalleriyle oluşan reaksiyonlarda rolü olduğu gösterilmiştir. Neopterin bakterilere yönelik T hücre aracılı sitotoksikite reaksiyonlarında, $H_2O_2^-$ (hidrojen peroksit), hipoklorit ve kloramin gibi reaktif oksijen radikallerinin etkisini artırır; 7,8 dihidroneopterin ise bu etkiyi azaltır (97). Neopterin insan monositlerindeki intrasellüler Ca^{+2} düzeyini artırır, bu sayede T hücresinden IFN- γ salınmasını düzenler (98). Makrofajların en önemli sitotoksik etkilerinden biri de arjininden *inducibleNO (iNOS)* (uyarılabilir NO) yapımıdır. Bu mekanizma pek çok türde bulunmasına rağmen kofaktör olarak insan monosit/makrofajlarında az miktarda olan 5, 6, 7, 8 tetrahidrobiopterin gerektirdiği için insanda sınırlıdır (99). Bu nedenle bu sitotoksik mekanizmadan yoksun olan insan monosit/makrofajlarının, neopterin salgılaması beklenir. İn vitro olarak, neopterin türevleri iNOS geninin ekspresyonunu da artırır (100). Neopterin in vitro olarak eritropoietin yapımını da engeller. Son yayınlarda neopterin c-fos protoonkogenini uyardığı ve bu nedenle hücrelerin maliyn dönüşümünde de rolü olabileceği gösterilmiştir (101).

2.3.5 Vücut Sıvılarında Neopterinin Gösterilmesi

Neopterin vücut sıvılarında biyolojik ve kimyasal olarak kararlı bir maddedir. Bu nedenle rutin laboratuvar testleriyle düzeyi kolayca ölçülebilir. Neopterin böbrekten idrar yoluyla atılır, renal fonksiyon bozukluğu olmadığı sürece, idrarda ölçümü serum düzeylerini yansıtır (102-103). Ölçüm RIA, ELISA ve HPLC yöntemleriyle yapılabilmektedir. Serum neopterin düzeyi 0-4 ng/ml, idrar neopterin düzeyi 0-30 ng/ml arasında değişir (90-104). Serum neopterin düzeyleri; 18-75 yaş arasındaki bireyler arasında belirgin farklılık göstermez. Yenidoğan dışında 1-18 yaş arasında, 3,5-13,5 nmol/L arasındadır (Tablo 14). Neopterin;

eklem sıvısı, beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı, asit, pankreatik sıvı, amniyon sıvısı gibi pek çok başka vücut sıvısından da ayrıştırılabilir (105-106-107). Neopterin ve hidrojenize türevleri ışığa duyarlıdır. Bu nedenle neopterin düzeyi bakılmak üzere alınan örnekler karanlık ortamda saklanmalıdır. Örnekler -20°C’de saklandığı sürece neopterin, haftalarca kararlı olarak kalmaktadır (103).

Tablo 14. Neopterin serum referans değerleri (101)

<i>Yaş</i>	<i>Ortalama± SD*(ng/ml)</i>	<i>95. persentil (ng/ml)</i>	
< 18	6.8 ± 3,6	13.5	
19-75	5.3 ± 2,7	8.7	
>75	9.7± 5,0	19.0	

* Standart deviasyon

2.3.6 Neopterin Ölçümlerinin Klinik Kullanım Alanları

Tablo 15’te neopterin klinik kullanım alanları özetlenmiştir.

Tablo 15. Neopterin Ölçümünün Kullanıldığı Klinik Alanlar (87-89-90-91-98-103)

1. Enfeksiyonlar:
• Virüs enfeksiyonları, intrasellüler bakteri ve parazit enfeksiyonları
• HIV hastalarında prognozun belirlenmesi
• Bakteriyal/viral enfeksiyon ayrımı
2. Otoimmün ve İnflamatuvar Hastalıklar:
• Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Wegener granulomatozis, Crohn hastalığı, Ülseratif kolit aktivitesinin izlemi
• Romatoid artrit, osteoartrit ayrımı
3. Maliyn hastalıklar:
• Jinekolojik ve hematolojik neoplaziler, bronş karsinomu, prostat kanserinde prognoz ve izlem
• Gastrointestinal neoplazi aktivitesinin izlemi
4. Allograft Transplantasyonu:
• Rejeksiyon veya enfeksiyonun tanınması
5. Tedavi Monitorizasyonu:
• Sitokin (IFN) tedavisinin izlemi
• Artmış neopterin düzeyleri görülen hastalıklarda tedavi izlemi (örneğin HIV enfeksiyonunda antiretroviral tedavinin izlemi)
• Tüberküloz tedavisinin etkinliğinin izlemi

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Seçilmesi

Bu çalışmaya; yaşları 0-18 yaş arasında değişen ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na başvurarak akut lösemi tanısı alan 25 olgu 'Yeni Tanı Lösemi Grubu' olarak; nötropenik ateş tedavisi almaktayken nötropenik ateş geliştiren yaşları 3-18 yaş arasında gelişen 19 akut lösemi olgusu 'Nötropenik Ateş Grubu' olarak; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine başvurarak enfeksiyon tanısı alan, yaşları 1-18 yaş arasında değişen toplam 19 hasta 'Enfeksiyon Kontrol Grubu' olarak; yaşları 6-18 yaş arasında değişen, bilinen bir hastalığı olmayan, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile enfeksiyon saptanmayan, hastanemiz cerrahi bölümlerinde operasyonu planlanarak Pediatri Genel Polikliniği tarafından değerlendirilmesi için gönderildiği sırada preoperatif tetkikleri alınan toplam 21 olgu 'Sağlam Çocuk Kontrol Grubu' olarak alındı.

Çalışma için hastanenin Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 15.5.06-148 sayı numarası ile onay alındı ve hastaların kimlik bilgileri, öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, remisyon durumu, almakta oldukları tedavi; nötropenik ateş grubu için enfeksiyon odağının olup olmadığı, ateş atağı öncesinde aldığı kemoterapi, ateş atağı sırasında kullanılan antibiyotik tedavisi, öncesinde kullanılan profilaktik antibiyotik, nötropeni süresi, ateş düşme süresi, transfüzyon alımları, üreyen mikroorganizmalar kayıt edildi.

3.1.1 Yeni Tanı Almış Lösemili Hasta Grubu

Bu çalışmaya, Ağustos 2005-Ağustos 2008 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda Akut Lösemi (20

ALL/5 AML) tanısı alan, yaşları 0-18 yaş arasında değişen ve yatırılarak indüksiyon tedavisi başlanan 25 hasta alındı. Bu hasta grubu ‘Yeni Tanı Almış Lösemi Grubu’ olarak tanımlandı. Bu gruptan daha sonra ‘Yeni tanı grubu’ olarak söz edilecektir. Hastaların tümünün ailesine çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu ile onayları alındı.

Hastalığın tanısı, klinik bulgularla kuşulanıldıktan sonra kemik iliği aspirasyonu ile konuldu. Kemik iliği blast yüzdesinin %25’i geçmesi durumunda hastalar, blast özelliklerine göre (morfolojik, immunolojik, sitogenetik olarak) akut lenfoblastik veya akut myeloblastik lösemi olarak kabul edildi (14). Hastaların başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, tanı anındaki tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri, serolojik belirteçleri (Hepatit A, B, C virüsleri için serolojik belirteçler, Toksoplazma, Rubella, CMV, EBV IgG ve IgM antikorları), tanı anında alınan kültürlerde üremeleri olup olmadığı kaydedildi. Hastaların tümünden tanı anında indüksiyon tedavisi başlangıcında bazal neopterin düzeyi için kan örneği alındı ve serum ayrılıp, -80°C’de dondurularak karanlık ortamda saklandı. Hastalardan tanı anında CRP düzeyleri için kan örneği alındı.

Kemik iliği blast özelliklerine göre ALL ve AML tanısı aldıktan sonra; 20 ALL hastasına risk gruplarına göre ALL BFM-95 protokolü, 5 AML hastasına ise AML-MRC XII protokolü başlandı.

ALL grubunda indüksiyon tedavisinin 0, 15, 33. günlerinde; AML grubunda ise indüksiyon tedavisinin 0, 15. günlerinde kemik iliği aspirasyonu yapılarak kemik iliği yanıtı değerlendirildi. %5’in altında blast içeren kemik iliği M1; %5-25 arasında blast içeren kemik iliği M2; %25’in üzerinde blast içeren kemik iliği M3 olarak değerlendirildi.

Kemik iliği yanıtı ile hastaların remisyon durumları belirlendi. Buna göre; yeni tanı almış bir lösemi hastasında İlk Remisyon (*Clinical Remission 1=CR1*) kemik iliği aspirasyonunda %5'ten az blast görülmesi ve periferik kan sayımında her üç serinin normal sınırlara gelmesi (granülosit sayısının $>1 \times 10^9/L$ ile trombosit sayısının $>100 \times 10^9/L$ olacak şekilde) olarak değerlendirildi. Relaps sonrası remisyon İkinci Remisyon (*Clinical Remission 2=CR2*) olarak kabul edildi.

ALL grubunda 0, 15, 33. günlerde; AML grubunda ise 0, 15. günlerde CRP ve neopterin düzeyi ile tam kan sayımı için kan örneği alındı.

3.1.2 Nötropenik Ateş Atağı Olan Lösemili Hasta Grubu

İkinci bir grup olarak, yeni tanı almış olsun olmasın, kliniğimizde Ağustos 2005-Ağustos 2008 tarihleri arasında lösemi tedavisi almaktayken nötropenik ateş geliştiren yaşları 3-18 yaş arasında değişen 19 lösemi hastasında toplam 30 nötropenik ateş atağı incelendi. Bu gruptan daha sonra 'Nötropenik ateş grubu' olarak söz edilecektir. Nötropeni ve nötropenik ateş, IDSA'nın 2002 kılavuzuna göre tanımlandı (1) (Bkz Sayfa 14). Nötropenik ateş tanısı alan hastalar; ateş çıktığı anda (0.gün), ateşin başlangıcından itibaren ve sıklıkla hastanın antibiyotik değişikliği (özellikle glikopeptit ajan eklenmesi) açısından değerlendirildiği 3. gün ve ateşin başlangıcından itibaren (özellikle ateşin sürmesi durumunda antifungal ajan eklenmesi kararının alındığı) 5. gün klinik, mikrobiyolojik ve serolojik olarak değerlendirildi. Hastalardan 0, 3, 5. gün tam kan sayımı, periferik yayma, kantitatif CRP, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri alındı. Tüm hastalardan; nötropenik ateşin başlangıcında ve antibiyotik değişikliği yapılmadan önce, ateşin ısrarcı sürdüğü nötropenik ateş ataklarında ise ateşin en yüksek olduğu anlarda periferik ve varsa kateter kültürleri alındı. Ateşin başlangıç anında tüm

hastalardan; boğaz kültürü, idrar kültürü, rektal sürüntü kültürü, ishal olması durumunda dışkı kültürleri ve dışkı mikroskopi tetkiki alındı. Hastaların tümüne posteroanterior akciğer grafisi (PAAG), ateşi düşmeyip etiyolojide fungal enfeksiyon veya klinik olarak *Pneumocystis carinii* pnömonisi düşünülen hastalara YÇBT çekildi. Ateşin düşmediği durumlarda 3-5. günler arasında fungal etiyolojiyi göstermek amacıyla periferik kandan panfungal polimerase chain reaction (PCR), aspergillus PCR, galaktomannan, gerekli görüldüğü durumda *Pnömocystis carinii* PCR, CMV PCR, adenoviral PCR tetkikleri gönderildi. Ateşin düşmediği durumlarda, ayrıca hepatosplenik kandidiyazis gösterilmesi amacıyla abdominal USG çekildi. Hastaların tümünden nötropenik ateş atağının 0, 3, 5. gününde neopterin düzeyi çalışılmak üzere kan örneği alındı, serum ayrılıp -80 °C’de dondurularak karanlık ortamda saklandı.

3.1.3 Enfeksiyon Kontrol Grubu

Enfeksiyon kontrol grubu olarak Gazi Üniversitesi Çocuk Acil Polikliniğine başvurarak enfeksiyon tanısı alan (akut gastroenterit, üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu gibi) yaşları 1-18 yaş arasında değişen, daha önce bilinen hastalığı olmayan toplam 19 hasta alındı. Bu hastalardan enfeksiyon tanısı aldıkları anda neopterin düzeyi için kan örneği alındı, serum ayrılıp -80 °C’de dondurularak karanlık ortamda saklandı.

3.1.4 Sağlam Çocuk Kontrol Grubu

Sağlam çocuk kontrol grubu yaşları 6-18 yaş arasında değişen, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile enfeksiyon saptanmayan sağlıklı 21 sağlam çocuk ile oluşturuldu. Sağlam çocuk

kontrol grubu hastanemizin cerrahi bölümlerinde operasyonu planlanarak Pediatri Genel Polikliniği tarafından değerlendirilmesi için gönderildiği sırada preoperatif tetkikleri alınan olgulardan oluşturuldu. Bu sırada, neopterin düzeyi için de bir kez kan örneği alındı, serum ayrılıp -80 °C’de dondurularak karanlık ortamda saklandı.

3.2 Laboratuvar Tetkikleri

3.2.1 Mikrobiyolojik İncelemeler

3.2.1.1 Kültürler

Ateş sırasında periferik venden ve varsa kateter içinden eş zamanlı kan kültürleri Bact/ALERT ® PF (Biomérieux Inc. Durham, NC 27704) kan kültür sistemi ile çalışıldı. İlk 48 saat içinde pozitif üreme sinyali veren örnekler kanlı agar, EMB (Eosin Methylene Blue) agar ve çikolata agar besiyerlerine pasajlandı. Örnekler 24 saat 35-37 °C’de inkübe edildikten sonra üreyen koloniler açısından değerlendirildi. Nötropenik ateş kriterlerini karşılayan hastalardan kültür çubuğu ile alınan boğaz ve rektal sürüntü kültürü ile yaşa uygun yöntemlerle alınan idrar kültürü uygun besi yerlerine ekilerek değerlendirildi.

3.2.2 Hematolojik Tetkikler

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında çalışıldı. Tam kan sayımı etilendiamintetraasetikasit (EDTA) içeren tüpe alınan kanda Cell-dyn Sapphire (Abbot ®) cihazında, empedans/lazer optik yöntemiyle çalışıldı. Periferik yayma Cell-dyn SMS cihazıyla otomatik olarak yapıldı ve mutlak nötrofil sayısı (MNS: ANS) ile mutlak fagosit sayısı (MFS: AFS) hesaplandı. Mutlak fagosit sayımı duyarlılığı cihaz sayımı ile düşük olduğundan formül hesabı mikroskopla kesinleştirildi.

3.2.3 C-Reaktif Protein

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında, Beckman-Coulter Immage 800 cihazı ile nefelometrik yöntemle ölçüldü. Kitin normal CRP değeri < 6 mg/dl idi.

3.2.4 Viral Belirteçler

Hepatit belirteçleri, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı'nda Unicel DXI 800 (Beckman-Coulter) cihazı ile mikroELISA yöntemiyle çalışıldı. CMV IgG ve IgM düzeyleri VIDAS (Biomérieux Inc.) cihazı ile makroELISA yöntemiyle çalışıldı.

3.2.5 Neopterin

Çalışmamızda, neopterin düzeyleri kantitatif olarak kompetitif ticari bir ELISA kitiyle (DRG Diagnostics, Marburg, Germany) araştırıldı. Kullanılan kitin saptayabildiği en düşük neopterin konsantrasyonu 0,2 ng/ml; kitin test içi değişkenliği (*intraassay CV*) %5,2-9,5; testler arası değişkenliği (*interassay CV*) %5,6-8,1 idi. Yöntemin ilkesi, peroksidaz ile işaretli antijen ile örneklerdeki antijen arasında, tavşanda hazırlanmış antineopterin antikorların bağlanma bölgeleri için yarışma oluşmasına dayanmaktadır. Peroksidazla işaretli antijen-antikor kompleksleri mikrolept çukuruna fiks edilmiş olan anti-tavşan antikorları tarafından yakalanmakta ve oluşan kompleksler substrat eklenmesiyle renk değiştirilerek saptanmaktadır. Bu nedenle çukurlara bağlanan komplekslerin miktarı ve optik dansiteleri, örneklerdeki antijen konsantrasyonu ile ters orantılı

olmaktadır. Yöntem üretici firmanın önerileri doğrultusunda 96 çukurlu pleytler kullanılarak tanımlanan şekilde uygulandı:

- Pleytin ilk sekiz çukuruna sırasıyla 0, 0.5, 1.5, 3, 6, 12, 24, 100 ng/ml konsantrasyondaki standartlar; sonraki çukurlara pozitif ve negatif kontrol serumlar ve çalışılacak örneklerden 25'er µL eklendi.
- Tüm çukurlara 100'er µL enzim konjugat (peroksidazla konjuge neopterin) konuldu.
- Pleytin üzeri kapatılarak, oda sıcaklığında (20-25°C) 200 rpm horizontal orbital sallayıcıda 2 saat boyunca inkübe edildi.
- Inkübasyon sonunda çukurlar 200-300 µL yıkama tamponu ile (Tween 20+ Fosfat tampon solüsyonu) ile 3 kez yıkandı ve aspire edildi.
- Tüm çukurlara 100'er µL TMB (3,3',5,5' Tetrametilbenzidin) substrat çözeltisi eklendi, pleytin üzeri koyu renkli folyo ile kapatıldı ve oda ısısında (20-25°C) 30 dakika, dakikada 500 frekanslı orbital horizontal çalkalayıcıda inkübe edildi.
- Inkübasyondan sonra her çukura 100'er µL duraklatma solüsyonu (1M H₂SO₄) eklenerek reaksiyon durduruldu ve 10 dakika içinde referans dalga boyu 600-650 nm olmak üzere 450 nm'de spektrofotometrik olarak absorbens değerleri okutuldu.
- Değerlendirmede, standart absorbens değerleri kullanılarak, X eksenini logaritmik kalibrasyonda neopterin düzeyini, Y eksenini lineer kalibrasyonda optik dansite değerini gösteren bir grafik, bilgisayar program destekli (*Microsta Statistics Programme*) olarak çizdirildi.

Oluşan ters orantılı grafiğe göre neopterin konsantrasyonları niceliksel olarak belirlendi. Ölçülebilen en düşük değer 0,11 ng/ml olarak bulundu. Ticari kitin

normal aralık olarak verilen neopterin değerleri 0,3-3 ng/ml neopterin için normal aralık olarak kabul edildi.

3.3 Klinik Sendromların Belirlenmesi

Ateş etiyolojisi açısından ataklar ‘Klinik Sendrom’ adı altında üç gruba ayrıldı. Klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı bulunmayanlara ‘Odağı Bulunamamış Ateş’=OBA denildi. Mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı saptanamamış olan ancak klinik bulgularla tanı konulabilen ataklar ‘Klinik Tanılı Enfeksiyon’ olarak değerlendirildi. Mikrobiyolojik bir materyalde anlamlı miktarda üremesi olup klinik bulguları uremeyle açıklanabilen hastalar ‘Mikrobiyolojik Tanılı Enfeksiyon’ olarak değerlendirildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı *Shapiro Wilk testi* ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (25.-75) yüzdeler şeklinde nominal değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak gösterildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) şeklinde nominal değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak gösterildi. Bağımsız gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda *Student's t testi* ile bağımsız grup sayısının ikiden fazla olması halinde ise *Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)* ile test edildi. Bağımsız gruplar arasında ortanca değerleri yönünden farkın önemliliği ise bağımsız grup sayısı iki olduğunda *Mann Whitney U testi* ile bağımsız grup sayısının ikiden fazla olması

halinde ise *Kruskal Wallis testi* ile incelendi. *Tek Yönlü Varyans analizi* veya *Kruskal Wallis test* sonuçlarının önemli bulunması halinde anlamlı farka neden olan grup/grupları saptamak amacıyla sırasıyla; *post hoc Tukey* veya parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Gruplar içerisinde tekrarlayan ölçümler yönünden farkın önemliliği *Tekrarlı Ölçümlü Varyans Analizi* veya *Friedman testi* ile incelendi. *Friedman testi* sonucunun önemli bulunması halinde anlamlı farka neden olan izlem zamanını belirlemek amacıyla *Wilcoxon İşaret testi* kullanıldı. Nominal değişkenler *Pearson'un Ki-Kare* veya *Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık testi* ile incelendi. Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin önemliliği ise *Spearman'ın* korelasyon testi ile değerlendirildi. Sonuçlar, $p < 0.05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tekrarlayan ölçümler içerisinde gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda ve grup içi karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol altına alabilmek için *Bonferroni Düzeltmesi*'ne başvuruldu.

4. BULGULAR

4.1 Gruplara Ait Demografik Özellikler

‘Yeni tanı grubu’nda yeralan 25 hastanın %36’sı (n:9) kız; %64’ü (n:16) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Yirmi hastadan oluşan ALL alt grubunun %35’i (n:7) kız; %65’i (n:13) erkek idi. AML alt grubunda yer alan 5 hastanın ise, %40’ı (n:2) kız; %60’ı (n:3) erkek idi. Bu grubun yaş ortalaması $7,98 \pm 4,61$ (1-16 yaş) olarak saptandı. ‘Nötropenik ateş grubu’nda toplam 19 hastada görülen 30 atak değerlendirildi. Değerlendirilen hastaların %84’ü (n:16) erkek, %16’sı (n:3) kız idi. Bu grubun yaş ortalaması $10,66 \pm 4,38$ (3-18 yaş) olarak saptandı. ‘Enfeksiyon kontrol grubu’nda toplam 19 hasta değerlendirildi. Hastaların %53’ü (n:10) kız, %47’si (n:9) erkek idi. Bu grubun yaş ortalaması $6,78 \pm 3,98$ (1-18 yaş) olarak saptandı. ‘Sağlam çocuk grubu’nda toplam 21 hasta değerlendirildi. Hastaların %48’i (n:10) kız, %52’si (n:11) erkek idi. Bu grubun yaş ortalaması $14,52 \pm 3,34$ (6-18 yaş) olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Gruplara ait demografik özellikler

<i>Gruplar ve yaş aralıkları</i>	<i>Cinsiyet</i>		
<i>Yeni Tanı Grubu(1-16 yaş)</i>	Kız	Erkek	Toplam
ALL	7	13	20
AML	1	4	5
Toplam	8	17	25
<i>Nötropenik Ateş Grubu(3-18 yaş)</i>	Kız	Erkek	Toplam
ALL	2	12	14
AML	1	4	5
Toplam	3	16	19
<i>Enfeksiyon Kontrol Grubu (1-18 yaş)</i>	Kız	Erkek	Toplam
	10	9	19
<i>Sağlam Çocuk Kontrol Grubu (6-18 yaş)</i>	Kız	Erkek	Toplam
	10	11	21

4.2 Yeni Tanı Grubu Bulguları

Çalışmamızda, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na Ağustos 2005-Ağustos 2008 tarihleri arasında başvuran ve lösemi tanısı olarak indüksiyon tedavisi başlanan 25 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların 20'si (%80) ALL, 5'i (%20) AML tanısı aldı. Değerlendirilen hastaların 17'si erkek, 8'i kız idi. Hastaların ortalama yaşları $7,98 \pm 4,60$ (1-16 yaş) idi. Yeni tanı grubundaki hastaların %36'sı (n:9) kız, %64'ü (n:16) erkek idi. Tüm hastaların tanı aldıkları anda alınan; kan, boğaz, idrar, rektal sürüntü kültürü negatifti. Hastaların tümünde bakılan serolojik belirteçlerde; Toksoplazma IgG ve IgM, CMV IgG ve IgM, EBV IgM, Anti HbcIgM, Anti HCV, Anti HIV, VZV IgM,

VZV IgG, Kızamık IgG, Kızamık IgM negatif olarak geldi. Bazal neopterin değerlerinin, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarla değişebileceği düşünüldüğünden, bu etken ortadan kaldırılmış oldu.

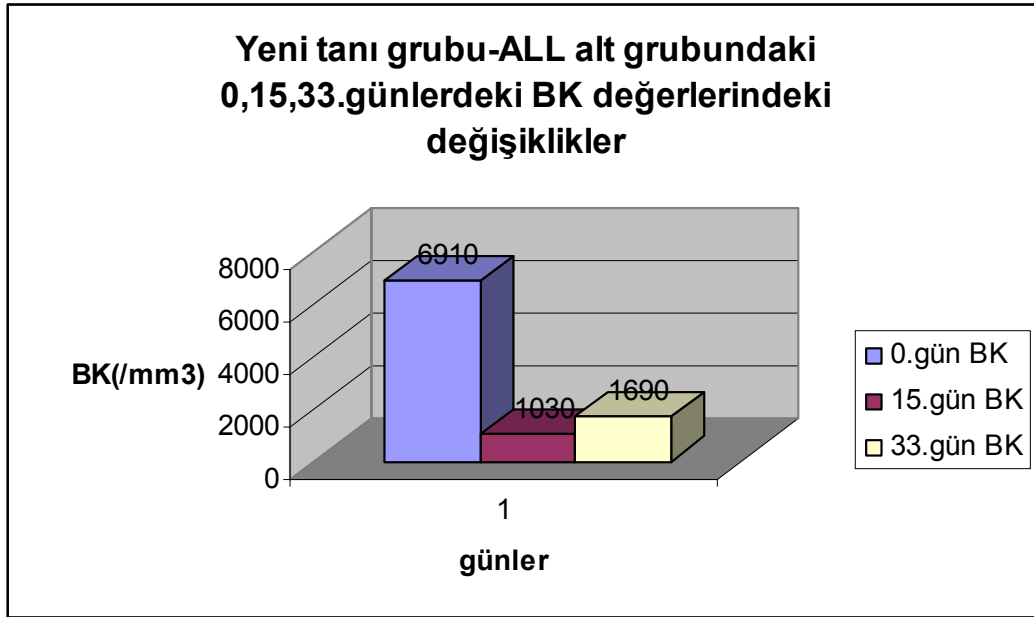
Hastaların tedavi yanıtını belirlemek amacıyla, kullanılan kemoterapi protokollerinin öngördüğü biçimde, ALL'li hastalar tedavinin 15. ve 33. gününde; AML'li hastalar ise yalnızca 15. günde kan sayımı ve kemik iliği aspirasyonu ile değerlendirildi. Tanı anında tüm hastaların kemik iliği M3 (%100) (n: 25) olarak değerlendirilirken; 15. günde %96 hastada (n:24) M1; %4 hastada (n:1) ise M2 olarak değerlendirildi. 33. gün kemik iliği aspirasyonu yapılan 19 ALL hastasının 18'inde (%72) kemik iliği M1 olarak; 1'inde (%4) M2 olarak değerlendirildi. Tedavinin 33. gününden önce lösemiye eşlik eden tedaviye dirençli otoimmün hemolitik anemi nedeniyle kaybedilen bir ALL hastasının 33.gün yanıtı değerlendirilemedi. Serolojik belirteçler; tedavinin 15. ve 33. günlerinde, klinik olarak viral enfeksiyon düşünülen durumlarda yineleni. Kùltürler ise enfeksiyon bulgusu olmasa bile haftalık olarak yineleni.

Tedavinin 15. gününde %84 hastada (n:21) serolojik belirteçler bakılmadı. %12 hastada (n:3) karaciğer fonksiyon testi yüksekliği nedeniyle bakılan viral belirteçler negatif geldi. Bir hastada tedavinin 15. gününde dışkı mikroskopisinde rotavirüs saptanarak viral enfeksiyon düşünöldü. Tedavinin 33. gününde, %96 hastada (n:24) hiçbir kùltürde üreme yokken; %4 hastada (n:1) kan kùltüründe *Acinetobacter* üremesi saptandı. Bu sırada hastanın kliniği üremeye uyumlu olmayıp, antibiyotik başlanmadan yinelenen kan kùltürleri üç kez negatif geldi. Tedavinin 33. gününde, %64 hastada (n:16) viral ve fungal belirteçler bakılmadı. Bakılan %12 hastada (n:3) ise negatif olarak değerlendirildi.

4.2.1 Yeni Tanı Grubu-ALL Alt Grubunun Değerlendirilmesi

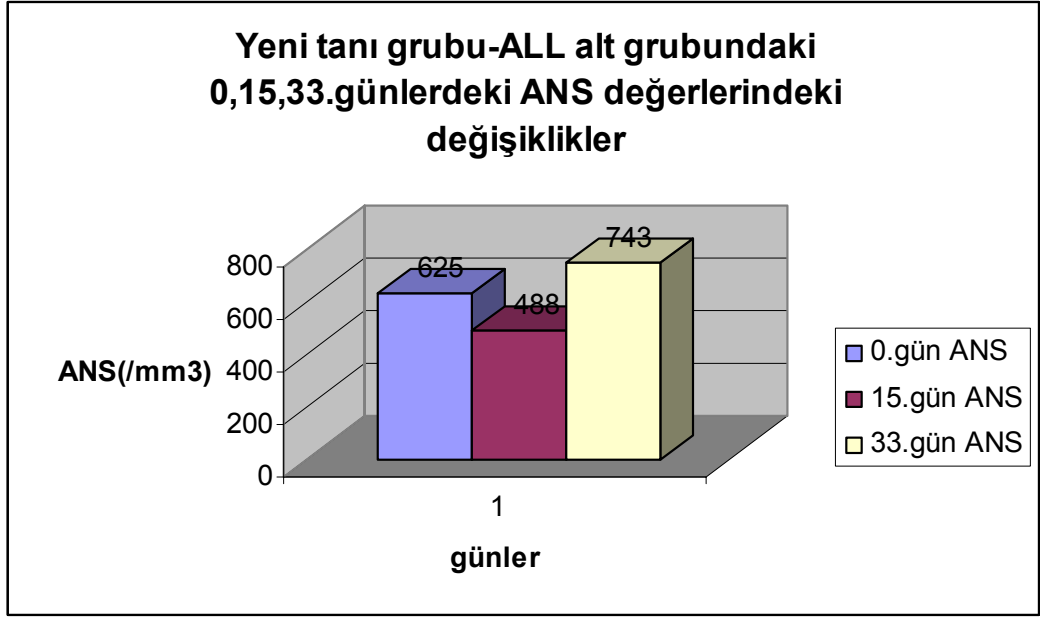
ALL alt grubunda (n:19) ortalanca hemoglobin değeri 0. günde $8,89 \pm 2,31$ gr/dl iken; 15. günde $9,11 \pm 1,12$ gr/dl; 33. günde $9,40 \pm 1,12$ gr/dl bulundu. Bu grupta, indüksiyon tedavisinin 0, 15, 33. günlerindeki hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

ALL alt grubunda, beyaz küre (BK) değerlerinin 0, 15, 33. günlerdeki değişimleri değerlendirildi. Ortanca beyaz küre değerlerinde indüksiyon tedavisi ile 0. günden 33. güne doğru anlamlı düşüş saptandı ($p < 0,05$). Aynı analiz ANS ve AFS değerleri için yapıldığında zamanla bu değerlerdeki değişimlerde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Grafik 1-3).



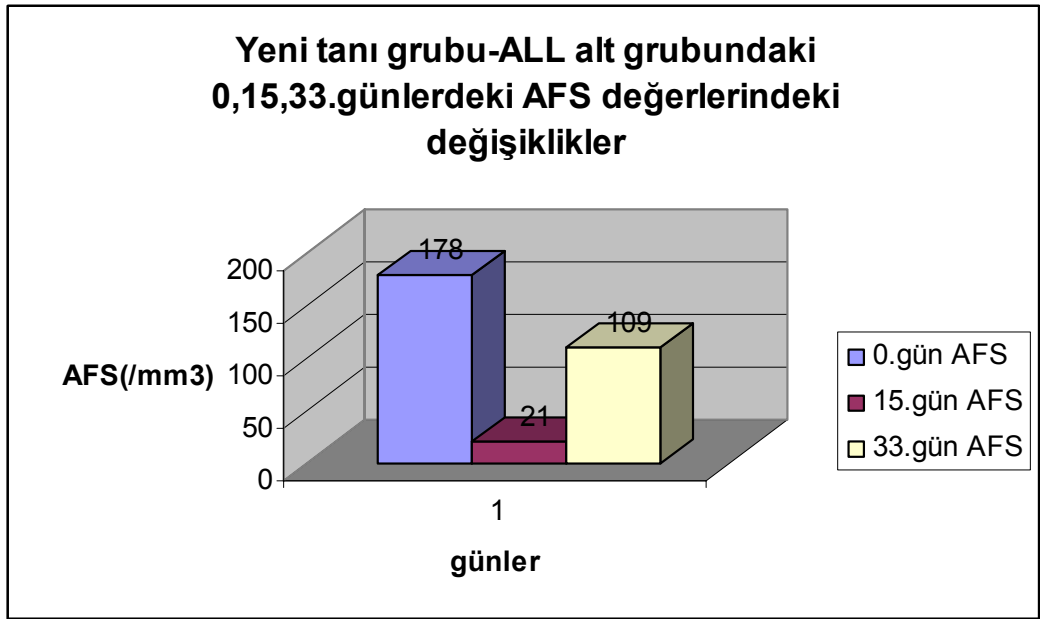
Grafik 1. Yeni tanı grubu-ALL alt grubunda 0, 15, 33. günlerdeki BK değerlerindeki değişiklikler

*BK: Beyaz küre



Grafik 2. Yeni tanı grubu-ALL alt grubunda 0, 15, 33. günlerdeki ANS değerlerindeki değişiklikler

* ANS: Absolü nötrofil sayısı



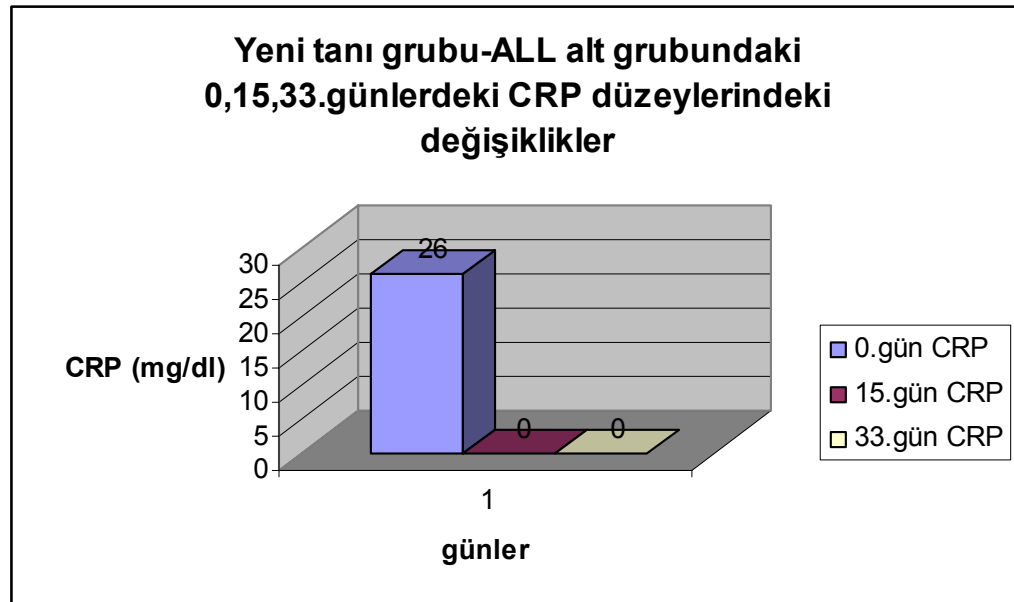
Grafik 3. Yeni tanı grubu-ALL alt grubunda 0, 15, 33. günlerdeki AFS düzeylerindeki değişimler

*AFS:Absolü fagosit sayısı

ALL alt grubunda; CRP değerlerinin 0, 15, 33. günlerdeki değişimleri karşılaştırıldığında indüksiyon tedavisinin 0. günden 33. gününe dek CRP değerlerinde anlamlı düşüş saptandı ($p<0,05$).

İndüksiyon tedavisi sırasında ALL alt grubunda 0, 15, 33. günlerdeki beyaz küre ve CRP değerlerindeki değişimler değerlendirildiğinde;

- 15. gün BK değerlerinde 0. Gün BK değerlerine göre anlamlı düşüş olduğu ($p<0,05$),
- 33. gün BK değerlerinde 0. gün BK değerlerine göre anlamlı düşüş olduğu ($p<0,05$),
- 15. gün BK değerleri ile 33. gün BK değerleri arasında anlamlı fark olmadığı bulundu ($p>0,05$).
- 0. gün CRP-15. gün CRP ve 15. gün CRP-33. gün CRP değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$); 0. gün ve 33. gün CRP değerleri arasındaki fark anlamlı idi ($p<0,05$) (Grafik 4)



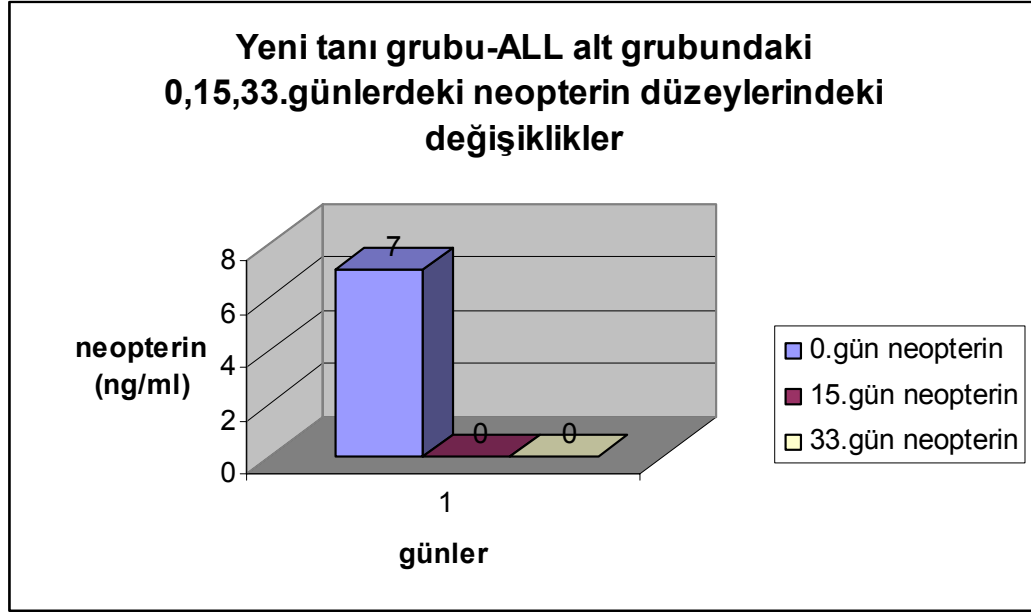
Grafik 4. Yeni tanı grubu-ALL alt grubunda 0, 15, 33. günlerdeki CRP düzeylerindeki değişimler

*CRP: C-reaktif protein

Buna göre, Yeni tanı grubu-ALL alt grubunda; BK değerlerindeki düşüş 15. günde olurken, CRP değerlerindeki asıl düşüş 33. günde gerçekleşti (Tablo 17). 0, 15, 33. günlerde zamanla kemik iliği blast yüzdelерinde anlamlı düşüş saptanırken, neopterin düzeylerinde de aynı düşüşün olduğu ve bu düşüşün kemik iliği blast oranındaki azalma ile korele olduğu saptandı (Grafik 5-6).



Grafik 5. Yeni tanı grubu-ALL alt grubunda 0, 15, 33. günlerdeki kemik iliği blast yüzdelерindeki değişimler



Grafik 6. Yeni tanı grubu-ALL alt grubunda 0, 15, 33. günlerdeki neopterin düzeylerindeki değişimler

Tablo 17. Yeni Tanı Grubu–ALL alt grubunda tanı anından itibaren indüksiyon tedavisinin 0, 15, 33. günlerindeki laboratuvar ve kemik iliği bulgularındaki değişimler

<i>Gösterge</i>	<i>n</i>	<i>Ortanca</i>	<i>25p</i>	<i>75p</i>	<i>p³</i>
BK */(/mm³)					
Günler 0	19	6910	2700	19200	
15	19	1030	840	3320	<0,001
33	19	1690	981	3840	
ANS** (/mm³)					
Günler 0	19	625	252	2324	
15	19	488	104	976	>0,05
33	19	743	117	1911	
AFS*** (/mm³)					
Günler 0	19	178	0	768	
15	19	21	0	118	>0,05
33	19	109	0	272	
CRP¹ (mg/dl)					
Günler 0	19	26	0	48	
15	19	0	0	12	<0,05
33	19	0	0	0	
K.i².blast %					
Günler 0	19	100	90	100	
15	19	1	1	3	<0,001
33	19	1	0	2	
Neopterin(ng/ml)					
Günler 0	19	7,49	3,29	10,03	
15	19	0,55	0,1	3,15	<0,001
33	19	0,1	0,1	0,1	

* Beyaz Küre

** Mutlak Nötrofil Sayısı

***Mutlak Fagosit Sayısı

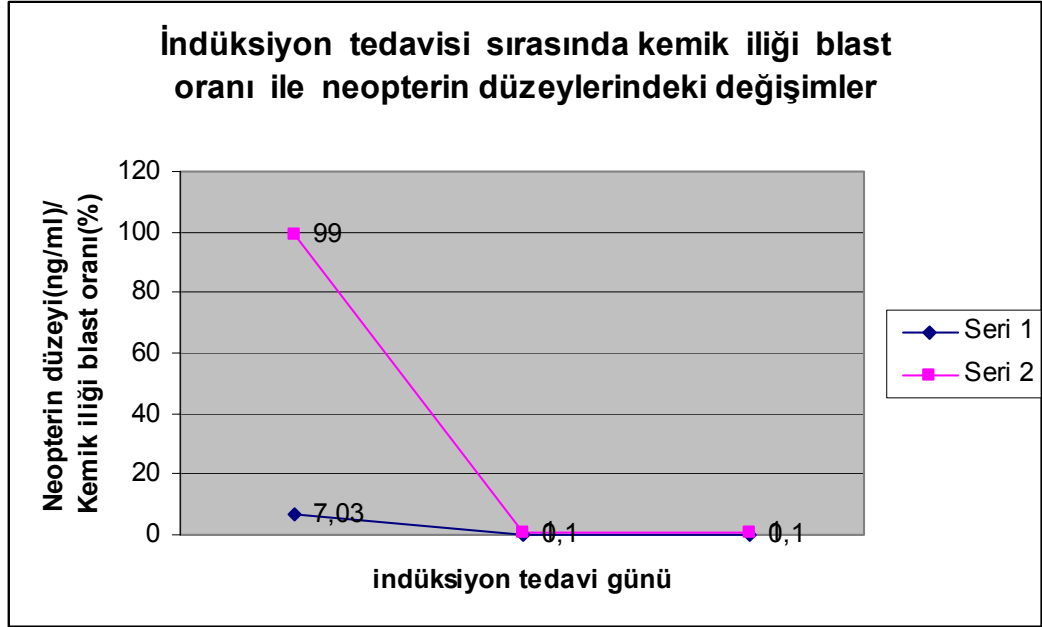
¹ C-reaktif protein

² Kemik iliği

³ p değerleri parametrelerin, 0-15. günler, 15-33. günler ve

0-15. günlerdeki değerlerinin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.

Yeni Tanı Grubu-ALL alt grubundaki hastaların indüksiyon tedavisi sırasında neopterin düzeylerinde kemik iliği blast oranlarındaki düşüşle ilişki gösterecek şekilde azalma saptandı (Grafik 7).



Grafik 7. Yeni tanı grubu-ALL alt grubunda tanı anından itibaren indüksiyon tedavisinin 0, 15, 33. günlerindeki kemik iliği blast oranları ve neopterin düzeylerindeki değişimler

- Seri 1; 0, 15, 33. günlerdeki neopterin düzeylerini
- Seri 2; 0, 15, 33. günlerdeki kemik iliği blast oranlarını göstermektedir.

4.2.2 Yeni Tanı Grubu-AML Alt Grubunun Değerlendirilmesi

Yeni tanı grubu-AML alt grubunda, ortalama Hb düzeyi 0. gün $8,38 \pm 2,08$ gr/dl, 15. gün $7,53 \pm 1,12$ gr/dl idi. 0. gün ve 15. gün Hb düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). AML alt grubunda 0. gün ve 15. gündeki BK, ANS, AFS, CRP, neopterin düzeyleri bakımından anlamlı fark bulundu (Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,025$ anlamlı kabul edildi) (Tablo 18)(Grafik 8-13).

Tablo 18. Yeni Tanı Grubu–AML alt grubunda tanı anından itibaren indüksiyon tedavisinin 0, 15, 33. günlerindeki laboratuvar ve kemik iliği bulgularındaki değişimler

<i>Gösterge</i>	<i>n</i>	<i>ortanca</i>	<i>25p</i>	<i>75p</i>	<i>p³</i>
<i>BK* (/mm³)</i>					
<i>Günler 0</i>	5	13800	7710	26500	<0,05
<i>15</i>	5	499	328,50	520,50	
<i>ANS** (/mm³)</i>					
<i>Günler 0</i>	5	1404	698,50	3122	<0,05
<i>15</i>	5	17	2,50	39	
<i>AFS*** (/mm³)</i>					
<i>Günler 0</i>	5	0	0	3123	>0,05
<i>15</i>	5	8	1,5	20	
<i>CRP¹ (mg/dl)</i>					
<i>Günler 0</i>	5	6	0	107,5	>0,05
<i>15</i>	5	48	6	83,5	
<i>K.i.²blast %</i>					
<i>Günler 0</i>	5	47	32	95	<0,05
<i>15</i>	5	1	0	1,5	
<i>Neopterin (ng/ml)</i>					
<i>Günler 0</i>	5	3,13	1,55	7,67	>0,05
<i>15</i>	5	0,1	0,1	2,57	

* Beyaz Küre

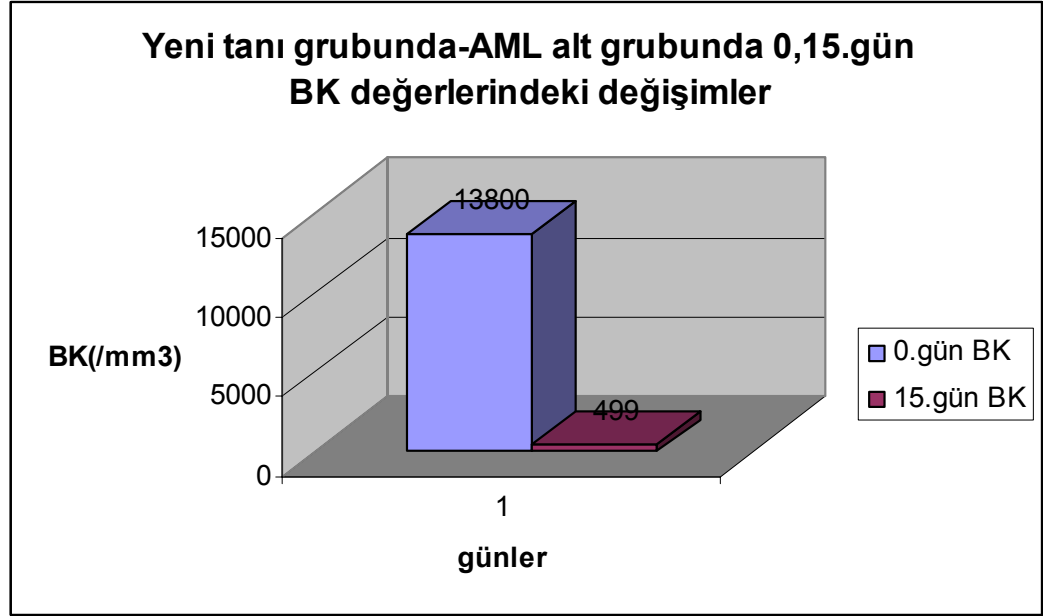
** Mutlak Nötrofil Sayısı

***Mutlak Fagosit Sayısı

¹ C-reaktif protein

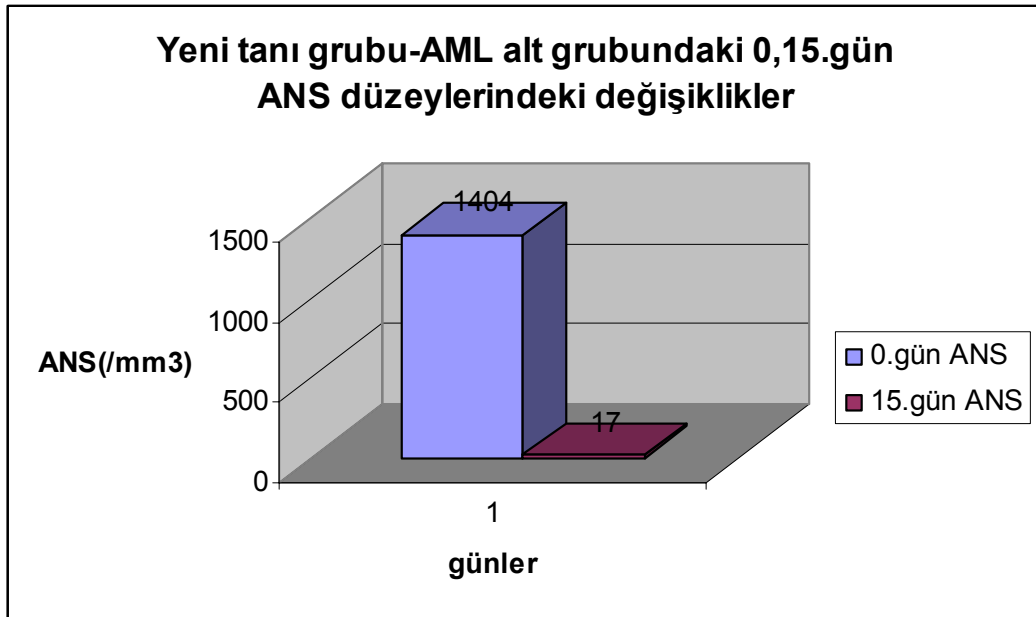
²Kemik iliği

³ p değerleri parametrelerin, 0-15. günler, 15-33. günler ve 0-15. günlerdeki değerlerinin karşılaştırılması ile elde edilmiştir.



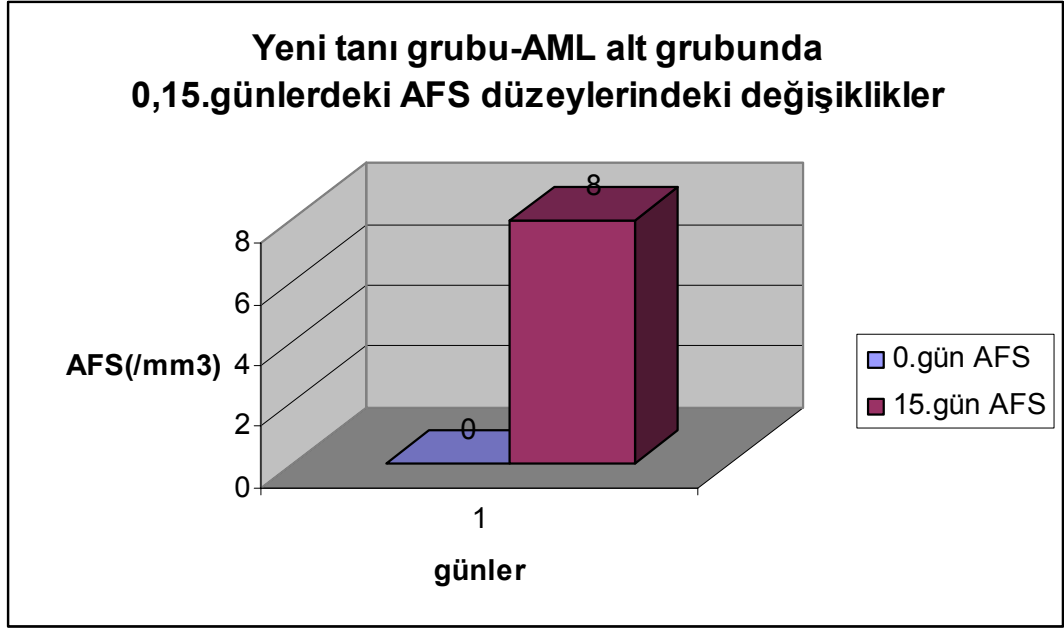
Grafik 8. Yeni tanı grubundaki (AML alt grubunda) 0, 15. günlerdeki BK düzeylerindeki değişimler

* BK: Beyaz küre



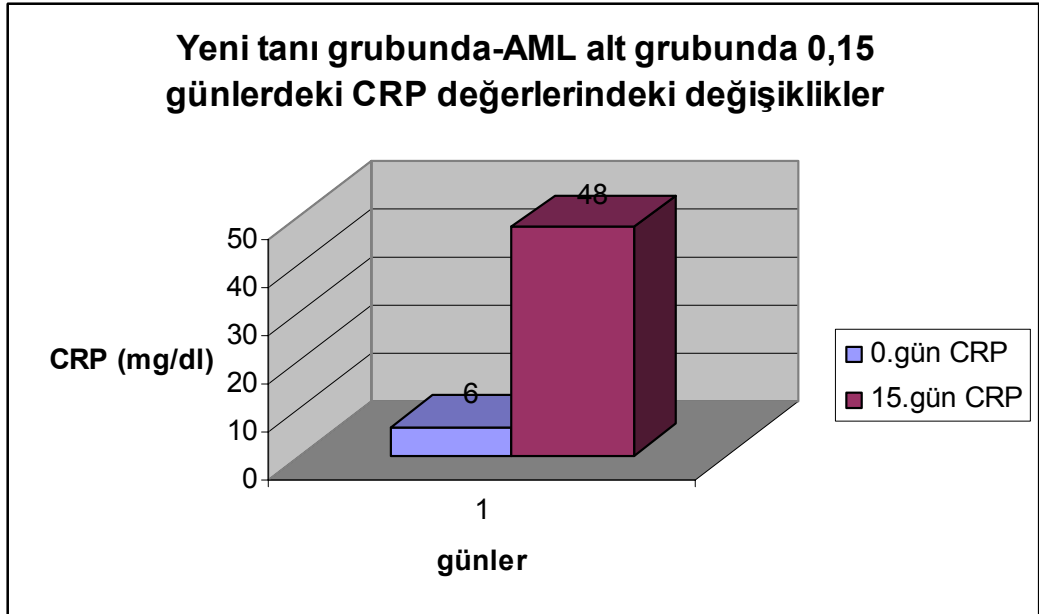
Grafik 9. Yeni tanı grubundaki (AML alt grubunda) 0, 15. günlerdeki ANS düzeylerindeki değişimler

* ANS: Absolü nötrofil sayısı



Grafik 10. Yeni tanı grubundaki (AML alt grubunda) 0, 15. günlerdeki AFS düzeylerindeki değişimler

*AFS: Absolü fagosit sayısı

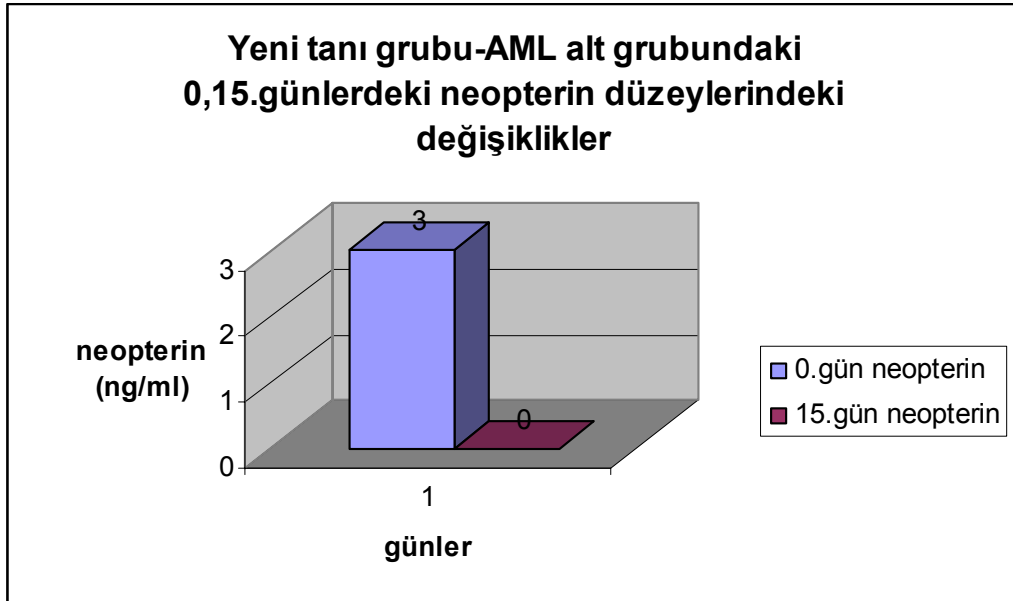


Grafik 11. Yeni tanı grubundaki (AML alt grubunda) 0, 15. günlerdeki CRP düzeylerindeki değişimler

*CRP: C-reaktif protein



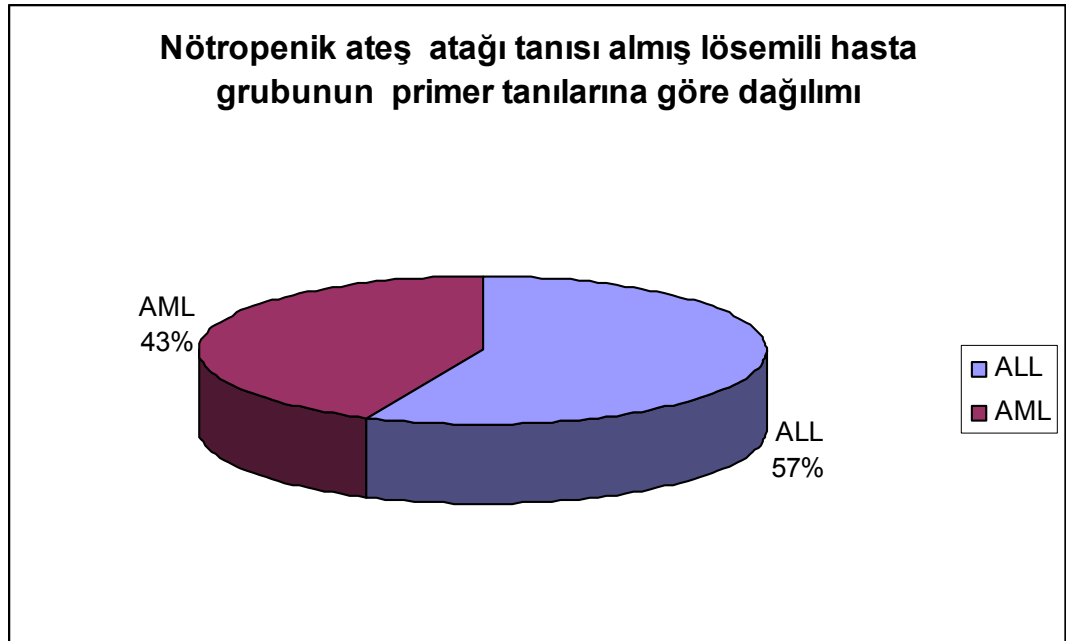
Grafik 12. Yeni tanı grubundaki (AML alt grubunda) 0, 15. günlerdeki kemik iliği blast oranlarındaki değişimler



Grafik 13. Yeni tanı grubundaki (AML alt grubunda) 0, 15. günlerdeki neopterin değerlerindeki değişimler

4.3 Nötropenik Ateş Grubu Bulguları

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda izlenen ve Ağustos 2005-Ağustos 2008 tarihleri arasında lösemi tedavisi alan 19 hastadaki 30 nötropenik ateş atağı değerlendirmeye alındı. Nötropenik ateş ataklarının %16,7'si (n:5) kızlarda, %83,3'ü (n:25) erkeklerde görüldü. Değerlendirilen hastaların 16'sı erkek, 3'ü kız idi. 12 hastada birer, 4 hastada ikişer, 2 hastada üçer, bir hastada dört nötropenik ateş atağı gözlemlendi. Atağa giren hastaların 5'i kız, 14'ü erkekti. Nötropenik ateş atağı sırasında hastaların 4'ü AML, 15'i ALL tanısıyla izlenmekteydi. 30 ataktan %56,7'si (n:17) ALL hastalarında; %43,3'ü (n:13) AML hastalarında görüldü (Grafik 14). Hastaların ortalama yaşları $10,66 \pm 4,38$ (3-18 yaş) idi. Hastaların %80'i (n:24) CR1 remisyon durumunda iken; %20'si (n:6) CR2 remisyon durumundaydı.



Grafik 14. Nötropenik Ateş Atağı Tanısı Almış Lösemili Hasta Grubunun Primer Tanılarına Göre Dağılımı

4.3.1 Nötropenik Ateş Grubunun Değerlendirilmesi

4.3.1.1 Ateş

Nötropenik ateş atağı sırasında ortalama ateş $39,2\pm0,63^{\circ}\text{C}$ olarak bulundu. Değerlendirilen 30 nötropenik ateş atağında ortanca ateşli gün sayısı 5 gün (2-19 gün) olarak saptandı. Ateşin, atakların %70'inde (n:21) 4. günden sonra, %20'sinde 48-72. saatler arasında; % 10'unda ise 72-96. saatler arasında düştüğü gözlemlendi. İndüksiyon tedavisi alanların %70'inde (n:14) ve reindüksiyon tedavisi alanların %100'ünde (n:3); konsolidasyon tedavisi alanların %57'sinde (n:4) ateşin 96 saatten uzun sürdüğü görüldü. Ateşin düşme süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tedavi durumuna göre ataklar sırasında görülen en yüksek ateş derecesi karşılaştırıldı. İndüksiyon tedavisi altında gerçekleşen ataklarda ortalama maksimum ateş $39,04\pm0,68^{\circ}\text{C}$; konsolidasyon tedavisi altında gerçekleşen ataklarda ortalama maksimum ateş $38,92\pm0,24^{\circ}\text{C}$; reindüksiyon tedavisi altında gerçekleşen ataklarda ortalama en yüksek ateş $39,13\pm0,30^{\circ}\text{C}$ bulundu. Gruplar arasında en yüksek ateş derecesi bakımından fark bulunmadı ($p>0,05$).

4.3.1.2 Atak Öncesi Uygulanan Kemoterapi Protokolleri ve Tedavi Durumuna Göre Nötropenik Ateş Ataklarının Dağılımı

Nötropenik ateş ataklarının %66,7'si (n:20) indüksiyon, %23,3'ü (n:7) konsolidasyon, %10'u (n:3) reindüksiyon tedavisi altında iken görüldü. Son alınan kemoterapinin ilk gününden nötropenik ateşin başlangıç gününe dek olan sürenin ortanca değeri 17 gün (4-62 gün) olarak bulundu. Hastaların nötropenik ateş atağı öncesinde aldıkları kemoterapi protokolleri değerlendirildiğinde; nötropenik ateş ataklarının %33'ünün (n:10) AML hastalarının indüksiyon tedavisinde yeralan

ADE protokolü sonrasında; %23,3'ünün (n:7) ALL hastalarının indüksiyon tedavisini oluşturan Protokol I tedavisi alırken görüldüğü saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. Atak öncesi uygulanan kemoterapi protokolleri ve tedavi durumuna göre nötropenik ateş ataklarının dağılımı

<i>Tedavi Durumu</i>	<i>N (Atak sayısı)</i>	<i>%</i>
İndüksiyon	18	60
*Protokol I	7	23,4
*ADE	10	33,3
* Flag-Ida*	1	3,3
Konsolidasyon	9	30
*Protokol M	1	3,3
*Mid-AC	2	6,7
*HR-1	2	6,7
*HR-3	4	13,3
Reindüksiyon	3	10,0
*Protokol II	3	10,0
Toplam	30	100

* FLAG-Ida kemoterapi protokolü 5 gün süreyle 30 mg/m² Fludarabin iv. ve 2 gr/m² ARA-C iv. ile tedavinin ilk üç günü 10 mg/m² İdarubisin iv. içermektedir. Kemoterapi bitiminden 24 saat sonra G-CSF 5 mg/kg subkutan başlanır ve nötrofil düzeyleri normale gelene dek sürdürülür.

4.3.1.3 Nötropeni Süresi ve Derinliği

Hastaların ortalama nötropeni süresi $14,33 \pm 6,41$ gün, ortanca nötropeni süresi 15 gün (4-24 gün) olarak bulundu. Ortanca ANS değeri $9,5/\text{mm}^3$ ($0-1000/\text{mm}^3$) olarak bulundu. 30 nötropenik ateş atağının %80'inde (n:24) nötropeni süresi 7 günden uzun, %20'sinde (n:6) 7 günden kısa saptandı. Atakların %63,3'ünde (n:19) G-CSF kullanılırken; %36,7'sinde (n:11) kullanılmadığı gözlemlendi. Ataklar sırasında hastaların tedavi durumları G-CSF kullanımlarına göre karşılaştırıldığında, indüksiyon, konsolidasyon ve reindüksiyon grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Nötropeni süresinin indüksiyon tedavisi alanlarda ortalama $15,45 \pm 6,14$ gün (ortanca: 16 gün; minimum:4-maksimum:24 gün), konsolidasyon tedavisi alanlarda ortalama $12,42 \pm 6,39$ gün (ortanca: 10 gün; minimum: 5-maksimum: 22 gün), reindüksiyon tedavisi alanlarda ortalama $11,33 \pm 8,73$ gün (ortanca: 9 gün; minimum: 4 gün-maksimum: 24 gün) olduğu belirlendi. Bu gruplar arasında nötropeni süresi bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Nötropeni derinliği indüksiyon, konsolidasyon, reindüksiyon grubu arasında karşılaştırıldığında, gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

4.3.2 Nötropenik Ateş Grubunda Klinik Sendromların Özellikleri

Atakların %26,7'sinde (n:8) ateş odağı gösterilemezken; %73,3'ünde (n:22) enfeksiyon klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlandı (Tablo 20).

Tablo 20. Nötropenik ateş ataklarının klinik sendromlara göre dağılımı

<i>Klinik Sendrom</i>	<i>n (atak sayısı)</i>	<i>%</i>
Klinik tanıli enfeksiyon	15	50
Odağı bulunamamış ateş (OBA)	8	26,7
Mikrobiyolojik tanıli enfeksiyon	7	23,3
Toplam	30	100

Atakların bir kısmında hem klinik tanı kriteri oluşturacak enfeksiyon, hem de kültür üremesi bulundu. Bu ataklar üreme veya klinik semptomların baskınlığı ile gruplandırıldı (Tablo 21).

Tablo 21. Nötropenik ateş atağındaki klinik tanıli enfeksiyonlar*

<i>Klinik tanıli enfeksiyon</i>	<i>n (atak sayısı)</i>	<i>%</i>
İshal	7	23,3
Herpetik lezyon	6	20
Anal abse	4	13,3
Pnömoni	3	10
İdrar yolu enfeksiyonu	2	6,7
Kateter enfeksiyonu	2	6,7
Zona zoster	1	3,3
Sellülit	1	3,3

* Nötropenik ateş ataklarının bazılarında aynı anda birden fazla klinik tanıli enfeksiyon görülmüş, her bir klinik tanıli enfeksiyon için % belirtilmiştir.

Nötropenik ateş ataklarının %70'inde hastalarda oral mukozit vardı. Mukozit varlığı ateş odağı olarak kabul edilmedi. Nötropenik ateş atağı sırasında %84,2'sinde hastada Hickmann-Broviac tipi kateter vardı (n:16). Yalnızca üç hastanın ateş atağı sırasında kateteri yoktu. Bir hastada kateter, kateter enfeksiyonu nedeniyle çıkartılmıştı. İki hastada ise tanı yeni konulmuş olduğu için henüz kateter takılmamıştı. Atakların %63,3'ünde (n:19) üreme olmazken, %36,7'sinde (n:11) üreme saptandı (Tablo 22).

Tablo 22. Mikrobiyolojik tanıli enfeksiyonlarda saptanan üremeler

<i>Mikrobiyolojik materyalde üreme</i>	<i>n (atak sayısı)</i>	<i>%</i>
A. Üreme (+)	11	36,7
Kan kültürü		
• Staf. koagülaz negatif	4	13,3
• α hemolitik streptokok	1	3,3
• E. Coli	2	6,7
İdrar kültürü		
• E. coli	2	6,7
Rektal sürüntü kültürü		
• VRE*	2	6,7
B. Üreme (-)	19	63,3
TOPLAM	30	100

* Vankomisin rezistan enterokok

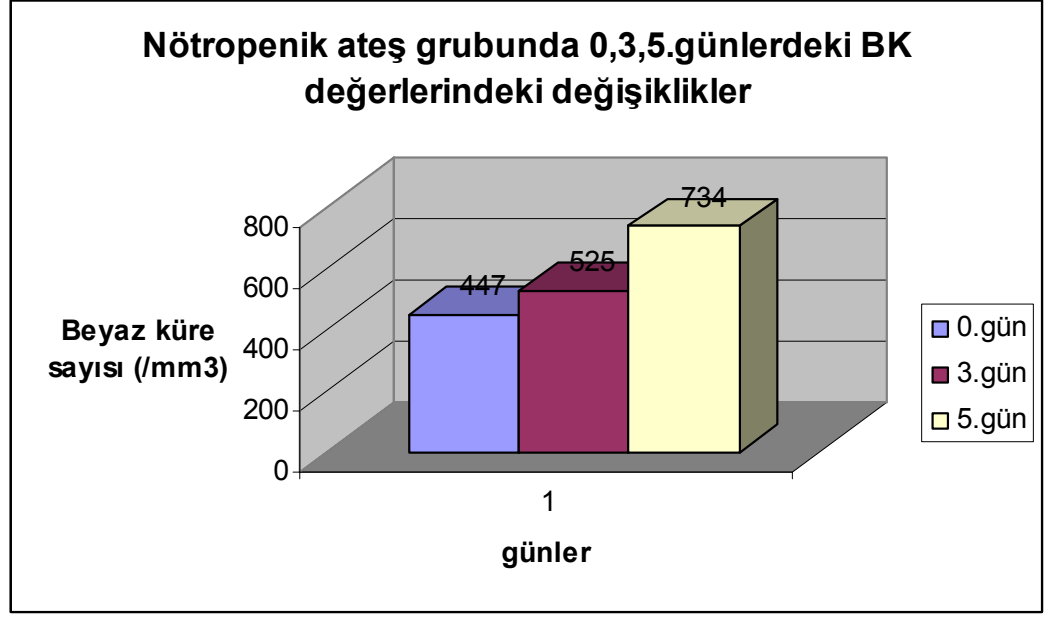
Üreme (+) grup %36,7 (n:11) iken, klinik sendromlar içinde ‘Mikrobiyolojik Tanılı Enfeksiyon’ olarak tanımlanan grup oranı %23,3 idi. Oranlardaki bu uyumsuzluk; bazı ataklarda aynı anda çeşitli mikrobiyolojik örneklerde üreme bulunmasına karşın, klinik tanılı enfeksiyonun ateş odağını açıklama bakımından daha belirgin olması ve bunların ‘Klinik Tanılı Enfeksiyon’ olarak sınıflandırılmasıydı. Örneğin 12 yaşındaki bir ALL olgusunda görülen nötropenik ateş atağı sırasında aynı anda anal abse ve ağız kenarında herpetik lezyon vardı. Olgunun idrar kültüründe 40.000 koloni/ml E.coli üremesi oldu. Nötropenik ateş atağının üçüncü gününde hastanın takipne ve hipotansiyonun olması, kan gazında PO₂ düşüklüğü olması ve akciğer grafisinin normal olması, Trimetoprim sulfometaksazol eklenmesiyle klinik düzelme görülmesi nedeniyle *P. carinii* pnömonisi tanısı aldı. Sözü edilen atak ‘Klinik Tanılı Enfeksiyon’ kabul edildi. Atakların %20’sinde (n:6) enfeksiyon bulgularına hipotansiyon eşlik etti.

4.3.3 Nötropenik Ateş Atakları Sırasındaki Laboratuvar Bulgularında

Atağın 0, 3, 5. Günlerindeki Değişimler

Nötropenik ateş atağı sırasında laboratuvar bulguları atağın başlangıcından itibaren 0, 3, 5. günlerde değerlendirildi.

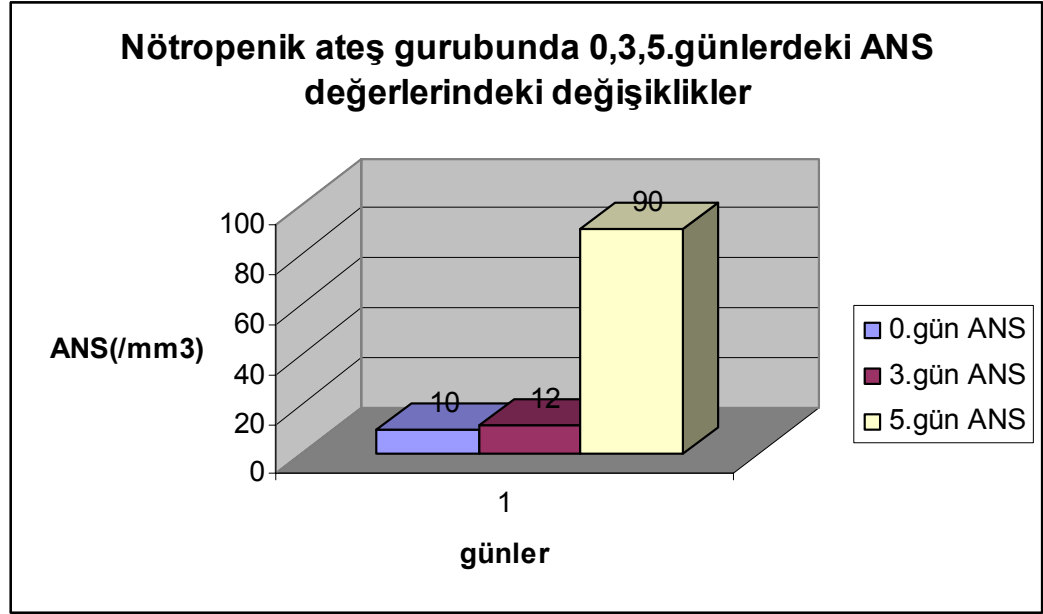
- Hemoglobin ortanca değeri 0. günde 8,36 gr/dl (6,35-11,7 gr/dl); 3. günde 8,00 gr/dl (5,42-7,8 gr/dl); 5. günde 8,45 gr/dl (4,84-11,8 gr/dl) olarak bulundu. 0, 3, 5. günlerdeki Hb değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Beyaz Küre ortanca değeri 0. gün 447/mm³ (20-6630/mm³); 3. gün 525/mm³ (20-8950/mm³); 5. gün 734/mm³ (9,4-14200/mm³) bulundu. BK değerlerinde 0, 3, 5. günlerdeki değişimlerde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)(Grafik 15).



Grafik 15. Nötropenik ateş grubunda 0, 3, 5. günlerdeki BK değerlerindeki değişimler

* BK: Beyaz küre

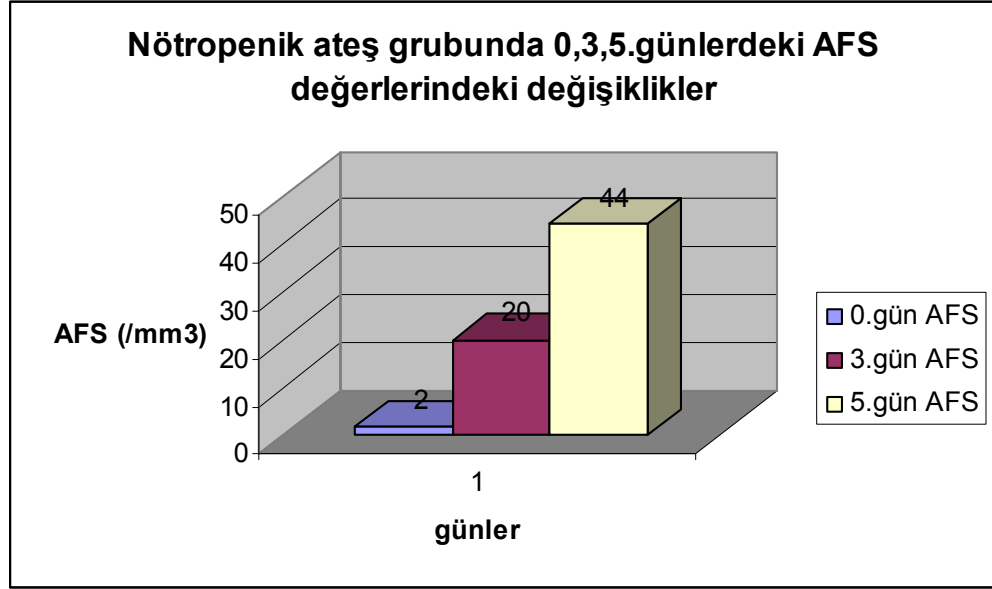
- Mutlak Nötrofil Sayısı (ANS) ortanca değeri 0. gün 9,5/mm³ (0-1000/mm³); 3. gün 12/mm³(0-7780/mm³); 5. gün 90/mm³ (0-11360/mm³) olarak saptandı. ANS değerlerinde 0. günden 5. güne doğru anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0,05$). ANS değerlerindeki belirgin değişimin 3. gün ile 5. gün arasında gerçekleştiği bulundu (Grafik 16).



Grafik 16. Nötropenik ateş grubunda 0, 3, 5. günlerdeki ANS değerlerindeki değişimler

*ANS: Absolü nötrofil sayısı

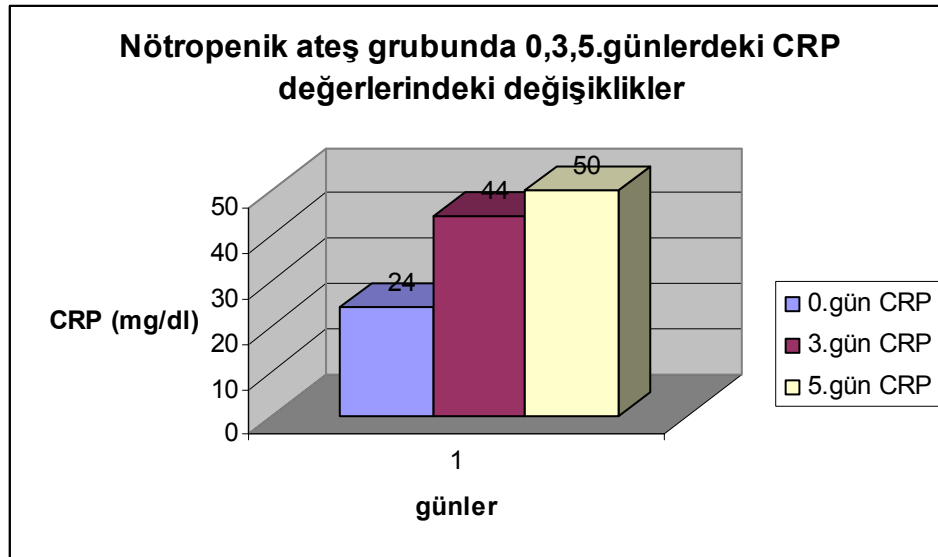
- Mutlak Fagosit Sayısı (AFS) ortanca değeri 0. gün 2/mm³ (0-900/mm³); 3. gün 20/mm³ (0-716/mm³); 5. gün 44/mm³ (0-1420 /mm³) olarak saptandı. AFS değerlerinde 0. günden 5. güne doğru anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0,05$). 0. gün AFS değerleri ile 3. gün AFS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadığı ($p>0,05$); 3. gün AFS-5. gün AFS değerleri ile 0. gün AFS-5. gün AFS değerleri arasında anlamlı farklılık bulunduğu saptandı ($p>0,05$). Bu durumda AFS değerlerindeki asıl artışın 3-5. günler arasında gerçekleştiği düşünüldü (Grafik 17).



Grafik 17. Nötropenik ateş grubunda 0, 3, 5. günlerdeki AFS değerlerindeki değişimler

*AFS: Absolü fagosit sayısı

- CRP ortanca değeri 0. gün 24 mg/dl (0-183 mg/dl); 3. gün 44mg/dl (6-218 mg/dl); 5. gün 50,5 mg/dl (0-378 mg/dl) olarak bulundu. 0, 3, 5. günlerdeki ortanca CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)(Grafik 18).



Grafik 18. Nötropenik ateş grubunda 0, 3, 5. günlerdeki CRP değerlerindeki değişimler

* CRP: C-reaktif protein

- Neopterin ortanca değeri 0. gün 0,56 ng/dl (0,1-21,89 ng/dl); 3. gün 0,66 ng/dl (0,1-15,19 ng/dl); 5. günde 0,1 ng/dl (0,1-14,47 ng/dl) olarak bulundu. 0, 3, 5. günlerdeki ortanca neopterin değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

4.3.4 Klinik Sendromların Maksimum Ateş Derecesi, Nötropeni Süresi, Transfüzyon Gereksinimi, Ateş Düşme Süresi ve G-CSF Kullanımı Bakımından Karşılaştırılması

Nötropenik ateş atağı sırasında atakların gruplandığı klinik sendromlar (Klinik Tanılı Enfeksiyon, Mikrobiyolojik Tanılı Enfeksiyon ve Odağı Bulunamayan Ateş–OBA); maksimum ateş derecesi, nötropeni süresi, transfüzyon gereksinimi, ateşin düşme süresi ve G-CSF kullanımı bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Klinik sendromların maksimum ateş derecesi, nötropeni süresi, transfüzyon gereksinimi, ateşin düşme süresi ve G-CSF kullanımı bakımından karşılaştırılması

<i>Değişken</i>	<i>OBA* (n:8)</i>		<i>KTE** (n:15)</i>		<i>MTE*** (n:7)</i>		<i>p</i>
	<i>Ort. ± SD</i>		<i>Ort. ± SD</i>		<i>Ort. ± SD</i>		
Ateş ¹ (°C)	39,10± 0,62		38,96±0,16		39,07±0,74		>0,05
Nötropenik gün ²	13,12±5,96		15,00±6,59		14,28±7,27		>0,05
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Transfüzyon							
• var	7	87,5	12	80	7	100	>0,05
• yok	1	12,5	3	20	0	0	
Ateş süresi							
• 48-72 saat	1	12,5	4	26,7	1	14,3	>0,05
• 72-96 saat	2	25	0	0	1	14,3	
• >96 saat	5	62,5	11	73,3	5	71,4	
G-CSF**** alımı							
• var	5	62,5	8	53,3	6	85,7	>0,05
• yok	3	37,5	7	46,7	1	14,3	

*Odağı Bulunamayan Ateş **Klinik Tanılı Enfeksiyon ***Mikrobiyolojik Tanılı Enfeksiyon

¹: En yüksek ateş

²: Nötropeni süresi

****Granulosit Koloni Stimüle Edici Faktör

4.3.5 Nötropenik Ateş Atağında Kullanılan Yardımcı Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

Klinik sendromları ve ateş odağını tanımlamada yardımcı olması amacıyla değerlendirilen viral ve fungal belirteçler ile kullanılan görüntüleme yöntemlerinin sıklığı gösterilmiştir (Tablo 24-25).

Tablo 24. Viral ve fungal belirteçlerin ateş atakları sırasında kullanılma oranları ve sonuçları

<i>Viral/Fungal Belirteç</i>	<i>n (atak sayısı)</i>	<i>%</i>
Candida PCR*		
• Test yapılan	23	76,7
• Pozitif	2	6,7
• Negatif	21	70
Panfungal PCR		
• Test yapılan	23	76,7
• Pozitif	1	3,3
• Negatif	22	73,3
Galaktomannan Antijeni		
• Test yapılan	23	76,7
• Pozitif	1	3,3
• Negatif	22	73,3
CMV PCR		
• Test yapılan	23	76,7
• Pozitif	0	0
• Negatif	23	73,3
Parvovirüs PCR		
• Test yapılan	23	76,7
• Pozitif	0	0
• Negatif	23	76,7

* Polymerase chain reaction

Tablo 25. Görüntüleme yöntemlerinin nötropenik ateş atakları sırasında kullanılma oranları ve sonuçları

<i>Görüntüleme Yöntemi</i>	<i>n (atak sayısı)</i>	<i>%</i>
PAAG*		
• Çekilmeyen	4	13,3
• Bulgu yok	22	73,3
• Pnömonik infiltrasyon	4	13,3
USG**		
• Çekilmeyen	16	53,3
• Bulgu yok	13	43,3
• Hepatosplenik kandidiyazis	1	3,3
YÇBT***		
• Çekilmeyen	16	53,3
• Bulgu yok	9	30
• Buzlu cam görünümü	2	6,7
• Mantar topu görünümü	3	10,0
Ekokardiyografi		
• Çekilmeyen	13	43,3
• Bulgu yok	17	56,7
TOPLAM	30	100

* Posteroanterior akciğer grafisi ** Ultrasonografi

***Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

4.3.6 Nötropenik Ateş Atakları Sırasında Transfüzyon Alımı

Değerlendirilen nötropenik ateş ataklarının % 86,7'sinde (n:26) transfüzyon gereksinimi olduğu görüldü. Transfüzyonların %69,3'ün eritrosit+trombosit transfüzyonu şeklindeydi (Tablo 26).

Tablo 26. Nötropenik ateş atakları sırasında uygulanan transfüzyonların dağılımı

<i>Transfüzyon</i>	<i>n (atak sayısı)</i>	<i>%</i>
Eritrosit + Trombosit	21	69,3
Trombosit	3	10
Eritrosit	2	6,7

Ayrıca atakların %42,9'unda (n:13) eritrosit veya trombositlerle beraber veya her ikisine ek olarak intravenöz immünglobulin (İVİG) transfüzyonu yapıldığı görüldü. Nötropenik ateş atağı gerçekleştiği dönemde hastaların almakta olduğu tedavi durumuna göre transfüzyon gereksinimine bakıldığında; indüksiyon tedavisi sırasında gerçekleşen atakların %90'ında (n:18); konsolidasyon tedavisi sırasında gerçekleşen atakların %71'inde (n:5) ve reindüksiyon tedavisi sırasında gerçekleşen atakların %100'ünde (n:3) transfüzyon gereksinimi olduğu saptandı. Bu üç grup arasında transfüzyon gereksinimi bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

4.3.7 Nötropenik Ateş Grubunda Atak Öncesi Kullanılmakta Olan Antibakteriyal/Antifungal Profilaksi ve Ateş Atağı Sırasında Kullanılan Antibiyotik Tedavisi

4.3.7.1 Antibakteriyal/Antifungal Profilaksi

Atakların % 66,7'sinde (n:20) flukanazol + siprofloksasin ; %26,7'sinde (n:8) flukanazol ve %6,7'sinde (n:2) itrakanazol + siprofloksasin kullanıldığı görüldü. Hastaların tedavi durumları; atak öncesinde kullanılmakta olan profilaksi bakımından karşılaştırıldığında; indüksiyon, konsolidasyon ve reindüksiyon grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Atakların gruplandırıldıkları klinik sendromlar; atak öncesinde kullanılmakta olan antibakteriyal/antifungal profilaksi bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27. Klinik sendromların profilaksi kullanımına göre dağılımı

<i>Profilaksi</i>	<i>OBA¹</i>		<i>KTE²</i>		<i>MTE³</i>		<i>,Toplam</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Flu*+ Sipro**	6	75	9	60	5	71,4	20	66,7
İtra***+Sipro	2	25	5	33,3	1	14,3	8	26,7
Flu*	0	0	1	6,7	1	14,3	2	6,7

*Flukanazol, **Siprofloksasin, ***İtrakanazol

¹Odağı Bulunamayan Ateş

²Klinik Tanılı Enfeksiyon

³Mikrobiyolojik Tanılı Enfeksiyon

4.3.7.2 Antibiyotik Tedavisi

Nötropenik ateş ataklarının %13,3'ü (n:4) ikili antibiyotik kombinasyonu ile [(aminoglikozit + antipsödomonal etkili karboksipenisilin / üreidopenisilin (tikarsilin - klavulanikasik / piperasilin - tazobactam); aminoglikozit + antipsödomonal etkili sefalosporin (sefepim / seftazidim); aminoglikozit + karbapenem (meropenem / imipenem)] tedavi edilirken; %16,7'si (n:5) ikili antibiyoterapi + glikopeptit kombinasyonu; %70'i (n:21) ise ikili antibiyoterapi + glikopeptit + antifungal tedavisi aldı. Klinik sendromlar atak sırasında kullanılan antibiyoterapilere göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında ikili antibiyoterapi, ikili antibiyoterapi ve glikopeptit kombinasyonu ile ikili antibiyoterapi + glikopeptit + antifungal kombinasyonu kullanımı açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 28).

Tablo 28. Klinik Sendrom Gruplarının Antibiyotik Kullanımları

<i>Antibiyoterapi</i>	<i>OBA¹</i>		<i>KTE²</i>		<i>MTE³</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
İkili Tedavi	2	25	2	13,3	0	0
İkili+GP*	1	12,5	3	20	1	14,3
İkili+GP*+AF**	5	62,5	10	66,7	6	85,7
<i>Toplam</i>	8	100	15	100	7	100

*Glikopeptit, ** Antifungal

¹Odağı Bulunamayan Ateş

²Klinik Tanılı Enfeksiyon

³Mikrobiyolojik Tanılı Enfeksiyon

Hastaların tedavi durumu, ataklar sırasında kullanılan antibiyotiklere göre karşılaştırıldığında, indüksiyon, konsolidasyon ve reindüksiyon grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)(Tablo 29).

Tablo 29. Tedavi durumuna göre antibiyotik kullanımı

<i>Antibiyoterapi</i>	<i>İndüksiyon</i>		<i>Konsolidasyon</i>		<i>Reindüksiyon</i>		<i>Toplam</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
İkili Tedavi	3	15	2	14,3	0	0	4	13,3
İkili+GP*	2	10	2	28,6	1	33,3	5	16,7
İkili+GP*+AF**	15	75	4	57,1	2	66,7	21	70
<i>Toplam</i>	20	100	7	100	3	100	30	100

* Glikopeptit, ** Antifungal

4.3.7.2.1 Nötropenik Ateş Ataklarının Antifungal Kullanımı Açısından Değerlendirilmesi

Nötropenik ateş atakları antifungal eklenme gereksinimi olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Atakların % 70'inde (n:21) antifungal ilaç eklenmesine gereksinim duyulduğu saptandı. Antifungal eklenen ve eklenmeyen grupların yaş ortalamaları, tanı dağılımı (ALL-AML) ve cinsiyet dağılımı benzer bulundu ($p>0,05$). Antifungal eklenen grupta ortalama maksimum ateş $39,16\pm0,62^{\circ}\text{C}$ iken; antifungal eklenmeyen grupta $38,70\pm0,57^{\circ}\text{C}$ idi. Bu iki grubun maksimum ateş ortalamaları benzer bulundu ($p>0,05$). Antifungal eklenen grubun ortalama nötropeni süresi $16,38\pm5,87$ gün; antifungal eklenmeyen grupta ortalama nötropeni süresi $9,55\pm5,10$ gün olarak saptandı. İki grup arasında nötropeni süresi bakımından karşılaştırma yapıldığında, antifungal alan grubun nötropeni süresi

anlamli olarak uzun bulundu ($p<0,05$). Antifungal eklenen ve eklenmeyen gruplar arasinda transfüzyon alımı açisından anlamli fark olup, antifungal başlanan grubun daha çok transfüzyon aldığı saptandı ($p<0,05$). G-CSF alımı yönünden, antifungal eklenen grup ile antifungal eklenmeyen grup arasındaki fark da anlamli bulundu ($p<0,05$) (Tablo 30).

Tablo 30. Antifungal eklenen ve eklenmeyen grupların transfüzyon alımı, G-CSF kullanımı ve ateş düşme süresi bakımından karşılaştırılması

<i>Gösterge</i>	<i>AF* eklenen</i>		<i>AF* eklenmeyen</i>		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Transfüzyon					
• var	21	100	5	55,6	<0,05
• yok	0	0	4	44,4	
Ateş süresi					
• 48-72 saat	1	4,8	5	55,6	<0,05
• 72-96 saat	2	9,5	1	11,1	
• >96 saat	18	85,7	3	33,3	
G-CSF** alımı					
• var	17	81	2	22,2	<0,05
• yok	4	19	7	77,8	

* Antifungal

**Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör

Antifungal eklenen ve eklenmeyen grup 0, 3, 5. günlerdeki Hb, BK, ANS, AFS, CRP ve neopterin değerleri açısından karşılaştırıldı. Antifungal eklenen grubun;

- 0. gün Hb düzeylerinin daha düşük olduğu ($p<0,05$),
- 3. ve 5. gün ANS düzeylerinin daha düşük olduğu ($p<0,05$)
- 0. gün AFS düzeyinin daha düşük olduğu ($p<0,05$),
- 3. gün ve 5. gün CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu ($p<0,05$) saptandı.
- 0, 3, 5. günlerdeki neopterin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 31-32).

Tablo 31. Antifungal eklenen ve eklenmeyen grupların 0, 3, 5. gündeki Hb, BK, ANS ve AFS değerlerinin karşılaştırılması

<i>Gösterge</i>	<i>AF* eklenen</i> <i>Ortanca(min-maks**)</i>	<i>AF* eklenmeyen</i> <i>Ortanca(min-maks**)</i>	<i>P</i>
Hb*** (gr/dl)			
Günler 0.	7,83 (6,35-11,1)	9,9 (8,3-11,7)	<0,05
3.	7,96 (5,42-11,8)	8,20 (7,04-7,8)	>0,05
5.	8,03 (4,84-1,8)	8,58 (7,1-10,7)	>0,05
BK**** (/mm³)			
Günler 0.	381 (20-2750)	691 (63-6630)	>0,05
3.	396 (20-8950)	1370 (78-4660)	>0,05
5.	458 (9,4-14200)	2200 (351-3400)	>0,05
ANS¹ (/mm³)			
Günler 0.	3 (0-980)	42 (0-1200)	>0,05
3.	4 (0-7780)	306 (1,5-4000)	<0,05
5.	32 (0-11360)	940 (42-2800)	<0,05
AFS² (/mm³)			
Günler 0.	0 (0-196)	53 (0-900)	<0,05
3.	10 (0-716)	48 (0-356)	>0,05
5.	28 (0-1420)	167 (0-470)	>0,05

*Antifungal **minimum-maksimum ***Hemogloblin ****Beyaz Küre

¹ Mutlak Nötrofil sayısı ² Mutlak Fagosit Sayısı

Tablo 32. Antifungal eklenen ve eklenmeyen grupların 0, 3, 5. günlerdeki CRP ve neopterin değerlerinin karşılaştırılması

<i>Gösterge</i>	<i>AF* eklenen Ortanca(min-maks**)</i>	<i>AF* eklenmeyen Ortanca(min-maks**)</i>	<i>P</i>
CRP ***(mg/dl)			
Günler 0.	24 (0-183)	24 (0-96)	>0,05
3.	48 (9-218)	12 (6-48)	<0,05
5.	76 (0-378)	0 (0-61)	<0,05
Neopterin (ng/dl)			
Günler 0.	0,94 (0,1-10,79)	0,19 (0,1-21,85)	>0,05
3.	0,14 (0,1-15,19)	3,87 (0,1-13,26)	>0,05
5.	0,1 (0,1-14,47)	1,74 (0,1-12,38)	>0,05

*Antifungal **minimum-maksimum ***C-reaktif protein

Çalışmanın başlangıcında neopterin fungal enfeksiyonlardaki düzeylerinin galaktomannan pozitifliği ile karşılaştırılması planlandı. Yalnızca 14 yaşındaki bir erkek AML olgusunda görülen bir nötropenik ateş atağı sırasında galaktomannan antijen pozitif olarak bulundu. Söz edilen olguda solunum semptomları ve başağrısı yakınması ile çekilen YÇBT ve paranazal sinüs BT’de fungus topuna ait görünüm saptandı. Sinüs aspiratından aspergillus izole edildi. Söz edilen atakta neopterin düzeyleri 0, 3, 5. günlerde normal düzeylerde (0,1 ng/dl) saptandı. Fungal enfeksiyon olan olgu sayısı yeterli olmadığı için galaktomannan-neopterin ilişkisi değerlendirilemedi.

4.4 Enfeksiyon Kontrol Grubu Bulguları

Enfeksiyon kontrol grubunun yaş ortalaması $6,78 \pm 3,98$ ve ortancası 6 yaş (1-18 yaş) olarak bulundu. Enfeksiyon kontrol grubunun %52,6'sı (n:10) kız, %47,4'ü (n:9) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Enfeksiyon kontrol grubunun tanı dağılımı Tablo 33'te verilmiştir. Enfeksiyon kontrol grubunun ortalama neopterin değeri $7,66 \pm 5,99$ ng/ml; ortanca değeri 7,02 ng/ml (0,1-27,22 ng/ml) olarak bulundu.

Tablo 33. Enfeksiyon Kontrol Grubuna Ait Tanılar

<i>Tanı</i>	<i>N (olgu sayısı)</i>	<i>%</i>
Alt solunum yolu enfeksiyonu	6	31,6
Üst solunum yolu enfeksiyonu	4	21,1
Sinüzit	4	21,1
Akut gastroenterit	2	10,5
Ansefalit	1	5,3
Sellülit	1	5,3
İdrar yolu enfeksiyonu	1	5,3
Toplam	19	100

4.5 Sağlam Çocuk Kontrol Grubu Bulguları

Sağlam çocuk kontrol grubunun yaş ortalaması $14,52 \pm 3,34$; ortancası 15 yaş (6-18) olarak bulundu. Sağlam çocuk kontrol grubunun %47,6'sı (n:10), %52,4'ü (n:11) erkek olarak saptandı. Sağlam çocuk kontrol grubunun neopterin ortanca düzeyi 0,1 ng/ml (0,1-4,29 ng/ml) olarak saptandı.

4.6 Yeni Tanı Grubu, Nötropenik Ateş Grubu, Enfeksiyon Kontrol ve Sağlam Çocuk Kontrol Grupları Arasında Neopterin Bazal Düzeylerinin Karşılaştırılması

İki hasta grubu ve iki kontrol grubunun 0. gün bazal neopterin değerleri karşılaştırıldı (Tablo 34). Yeni tanı grubu ve nötropenik ateş grubu içinde yer alan ALL ve AML alt grubunun neopterin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). AML olguları her iki grupta ALL olgularına göre az sayıda olduğundan ve bu nedenle AML alt grubunun tek başına enfeksiyon ve sağlam çocuk kontrol gruplarıyla karşılaştırılması istatistiksel olarak uygun olmadığından alt gruplar gözetilmeksizin kontrol grupları ile karşılaştırma yapıldı.

Tablo 34. Yeni tanı grubu, nötropenik ateş grubu, enfeksiyon kontrol ve sağlam çocuk kontrol grupları arasında neopterin bazal düzeylerinin karşılaştırılması

<i>Bazal Neopterin Düzeyi (ng/ml)</i>	<i>n</i>	<i>Ortanca</i>	<i>minimum</i>	<i>maksimum</i>
1.Yeni tanı grubu	25	7,03	0,1	17,04
2.Nötropenik ateş grubu	30	0,56	0,1	21,85
3.Enfeksiyon kontrol grubu	19	7,02	0,1	27,22
4.Sağlam kontrol grubu	21	0,1	0,1	4,29

1-2; 2-3; 2-4; 3-4 grupları arasında ortalanca neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$)

1-3. gruplar arasındaki ortalanca neopterin düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$)

1-4. gruplar arasındaki ortalanca neopterin düzeyleri arasında fark saptandı ($p<0,05$)

*** Yeni tanı grubu, diğer gruplarla karşılaştırıldığında:**

0. gün neopterin ortalanca değerleri ile enfeksiyon kontrol grubunun neopterin ortalanca değerlerinin birbirine çok yakın olduğu ve gruplar içinde en yüksek

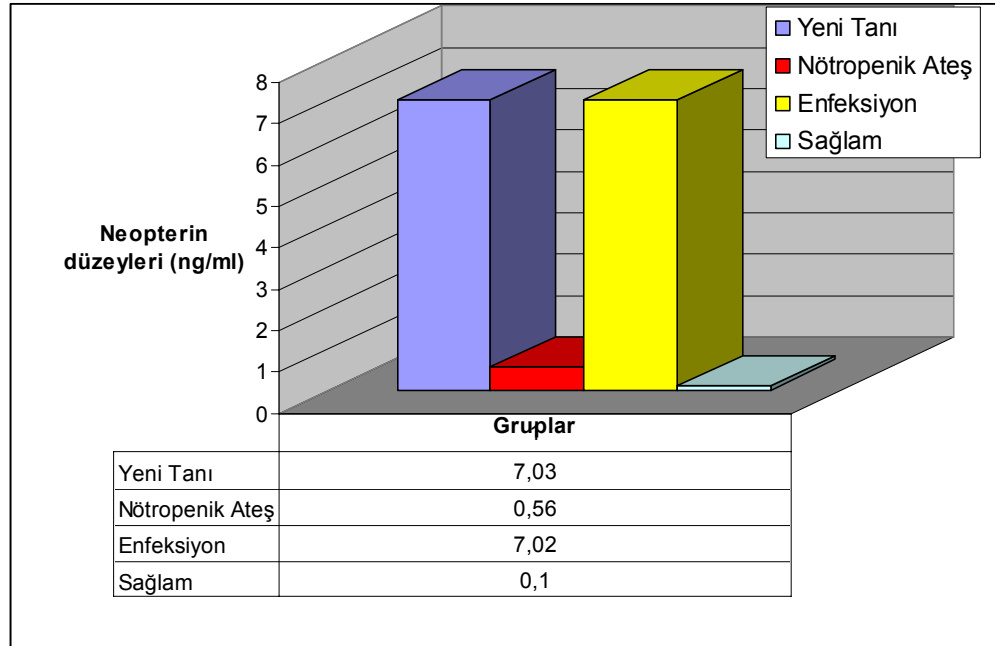
ortanca değer oldukları görüldü (7,03 ng/ml ve 7,02 ng/ml). Bu iki grubun neopterin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Yeni tanı grubunun ortanca neopterin düzeyi nötropenik ateş grubu ve sağlam çocuk kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$)(Grafik 19).

*** Nötropenik ateş grubu, diğer gruplarla karşılaştırıldığında:**

Nötropenik ateş grubuna ait ortanca neopterin düzeyi, yeni grubunun ve enfeksiyon kontrol grubunun ortanca neopterin düzeyine göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$). Nötropenik ateş grubuna ait ortanca neopterin düzeyi, sağlam çocuk kontrol grubunun neopterin düzeyi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

***Enfeksiyon kontrol grubu, sağlam çocuk kontrol grubu ile karşılaştırıldığında:**

Enfeksiyon kontrol grubunun ortanca neopterin düzeyi sağlam çocuk kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$).



Grafik 19. Gruplara ait bazal ortanca neopterin düzeylerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

5.1 Lösemi Aktivitesi ve Neopterin

Nötropenik ateş, çocuklarda yaşamı tehdit eden, ciddi bir durumdur. Çocukluk çağı lösemi hastalarında son otuz yılda yoğun kemoterapi uygulamalarıyla, kür oranı artmakla birlikte, kemik iliğinin baskılanması ile ciddi nötropeni ataklarının sıklığı ve enfeksiyon riskinde artış olmuştur. Erken dönemde geniş spektrumlu antibiyotik başlanmasıyla enfeksiyona bağlı mortalite belirgin olarak azalmışsa da, enfeksiyon lösemili çocuklarda görülen en sık ölüm nedenidir (1). Lösemili hastaların hemen hepsi tedavileri boyunca pek çok nötropenik ateş atağı yaşamakta, nötropenik sepsis riski nedeniyle ampirik antibiyotik tedavisi başlanmakta, düşmeyen ateş sonucu antifungal ajanlar tedaviye eklenmektedir. Akut faz reaktanları, nötrofil sayısı ve ajanların çoğu zaman izole edilemediği kültürler; nötropenik ateşte etyolojiyi ayırt etmede etkili olmamaktadır. Nötropenik ateşte antibiyotik kararlarının verilmesi ve pahalı olan antifungal ilaçların eklenmesi için yeni enfeksiyon belirteçlerine gereksinim vardır.

Neopterin, inflamasyon sürecinde aktive T-lenfositlerin IFN- γ ile uyardığı makrofajlardan salınan pteridin grubu bir bileşiktir. Böbreklerden değişmeden atılır ve bu nedenle kanda ELISA, idrarda HPLC yöntemiyle kolayca saptanabilir. Neopterin oluşumu ve makrofajların triptofan katabolizmasındaki artışın reaktif oksijen ve nitrojen radikalleri ile etkileşimi sağladığı gösterilmiştir (10). Neopterin bu şekilde redoks bağımlı hücre içi sinyal iletim yolları üzerinden TNF- α ekspresyonunu arttırarak, monoksit makrofajların sitotoksik kapasitesini değiştirdiği düşünülmektedir. Bu şekilde neopterin T hücre aracılı hücresel bağışıklığın aktivitesi hakkında fikir verir. Akciğer, over, serviks, tiroid, pankreas,

kolon kanserleri ve multipl myelom ve Kaposi sarkomu gibi hastalıklarda da neopterin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (10-11-12).

Bu çalışmada, çocukluk çağı lösemi hastalarının tanı anında ve tedavinin kemik iliğini baskıladığı ve blast oranının en aza indiği 15. ve 33. günlerinde neopterin düzeylerinin nasıl değişiklik gösterdiği ve dolayısıyla tedaviye yanıt göstermede bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır. Ayrıca nötropenik ateş atakları sırasında inflamasyon belirteci olarak neopterin düzeylerinin belirlenmesinin etken ve risk belirlenmesinde etkisi olup olmadığı, neopterin düzeylerinin, CRP, galaktomannan gibi belirteçlerle karşılaştırılabilirliği, bakteriyel veya fungal etkenleri öngörmedeki duyarlılığı araştırılmıştır.

Çalışmamız süresince lösemi tanısı alan ve ‘Yeni Tanı Almış Lösemili Hasta Grubu’ olarak değerlendirilen 25 hastanın 20’si (%80) ALL, 5’i (%20) AML tanısı aldı. Bu oran literatürdeki ALL ve AML insidansları ile uyumluydu (14).

Yeni tanı grubu-ALL alt grubu’nda; başvuru sırasında ortalama Hb değeri $8,89 \pm 2,31$ gr/dl olarak saptandı. Bu değerler Ünal ve arkadaşlarının çalışmasında bulunan değerlere göre hafif yüksek iken (17); T-hücreli lösemiler dışında ortalama Hb değerinin 7,3-8,4 gr/dl arasında seyrettiği bildirilen bir diğer çalışma ile uyumlu bulunmuştur (121). Hastaların tanı anındaki BK ortalama değeri $6910/\text{mm}^3$ ($2700-19200/\text{mm}^3$ 25p-75p) idi. Çalışmamızda, hastaların 0, 15, 33. günlerde BK, ANS, AFS, CRP, kemik iliği blast yüzdesi ve neopterin düzeyleri değerlendirildi. Kemik iliği blast oranının indüksiyon tedavisi etkisiyle 33. güne dek belirgin azaldığı görüldü. Bununla beraber, BK, CRP ve neopterin düzeylerinde de paralel ve anlamlı düşüş saptandı. Çalışmamızı; kemik iliğinin blastlarla kaplı olduğu tanı anında neopterin düzeyinin sağlam kontrollere göre yüksek olacağı ve indüksiyon tedavisi boyunca kemik iliği blast oranı azaldıkça neopterin düzeyinin, lösemnin

indüklediği sitotoksik aktivitenin baskılanmasıyla giderek azalacağı hipoteziyle kurguladık. Çalışmamızda akut faz reaktanı olarak da belirlediğimiz BK, CRP ve neopterin düzeylerinin kemik iliği blast oranıyla ilişkili olarak 15. ve 33. günlere doğru düşüşe geçtiğini gözlemledik. Lösemide neopterin hastalık aktivitesi hakkında fikir verip vermeyeceği konusunda pek çok çalışmada; hastaların neopterin düzeyleri tanı anında ve tedavi boyunca değerlendirilmiştir. Millot ve arkadaşları 48 normal çocuk ve 15 santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan hematolojik maligniteli (13 ALL, 2 yüksek evreli lenfoma) çocukta BOS neopterin düzeylerini değerlendirmişlerdir (108). SSS relapsı saptandığı anda hastaların BOS neopterin düzeylerinin ortalama normal değerleri +2SD üzerinde olduğu bulunmuş, ancak BOS blast oranı ve neopterin düzeyi arasında anlamlı bağlantı saptanmamıştır. Relaps öncesi BOS bulguları 10 hastada elde edilmiş; relaps sırasındaki BOS neopterin düzeyleri, relaps öncesi tanı anındaki BOS neopterin değerlerine göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Üç hastada, BOS neopterin düzeylerindeki yükseklik; SSS relapsının neden olduğu nörolojik bulguların ortaya çıkması ve BOS'ta blast hücrelerinin görülmesinden 15-30 gün önce saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda, enfeksiyon yokluğunda, hematolojik maligniteli çocuklarda BOS neopterin düzeylerindeki yüksekliğin hastalığın aktif fazını göstererek, SSS relapsını öngörebileceği düşünülmüştür.

Hematolojik maligniteli erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların ortalama neopterin düzeyi sağlam kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş; (lösemili hasta grubunun ortalama neopterin düzeyi=13,5 nmol/L; sağlam kontrol grubunun ortalama neopterin düzeyi=5,4 nmol/L, $p<0,001$), aktif hastalığı olan olguların, hastalığı aktif olmayan olgulara göre daha yüksek neopterin düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır. Sonuç olarak, neopterin

hematolojik maligniteli erişkin hastalarda hastalığın aktivitesini göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (109).

Molty ve arkadaşlarının bir çalışmasında, hematolojik maligniteli erişkin hastaların idrar neopterin ve psödoüridin konsantrasyonlarındaki artış araştırılmıştır. Yaygın hastalıkta da neopterin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (110).

Davies ve arkadaşlarının bir çalışmasında, hematolojik malignite tanısı almış 53 erişkin olgu ve 32 sağlam olgu değerlendirilmiştir. Evre 3-4 kronik lenfositik lösemi (KLL) olgularında neopterin düzeylerinin; KLL evre 0-2 olgularının neopterin düzeylerine göre yüksek olduğu gösterilmiştir (111).

Çalışmamızda tanı anında ALL alt grubunda ortalama neopterin düzeyi 7,49 ng/ml, 15. gün ortalama neopterin düzeyi 0,1 ng/ml ve 33. gün ortalama neopterin düzeyi 0,1 ng/ml olarak saptandı. AML alt grubunda ortalama neopterin düzeyi 3,13 ng/ml, 15. gün ortalama neopterin düzeyi 0,1 ng/ml olarak saptandı. Yeni Tanı Grubu ile sağlam çocuklardan oluşan kontrol grubunun ortalama bazal neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında; lösemi hastalarına ait bazal ortalama neopterin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Tanı anındaki neopterin düzeylerinin kemik iliği blast oranındaki düşüşle beraber azalma gösterdiği, bu nedenle hastalık aktivitesini göstermede kullanılabileceği düşünüldü. Daha önce yapılan çalışmalarda neopterin erişkin lösemi hastalarında ileri evre hastalık ve relaps durumunda yüksek olduğu gösterilmiştir (109-110-111). Çocukluk çağı lösemilerinde ise BOS neopterin düzeyleri ve SSS tutulumu ilişkisi çalışılmıştır (108). Çalışmamız; çocukluk çağı lösemilerinde indüksiyon tedavisi süresince ve nötropenik ateş sırasında neopterin düzeylerinin belirlenmesi açısından ilktir. Çalışmamız; lösemi tedavisi sırasında 0, 15, 33. günlerde giderek düşüş gösteren

neopterin değerleri saptaması bakımından, neopterinin lösemi hastalık aktivitesini gösterebileceğini belirten eski çalışmalarla benzer bulundu (109-110-111). Olgularımızın tümü yeni tanı almış lösemi olgularıydı. İzlem süresinin kısa olması nedeniyle yeni tanı almış bu grupta relaps saptanmadı. Çalışmanın başladığı tarihte relaps olmuş olan olgular ise ilk tanı anındaki neopterin düzeyleri elde edilemeyeceğinden çalışmaya dâhil edilmedi. Ancak çalışmamızın sonuçları ışığında serum neopterin düzeylerinin, çocukluk ağı maliynitelerinde hastalık düzeyini öngörmede kullanılabileceği düşünöldü.

Daha önce yapılan pek çok çalışmada neopterinin over, serviks, endometrium kanseri, vulvar ve uterin sarkomlar gibi pek çok jinekolojik kanserde özellikle aktif fazda arttığı gösterilmiştir (112-113-114-115-116-117-118). Melichar ve arkadaşları, makrofajların kanser patogenezinde ikili rolleri olduğunu ve diğer faktörlere bağımlı olarak; tümör hücrelerini yok etme veya tümör büyüme ve gelişimini destekleme yönünde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Makrofajların neopterin aracılığıyla solid tümör dokusunda büyüme ve çoğalmayı artırdığına dair başka çalışmalar da vardır (12-119). Makrofajlardan salınan TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler tümör hücrelerinin çoğalmasına ve anjiogeneze neden olur. Ancak makrofajların solid tümörlerin birincil odağı ve metastaz bölgesinde farklı davranışlar gösterdiği saptanmıştır. Birincil tümör bölgesini infiltre eden makrofajların tümörisidal aktivitesinin, tümör hücreleri tarafından yerel olarak salgılanan antiinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle yok edildiği düşünölmüştür (120). Tümör invaziv olmaya başladığı ve nekrotik tümör parçaları, tümör mikro çevresinden metastaz bölgesine sızdığı, periferik makrofajlar aktive olur ve iNOS ve TNF- α yapımı ve triptofan yıkımı gibi pek çok mekanizma ile T-hücre çoğalmasını inhibe eder. Bu nedenle kronik makrofaj

aktivasyonu olan, ileri evre tümörlerde, neopterin düzeyinde artış görülen hastalar; ileri evre hastalık ve kötü bağışık yanıtı sahip olanlardır. Bu durum, esas olarak over, serviks, endometrium kanserleri ve sarkomlar gibi solid tümörler için geçerlidir. Birincil tümör ve metastaz bölgeleri, çocukluk çağı lösemileri için uygun bir söylem olmasa da, kemik iliğindeki makrofajların mikro çevredeki blast uyarısıyla neopterin salgıladığı, indüksiyon tedavisi ile bu uyarının azalarak hastalığın kontrol altına alınmasıyla neopterin düzeylerinin normale geldiği düşünülebilir.

Çalışmamız bu açıdan çocukluk çağı lösemilerinde tanı anındaki neopterin değerinin azalmasının tedaviye yanıtın bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürdü. Ancak bu konuda, daha fazla sayıda ve özellikle tedaviye yanıtı iyi olan veya relaps olan olguların karşılaştırılmasıyla yapılacak başka çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varıldı.

5.2 Nötropenik Ateş ve Neopterin

Çalışmamızda toplam 19 hastada 30 nötropenik ateş atağı değerlendirildi. Ortanca nötropeni süresi 15 gün (4-24 gün) olarak bulundu. Bu süre farklı çalışmalarda; 11,3; 12; 11; 7,4 ve 9 gün olarak bulunmuştur (121-122-123-124-125). Nötropenik ateş ataklarının %80'inde (n:24) nötropeni süresi 7 günden uzun olarak saptandı. Nötropenik ateş atakları sırasındaki nötropeni süresinin literatürdeki diğer çalışmalardan görece uzun olması hastaların çoğunun indüksiyon tedavisi almakta olan lösemili hastalar olmasına bağlanabilir. Söz edilen çalışmaların solid tümörü olan hastaları da içermesi ve lösemi indüksiyon tedavisine göre nötropeni süresinin bu hastalarda daha kısa olması da göz önüne alınmalıdır. Çalışmamızda, son alınan kemoterapinin ilk gününden nötropenik

ateşin başlangıç gününe dek olan sürenin ortalanca değeri 17 gün (4-62 gün) olarak saptandı. Solid tümörlü hastalarda bu süre, 12 gün (2-60 gün) olarak bildirilmiştir (125).

Çalışmamızda, nötropenik ateş ataklarının %36,7'sinin görüldüğü ALL alt grubunun atak öncesi Protokol I, M ve II tedavisi almakta olduğu saptandı. Çalışmamızda, son alınan kemoterapinin ilk gününden nötropenik ateşin başlangıcına dek olan sürenin daha önceki çalışmalara göre daha uzun saptanmış olması; bu üç protokolün uzun süreli ve yoğun olmasına bağlanabilir. Nötropenik ateş atağı öncesi uygulanan kemoterapi protokollerine bakıldığında, atakların %56,7'sinin indüksiyon tedavisi almakta olan hastalarda gerçekleştiği görüldü. Bu durum daha önceki çalışmalarla uyumlu bulundu (126-127).

Çalışmamızda nötropenik ateş ataklarının %50'si klinik tanıli enfeksiyon, %23,3'ü mikrobiyolojik tanıli enfeksiyon, %26,7'si OBA olarak sınıflandırıldı. Fleischhack ve arkadaşları, 51 çocukluk çağı kanser hastasında 122 nötropenik ateş atağını değerlendirmiş ve atakların %50'sini OBA olarak sınıflandırmışlardır (128). Lucas ve arkadaşları, yaşları 0-18 yaş arasında değişen 161 kanserli çocuk hastada 509 nötropenik ateş atağını incelemiştir (135). Atakların %26,5'ini mikrobiyolojik tanıli, %19,4'ünü klinik tanıli, %54'ünü OBA olarak değerlendirmişlerdir. Lösemi/lenfoma alt grubundaki ataklara bakıldığında; %36,4'ü mikrobiyolojik tanıli, %15,2'si klinik tanıli, %48,3'ü OBA olarak tanımlanmıştır. Çetinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında; 30 nötropenik ateş atağı değerlendirilmiş ve %53,3'ü klinik tanıli enfeksiyon, %36,7'si mikrobiyolojik tanıli enfeksiyon, %10'u OBA olarak sınıflandırılmıştır (44). Türkiye genelinde Kebudi ve arkadaşlarının 24 çocuk hematoloji/onkoloji merkezinin verileri ile yaptıkları araştırmada, 472 çocukluk çağı kanser olgusunda 829 febril nötropenik

atak değ erlendirilmiş; %19 atakta mikrobiyolojik ve klinik enfeksiyon odağı saptanamamış, %49’unda klinik tanılı enfeksiyon, %11’inde bakteriyemi olmaksızın mikrobiyolojik tanılı enfeksiyon, %21’inde ise bakteriyemi saptanmıştır (129). Roguin ve arkadaşları ise; lösemili ve solid tümörlü çocuklarda 149 ateş atağını değ erlendirmiş, ateş nedenini lösemi grubunun %31’inde mikrobiyolojik tanılı enfeksiyon, %17’sinde klinik tanılı enfeksiyon, %52’sinde ateş nedenini OBA olarak saptamışlardır (130). Koçak ve arkadaşları %38’i lösemi, %62’si solid tümörlü olan ocuk hastalarda 283 nötropenik ateş atağını değ erlendirmiş; lösemi alt grubunda atakların %18’ini mikrobiyolojik tanılı enfeksiyon, %9’unu klinik tanılı enfeksiyon ve %73’ünü OBA olarak tanımlamışlardır (125). Çalışmamız ve literatürdeki klinik sendrom oranları karşılaştırıldığında, klinik tanılı enfeksiyon oranının daha önceki çalışmalara göre daha yüksek olduğu, mikrobiyolojik tanılı enfeksiyon oranının ise literatürle uyumlu olduğu görüldü. Atakları klinik tanılı enfeksiyon adı altında sınıflandırma eğiliminin çalışmamızın bir kısıtlaması olduğu düşünöldü. Klinik tanılı enfeksiyon grubunda %23,3 oranında görölen ishal ilk sırada yer aldı. Bu durum, pek çok yeni tanılı lösemi hastasının yetersiz fiziksel koşullarda tedavi aldığı, yataklı servisimizin kalabalık olduğu yaz döneminde gerçekleşti. İşhal olgularının hiç birinde rotavirüs ve adenovirüs dâhil mikrobiyolojik kanıt saptanamadı ve ishalleri olguların tümü bu nedenle klinik tanılı enfeksiyon kabul edildi. Sözü edilen olguların klinik tanılı enfeksiyon oranını artırmış olabileceği düşünöldü.

Klinik tanılı enfeksiyonlar, %23,3 ishal, %20 herpetik lezyon, %13,3 anal abse, %10 pnömoni, %6,7 idrar yolu enfeksiyonu, %3,3 zona zoster ve %3,3 sellülit olarak saptandı. Kebudi ve arkadaşları sıklık sırasına göre, %16 atakta üst solunum yolu enfeksiyonu, %14 atakta alt solunum yolu enfeksiyonu, %11

yumuşak doku enfeksiyonu, %7 gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonu, %3 genitoüriner sistem (GÜS) enfeksiyonu saptamıştır (129). Çetinkaya ve arkadaşlarının çalışmasında; alt solunum yolu enfeksiyonu %26,7 oranıyla ilk sırada yer alırken, %16,6 oranda üst solunum yolu enfeksiyonu ikinci sırada, başka bir enfeksiyon odağı olmayan mukozit %10, GİS enfeksiyonu %10, yumuşak doku enfeksiyonu %6,7, kateter enfeksiyonu %3,3 olarak saptandı (44). Tezcan ve arkadaşları, alt solunum yolu enfeksiyonunu %32,7 oranla en sık enfeksiyon odağı olarak saptamıştır (131). Gençer ve arkadaşları 177 kanserli hastada 220 nütropenik ateş atağını değerlendirmiş ve atakların %11,4'ünde akciğer enfeksiyonunu en sık rastlanan enfeksiyon olarak saptamıştır (132).

Koçak ve arkadaşlarının çalışmasındaki lösemi alt grubunda da klinik tanıli enfeksiyonlar arasında sepsis/bakteriyemi ile beraber en sık alt solunum yolu enfeksiyonları saptanmıştır (125). Çalışmamızdaki bulgular, ishal ve alt solunum yolu enfeksiyonu sıklıkları dışında diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. İshal tanısının bu grupta öne çıkışının nedeni, çalışmanın başlatıldığı yaz döneminde, hastalarımızın tedavi gördüğü fiziksel şartların uygunsuzluğundan kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızda, mikrobiyolojik tanıli enfeksiyonlarda görülen üremeler değerlendirildiğinde; %36,7 atakta üreme olduğu, bunların %23,3'ünde kan, %6,7 idrar ve %6,7 rektal sürüntü kültüründe üreme olduğu saptandı. Çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarından biri olarak; atak sayısı sınırlı ve üreme oranı az olduğundan, Gram (-) ve Gram (+) üremeler arasında karşılaştırma yapılamadı. Kan kültüründe %13,3 atakta koagülaz negatif stafilokok, %6,7 *E. coli*, %3,3 α -hemolitik streptokok üremesi saptandı. Üreyen mikroorganizmalar bakımından çalışmamız, geçmişteki çalışmaların bulguları ile uyumlu bulundu (125-131-132-135).

Olgu sayımız az olmakla beraber, üreyen mikroorganizmaların %64'ünü Gram (+) mikroorganizmaların oluşturduğu görüldü. Bu sonuç, son yıllardaki yayınlarla uyumlu bulundu. Nötropenik ateş ataklarının %70'inde hastalarda oral mukozit vardı. Nötropenik ateş atağı sırasında %84 hastada Hickman-Broviac tipi kateter vardı. Atakların %94'ünde atak öncesi profilaksi olarak kinolon kullanılmıştı. Atakların %70'den önce indüksiyon veya reindüksiyon tedavisi uygulanmış olduğu saptandı. Tüm bu etkenlerin varlığının, Gram (+) bakteriyeminin mikrobiyolojik tanıli enfeksiyon içindeki sıklığını açıklamada etkili olabileceği düşünüldü.

Nötropenik ateşte, tedavi başlangıcında $ANS < 100/mm^3$ olması, ciddi enfeksiyon açısından yüksek risk kriterlerinden biri olarak belirtilmektedir (1). Çalışmamızda; 0. gün ortanca ANS değeri $9,5/mm^3(0-1000/mm^3)$; 0. gün AFS değeri $2/mm^3(0-900/mm^3)$ olarak saptandı. Bu bulgular, hastalarımızın çoğunun ağır kemoterapiler almakta oluşu ile açıklanabilir. Koçak ve arkadaşları, lösemi alt grubunda %75 atakta başlangıç ANS değerini $0-100/mm^3$ arasında saptamışlardır. Lucas ve arkadaşları 509 nötropenik ateş atağında başlangıç ANS değerini 270 atakta $0-100/mm^3$ arasında saptamışlardır. Çalışmamızdaki 0. gün ANS değerleri literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda, nötropenik ateş atağının 0, 3, 5. günlerinde alınan BK, ANS, AFS, CRP ve neopterin düzeyleri karşılaştırıldı. ANS ve AFS değerlerinde 0. günden 5. güne doğru anlamlı artış olduğu görüldü. Çalışmamız; hücresel aracılı bağışıklık yanıtının bir göstergesi olan neopterin düzeylerinin, viral veya fungal enfeksiyonlar gibi T hücre aracılı IFN- γ yanıtını tetikleyecek ajanlarla artacağı (101-103-104), bu nedenle nötropenik ateşte etiyolojik ajanı belirlemede yararlı olabileceği, daha çok bakteriyel enfeksiyonlarda yükselmesi beklenen CRP ile bir

arada etiyolojik ajanın belirlenmesinde kullanılabileceği düşünülerek planlandı. Ancak; 0, 3, 5. günlerdeki CRP ve neopterin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Lösemili çocuk hastalarda nötropenik ateş sırasında neopterin değerinde beklenen yüksekliği gösterememiş olmamız, az sayıda atakta çalışmamız veya hastaların bu dönemde aldıkları ağır indüksiyon kemoterapileri nedeniyle makrofaj yanıtını yeterince oluşturamamış olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Riikonen ve arkadaşları, çocuklarda 89 nötropenik ateş atağında CRP düzeylerinin bakteriyemi ve majör fokal enfeksiyonları ayırmada etkili olmadığını göstermiştir (133). Yapılan bazı çalışmalarda ise, ağır sistemik enfeksiyonu olan hastalarla olmayanlar arasında CRP düzeyleri bakımından fark gösterilememiştir (76). Schwaighofer ve arkadaşları, KHN hastalarında görülen nötropenik ateş ataklarında, enfeksiyon gruplarından OBA ve bakteriyel enfeksiyon tanılı gruplar karşılaştırıldığında, CRP ve IL-6 değerlerinin bakteriyel enfeksiyon grubunda OBA grubuna göre belirgin yüksek olduğunu göstermişlerdir (58).

Çalışmamız, hücresel aracılı bağışıklık yanıtının bir göstergesi olan neopterin düzeylerinin, viral veya fungal enfeksiyonlar gibi T hücre aracılı IFN- γ yanıtını tetikleyecek ajanlarla artacağı, bu nedenle nötropenik ateşte etiyolojik ajanı belirlemede yararlı olabileceği düşünülerek planlandı. Ancak atak sayısının (n:30) ve fungal etiyoloji gösterilen atak sayısının (n:1) yeterli olmayışı, neopterin düzeylerinin nötropenik ateşte etiyoloji belirlemede yardımcı olup olmayacağını değerlendirilmesine engel oluşturdu. Ataklar klinik, mikrobiyolojik ve OBA olarak ayrılırken; pek çok atakta aynı anda viral etken düşündüren bulguların (herpetik lezyon, viral solunum semptomları gibi) ve kültürde üremenin olması, tabloların viral veya bakteriyel ayrımını güçleştirdi. Sonuç olarak; klinik, mikrobiyolojik ve OBA grupları karşılaştırıldığında; BK, ANS, AFS, CRP ve

neopterin düzeylerinin 0, 3, 5. günlerindeki değerleri bakımından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hücrel bağışıklık sistemi aktivasyonunu yansıtan ve uyarılmış yardımcı T-lenfosit kaynaklı TNF- α 'nın uyarısıyla makrofajlardan salınan neopterin de pek çok enfeksiyonda çalışılmıştır. Ancak nötropenik ateşte neopterin klinik kullanımı ile ilgili ilk çalışma Prat ve arkadaşları tarafından ortalama yaşı 47 olan 56 erişkin hastanın 57 nötropenik ateş atağında yapılmıştır. Söz konusu çalışmada, hematolojik maliynite tanısı almış hastalarda tanı anında, nötropeninin başlangıcında ve nötropenik ateşin başlangıç zamanı ile ateşin altıncı gününe dek günlük olarak PCT, CRP, IL-6, IL-8 ve neopterin düzeyleri bakılmıştır. Prokalsitonin ve neopterin tanı anında ve nötropeninin başlangıç anında yükselmediği, CRP'nin ise orta düzeyde yüksek olduğu görülmüş; PCT'nin ateş başlangıcından sonraki ilk 24-48 saat içinde, Gram (-) bakteriyemi grubunda yüksek olduğu saptanmıştır. Neopterin, IL-6 ve IL-8 ise ateş etiyojisini belirlemede yararlı bulunmamıştır (59). Çocukluk çağı lösemilerinde, nötropenik ateşte neopterin tanısai değeriyle ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda, nötropenik ateş atağı sırasında 0, 3, 5. günlerdeki neopterin düzeyleri arasında fark saptanmadı. Klinik tanılı enfeksiyon, mikrobiyolojik tanılı enfeksiyon ve OBA grupları arasında neopterin ve CRP düzeyleri bakımından fark saptanmadı. Neopterin, çocukluk çağı lösemilerinde nötropenik ateş atakları sırasında ateş etiyojisini ayırmadaki kullanılabilirliğini belirlemek için, daha çok olguyla yapılacak yeni çalışmalara gereksinim olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda nötropenik ateş atakları sırasında %87 atakta akciğer grafisi çekildi. Bazı araştırmacılar, nötropenik atakta 48 saatlik tedaviye rağmen halen

süren ateş varsa ve ateş odağı bulunamıyorsa, akciğer enfeksiyonunu saptamak amacıyla YÇBT çekilmesini önermektedirler (134-135). Akciğer grafisi çekilen %86,6 atağın %13,3'ünde pnömonik infiltrasyon saptanırken; %46,7 atakta YÇBT çekildi. YÇBT çekilen atakların %13,3'ünde pozitif bulgu saptandı. Heussel ve arkadaşlarının 188 nötropenik ateş atağının 112'sinde (%60) YÇBT'de akciğer enfeksiyonu bulguları saptanmıştır. 188 atağın %31'inde akciğer grafisinde akciğer enfeksiyonu bulguları saptanmıştır. Bu çalışmada, YÇBT'de enfeksiyon bulguları olan olguların sadece %54'ünde direkt grafi ile enfeksiyon bulguları saptanabilmiştir. Çalışmamızda, akciğer grafisinde kuşkulu infiltrasyon olan dört olgunun tümünde YÇBT'de pozitif bulgu saptandı. Bulgular ışığında, direkt grafinin, çocukluk çağında nötropenik ateşte akciğer enfeksiyonunu göstermede yetersiz olacağı, akciğer enfeksiyonu düşünülen veya odak bulunmaksızın ateşi süren hastalarda YÇBT çekilmesi gerektiği düşünüldü.

Atakların %69,3'ünde eritrosit ve trombosit transfüzyonu gereksinimi oldu. Bu durum nötropeni süresinin uzunluğu ve nötropenin derinliği ile ilişkili olarak çalışmamızdaki atakların ağır olduğunu düşündürdü.

Çalışmamızdaki nötropenik ateş ataklarında, başlangıç antibiyotik seçimi tüm hastalarda ikili antibiyotik tedavisi olarak düzenlenmiş, gerekli durumlarda glikopeptit, antifungal, antiviral ajanlar tedaviye eklenmiştir. Atakların %13,3'ü ikili antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edilirken; %16,7'si ikili antibiyotik + glikopeptit kombinasyonu ile tedavi edildi. Atakların %70'inde ise, ikili antibiyotik tedavisi ve glikopeptit kombinasyonuna antifungal de eklenmesi gerekti. Atakların %86,7'sinde antibiyotik değişimi gereksinimi oldu. Çetinkaya ve arkadaşları, nötropeni süresi yedinci günden uzun olan ataklarda %53,8 antibiyotik değişikliği gerektiğini saptamışlardır (44). Buna rağmen, Koçak ve

arkadaşlarının çalışmasında lösemi alt grubunda olguların ancak %25’inde antibiyotik değişiminin gerekli olduğu gösterilmiştir (125).

Çalışmamızda antifungal ilaç ile tedavi düzenlenmesinin önceki çalışmalara göre yüksek oranda oluşu, nötropeni süresi, nötropenik ateş öncesi alınan kemoterapi ve nötropeni derinliği bakımından olgu grubumuzun büyük çoğunluğunun ciddi enfeksiyon açısından yüksek riskli olmasından kaynaklanmış olabilir. Klinik sendrom grupları (klinik tanıli enfeksiyon, mikrobiyolojik tanıli enfeksiyon, OBA) arasında ve olguların tedavi durumları (indüksiyon, konsolidasyon, reindüksiyon) arasında; antibiyotik kullanımı açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). Nötropenik ateşli kanserli çocuklarda hastalığın remisyonda olması ciddi enfeksiyon açısından düşük risk olarak bildirilmiştir (1). Çetinkaya ve arkadaşları hastalık durumu relaps olanlarda %66,7; remisyon ve yeni tanı maliynitesi olanlarda %54,2 oranında tedavi değişikliği yapıldığını saptamışlar, ancak iki grup arasında fark bulamamışlardır (44). Özer ve arkadaşları, remisyon ve yeni tanı grubunda tedavi değişimini %28,7; relaps grubunda %37,5 olarak saptamışlar, aradaki farkın anlamlı bulunmadığını belirtmişlerdir. Her ne kadar maliyn hastalığın remisyonda olmaması, ciddi enfeksiyon açısından yüksek risk olarak bildirilmekteyse de bu iki çalışma gibi, bizim çalışmamızda da hastalığın remisyonda olması tedavi değişikliğini etkilememiştir.

Antifungal ilaç eklenen ve eklenmeyen gruplar karşılaştırıldığında, beklendiği üzere; antifungal ilaç eklenme gereksinimi olan grupta 0. gün Hb düzeylerinin daha düşük olduğu ($p<0,05$), 3. gün ve 5. gün ANS düzeylerinin daha düşük olduğu ($p<0,05$), 0. gün AFS düzeyinin daha düşük olduğu ($p<0,05$), 3. ve 5. gün CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu (ardışık olarak $p<0,05$ ve $p<0,001$) saptandı. Ancak 0, 3, 5. günlerdeki neopterin düzeyleri bakımından iki grup

arasında fark saptanmadı. Prat ve arkadaşlarının erişkin hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında; olası fungal enfeksiyonu olan hastalarda ateşin 4. ve 5. gününde, PCT'nin yükselme eğiliminde olduğu, ancak CRP, neopterin, IL-6 ve IL-8 düzeylerinde ateş etiyolojisini gösterme bakımından anlamlı fark saptanmadığı gösterilmiştir. Bulgularımız, bu çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Neopterinin çocukluk çağı nötropenik ateş atakları sırasında antifungal eklenme gereksinimini ve ateş etiyolojisini göstermedeki kullanılabilirliğini belirlemek amacıyla daha çok olgu ile yapılmış yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda; yeni tanı grubu, nötropenik ateş grubu ile enfeksiyon kontrol grubu ve sağlam çocuk kontrol grubunun bazal neopterin düzeyleri karşılaştırıldı. Bu dört grubun bazal neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında; yeni tanı grubunun 0. gün neopterin ortanca değerleri ile enfeksiyon kontrol grubunun ortanca değerlerinin birbirine çok yakın olduğu ve en yüksek ortanca değerler olduğu görüldü. Nötropenik ateş grubunun ortanca neopterin düzeyi, yeni tanı grubunun ve enfeksiyon kontrol grubunun ortanca neopterin düzeyine göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$). Enfeksiyon kontrol grubundaki en yüksek neopterin düzeyinin 27,2 ng/ml düzeyi ile viral ensefalit tanısı alan bir hastada görüldüğü dikkati çekti. Nötropenik ateş grubunun ortanca neopterin düzeyi, sağlam çocuk kontrol grubunun ortanca neopterin düzeyi ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Bulgular ışığında, yeni tanı olgularında neopterin düzeyinin, enfeksiyonu olan ve başka ek hastalığı olmayan olgulara benzer düzeylere yükseldiği, sağlam kontrollere göre ise belirgin yüksek olduğu saptandı. Neopterin düzeylerinin lösemi aktivitesiyle ilişkili olduğu, bu değerlerin hastalık kontrol altına alındıkça sağlam çocuk kontrol grubunun düzeylerine indiği ve bu nedenle aktif hastalık, kemik iliği yanıtı veya relaps açısından bir belirteç olarak

kullanılabileceği düşünöldü. Neopterin düzeylerinin nötroopenik ateş atağı sırasında öngöröldüğü şekilde yükselmemesi ise, bu belirtecin nötroopenik ateş atağı sırasında enfeksiyon gruplarını ayırmada kullanılabirliği konusunda yardımcı olamayacağını düşünördü.

Bu durumda, neopterinin çocukluk çağında nötroopenik ateş tanısında kullanımı konusunda daha çok çalışmaya gereksinim olduğu, yeni tanı almış lösemili çocuk hastalarda ise, tanı anındaki neopterin değeriinin kemik iliği blast miktarındaki düşüşle beraber azalma gösterdiği, bu nedenle hastalık aktivitesini göstermede başarılı olduğu ve çocukluk çağı lösemilerinde tanı anındaki neopterin değeriinin azalmasının tedaviye yanıtın bir göstergesi olarak kullanılabileceği düşünöldü.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda; Yeni Tanı Almış Lösemili Hasta Grubu ve Nötropenik Ateş Atağı Tanısı Almış Lösemili Hasta Grubu olarak gruplandırılan olgularda; neopterin düzeylerinin lösemide tedaviye verilen yanıt ve hastalık aktivitesiyle ilişkisine ek olarak, nötropenik ateş sırasında ateş etiyojisini belirlemede alternatif bir belirteç olarak kullanılabiliirliği değeriendirildi.

‘Yeni Tanı Grubu’ndaki olgular; ALL olguları indüksiyon tedavisinin 0, 15, 33. günlerinde; AML olguları ise 0, 15. günlerinde kemik iliğı aspirasyonu ile tam kan sayımı, CRP ve neopterin düzeyleri bakımından değeriendirildi.

Yeni tanı grubu-ALL alt grubunda;

- İndüksiyon tedavisinin 0, 15, 33. günlerindeki hemoglobin değerieleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (0, 15 ve 33. gün Hb değerieleri sırasıyla; $8,89 \pm 2,31 \text{ gr/dl}$; $9,11 \pm 1,12 \text{ gr/dl}$; $9,40 \pm 1,12 \text{ gr/dl}$ olarak saptandı) ($p > 0,05$).
- Ortanca beyaz küre değerielerinde indüksiyon tedavisi ile 0. günden 33. güne doğru anlamlı düşüş saptandı ($p < 0,05$). 0, 15 ve 33. gün BK değerieleri sırasıyla; $6910/\text{mm}^3$; $1030/\text{mm}^3$; $1690/\text{mm}^3$ olarak saptandı BK değerielerindeki asıl düşüş 15. günde gerçekteşti.
- Aynı analiz ANS ve AFS değerieleri için yinelendiğinde zamanla bu değerielerde anlamlı değışim saptanmadı ($p > 0,05$). 0, 15, 33 gün ANS değerieleri sırasıyla; $625/\text{mm}^3$; $488/\text{mm}^3$; $743/\text{mm}^3$ olarak saptandı. 0, 15, 33 gün AFS değerieleri sırasıyla; $178/\text{mm}^3$; $21/\text{mm}^3$; $109/\text{mm}^3$ olarak saptandı.
- CRP değerielerinin 0, 15, 33. günlerdeki değışimleri karşılaştırıldığında indüksiyon tedavisinin 0. günden 33. gününe dek CRP değerielerinde anlamlı düşüş saptandı ($p < 0,05$). 0, 15, 33 gün CRP değerieleri sırasıyla;

26mg/dl; 0 mg/dl; 0 mg/dl olarak saptandı.CRP düzeylerindeki asıl düşüş 33. günde gerçekleşti.

- 0. gün ortanca neopterin düzeyi 7,49 ng/ml, 15. gün ortanca neopterin düzeyi 0,1 ng/ml ve 33. gün ortanca neopterin düzeyi 0,1 ng/ml olarak saptandı. Tanı anında normal sınırların üzerinde olan neopterin düzeylerinin, indüksiyon tedavisi ile beraber giderek düştüğü saptandı ($p<0,05$).

Yeni tanı grubu-AML alt grubunda;

- 0. gün ve 15. gün Hb düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- 0. gün ve 15. gündeki BK, ANS, AFS, CRP, neopterin düzeyleri bakımından anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (BK değerleri 0.ve 15. gün için sırasıyla 13800/mm³ ve 499/mm³; ANS değerleri 1404/mm³ ve 17/mm³; AFS değerleri 0/mm³ ve 8/mm³; CRP değerleri 6mg/dl ve 48 mg/dl; neopetrin düzeyleri 3,13 n/ml ve 0,1 ng/ml olarak saptandı).

Yeni Tanı Lösemi Grubu ile sağlam çocuklardan oluşan kontrol grubunun ortanca bazal neopterin düzeyleri karşılaştırıldığında; lösemi hastalarına ait bazal ortanca neopterin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Tanı anındaki neopterin düzeylerinin kemik iliği blast oranındaki düşüşle beraber azalma gösterdiği,bu nedenle hastalık aktivitesini göstermede kullanılabileceği düşünüldü.

‘Nötropenik Ateş Grubu’nda lösemi tedavisi alırken 19 hastada gelişen 30 nötropenik ateş atağı ile değerlendirildi. Bu grupta;

- Nötropenik ateş atağı sırasında ortalama en yüksek ateş $39,2\pm0,63^{\circ}\text{C}$ olarak bulundu.
- Ortanca ateşli gün sayısı 5 gün (2-19 gün) olarak saptandı.

- Ateşin, atakların %70'inde (n:21) 4. günden sonra; %20'sinde 48-72. saatler arasında; % 10'unda ise 72-96. saatler arasında düştüğü gözlemlendi.
- Hastaların ortalama nötropeni süresi $14,33 \pm 6,41$ gün, ortalanca nötropeni süresi 15 gün (4-24 gün) olarak bulundu.
- Ortanca ANS değeri $9,5/\text{mm}^3(0-1000/\text{mm}^3)$ olarak bulundu. Otuz nötropenik ateş atağının %80'inde (n:24) nötropeni süresi 7 günden uzun, %20'sinde (n:6) 7 günden kısa saptandı.
- Nötropenik ateş atağı sırasındaki tedavi durumlarına göre, indüksiyon, konsolidasyon ve reindüksiyon grupları; nötropeni süresi, nötropeni derinliği, ateş süresi, en yüksek ateş açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında fark saptanmadı.
- Son alınan kemoterapinin ilk gününden nötropenik ateşin başlangıç gününe dek olan sürenin ortalanca değeri 17 gün (4-62 gün) olarak bulundu.
- Atakların %60'ının, indüksiyon tedavisi almakta olan hastalarda gerçekleştiği görüldü.
- Atakların %26,7'sinde (n:8) ateş odağı gösterilemezken; %50'sinde (n:15) enfeksiyon klinik olarak, %23,3'ünde (n:7) mikrobiyolojik olarak tanımlandı.
- Klinik tanıli enfeksiyonlar arasında; %23,3 ishal, %20 herpetik lezyon, %13,3 anal abse, %10 pnömoni, %6,7 idrar yolu enfeksiyonu, %6,7 kateter enfeksiyonu, %3,3 zona zoster, %3,3 sellülit saptandı.
- Atakların %63,3'ünde (n:19) üreme olmazken, %36,7'sinde (n:11) mikrobiyolojik materyalde üreme saptandı. En sık üreme %23,3 kan kültüründe saptandı. Kan kültüründe %13,3 koagülaz negatif stafilokoklar, %6,7 *E.coli* üremesi saptandı.

- Nötropenik ateş atağı sırasında laboratuvar bulguları atağın başlangıcından itibaren 0, 3, 5. günlerde değerlendirildi. Hemoglobin ortanca değeri 0. günde 8,36 gr/dl (6,35-11,7 gr/dl); 3. günde 8,00 gr/dl (5,42-7,8 gr/dl); 5. günde 8,45 gr/dl (4,84-11,8 gr/dl) olarak bulundu. 0, 3, 5. günlerdeki Hb değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Beyaz Küre ortanca değeri 0. gün 447/mm³ (20-6630/mm³); 3. gün 525/mm³ (20-8950/mm³); 5. gün 734/mm³ (9,4-14200/mm³) bulundu. Ortanca BK değerlerinde 0, 3, 5. günlerdeki değişimlerde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ortanca ANS ortanca değeri 0. gün 9,5/mm³ (0-1000/mm³); 3. gün 12/mm³ (0-7780/mm³); 5. gün 90/mm³ (0-11360/mm³) olarak saptandı. Ortanca ANS değerlerinde 0. günden 5. güne doğru anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0,05$). Bu belirgin değişimin 3. gün ile 5. gün arasında gerçekleştiği bulundu. Ortanca AFS ortanca değeri 0. gün 2/mm³ (0-900/mm³); 3. gün 20/mm³ (0-716/mm³); 5. gün 44/mm³ (0-1420 /mm³) olarak saptandı. Bu değerlerde 0. günden 5. güne doğru anlamlı artış olduğu görüldü ($p<0,05$). Sıfıncı gün AFS değerleri ile 3. gün AFS değerleri arasında anlamlı fark saptanmadığı ($p>0,05$); 3. gün AFS-5. gün AFS değerleri ile 0. gün AFS-5. gün AFS değerleri arasında ise anlamlı fark bulunduğu saptandı ($p>0,05$). Bu durumda AFS değerlerindeki asıl artışın 3-5. günler arasında gerçekleştiği düşünüldü. Ortanca CRP değeri 0. gün 24 mg/dl (0-183 mg/dl); 3. gün 44 mg/dl (6-218 mg/dl); 5. gün 50,5 mg/dl (0-378 mg/dl) olarak bulundu. 0, 3, 5. günlerdeki ortanca CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Neopterin ortanca değeri 0. gün 0,56 ng/ml (0,1-21,89 ng/ml); 3. gün 0,66 ng/ml (0,1-15,19 ng/ml); 5. günde 0,1 ng/ml (0,1-14,47 ng/ml) olarak bulundu. Ortanca

neopterin değerleri 0, 3, 5. günlerde karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

- Klinik Tanılı Enfeksiyon, Mikrobiyolojik Tanılı Enfeksiyon ve Odağı Bulunamayan Ateş–OBA); en yüksek ateş derecesi, ntropeni süresi, transfüzyon gereksinimi, ateşin düşme süresi ve G-CSF kullanımı bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Klinik sendrom grupları antibiyotik/antifungal profilaksi alımlarına göre karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Nötropenik ateş ataklarının %13,3' (n:4) ikili antibiyotik kombinasyonu ile tedavi edilirken; %16,7'si (n:5) ikili antibiyoterapi + glikopeptit kombinasyonu; %70'i (n:21) ise ikili antibiyoterapi + glikopeptid + antifungal tedavisi aldı.
- Nötropenik ateş atakları antifungal eklenme gereksinimi olup olmamasına göre iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Atakların %70'inde (n:21) antifungal ilaç eklenmesine gereksinim duyulduğu saptandı.
- Antifungal ilaç eklenen grubun ortalama ntropeni süresi $16,38\pm5,87$ gün; antifungal ilaç eklenmeyen grupta ortalama ntropeni süresi $9,55\pm5,10$ gün olarak saptandı. İki grup arasında ntropeni süresi bakımından karşılaştırma yapıldığında, antifungal alan grubun ntropeni süresi anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0,05$).
- Antifungal ilaç eklenen ve eklenmeyen gruplar arasında transfüzyon alımı açısından anlamlı fark olup, antifungal ilaç başlanan grubun dahaok transfüzyon aldığı saptandı ($p<0,05$).

- Antifungal ilaç eklenen ve eklenmeyen grup 0, 3, 5. günlerdeki Hb, BK, ANS, AFS, CRP ve neopterin değerleri açısından karşılaştırıldı. Antifungal ilaç eklenen grubun; 0. gün Hb düzeylerinin daha düşük olduğu, 3. ve 5. gün ANS düzeylerinin daha düşük olduğu, 0. gün AFS düzeyinin daha düşük olduğu, 3. gün ve 5. gün CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı.

Yeni tanı grubu, nötropenik ateş grubu, enfeksiyon kontrol ve sağlam çocuk kontrol grupları arasında neopterin bazal düzeylerinin karşılaştırıldığında;

- Yeni tanı almış lösemi grubunun 0. gün neopterin ortanca değerleri ile enfeksiyon kontrol grubunun neopterin ortanca değerlerinin birbirine çok yakın olduğu ve gruplar içinde en yüksek ortanca değer oldukları görüldü (7,03 ng/ml ve 7,02 ng/ml). Bu iki grubun neopterin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Nötropenik ateş atağı tanısı almış lösemili gruba ait ortanca neopterin düzeyi, yeni tanı almış lösemili hasta grubunun ve enfeksiyon kontrol grubunun ortanca neopterin düzeyine göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$).
- Nötropenik ateş atağı tanısı almış lösemili hasta grubuna ait ortanca neopterin düzeyi, sağlam çocuk kontrol grubunun neopterin düzeyi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Çalışmamız; çocukluk çağı lösemilerinde tanı anında neopterin düzeylerinin sağlam kontrollere göre belirgin olarak yüksek olduğunu, indüksiyon tedavisi ile neopterin düzeylerinin kemik iliği blast oranıyla ilişkili olarak düştüğünü göstermiş, neopterin çocukluk çağı lösemilerinde hastalık aktivitesinin

değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmüştür. Neopterin düzeylerinin nötropenik ateş atağı sırasında ön görüldüğü şekilde yükselmemesi ise, bu belirtecin nötropenik ateş atağı sırasında enfeksiyon gruplarını ayırmada kullanılabilirliği konusunda yardımcı olamayacağını düşündürmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34(6): 730-51.
2. Klastersky J, Paesmans M, Rubinstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18(16): 3038-51.
3. Persson L, Söderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson L-O, Tidefelt U. Assesment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Heamatol* 2005; 74(4): 297-303.
4. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in the early detection of bacteraemic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* 1988; 113(4): 641-5.
5. Rose PE, Johnson SA, Meakin M, Mackie PH, Stuart J. Serial study of C-reactive protein during infection in leukemia. *J Clin Pathol* 1981; 34: 263-6.
6. Riikonen P, Saarinen UM, Teppo AM, Metsarinne K, Fyhrquist F, Jalanko H. Cytokine and acute phase reactant levels in serum of children with cancer admitted for fever and neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 166(2): 432-6.
7. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1995; 21(1): 114-21.
8. Engervall P, Grantröm M, Andersson B, Björkholm M. Monitoring of endotoxin, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations in neutropenic patients with fever. *Eur J Haematol* 1995; 54(4): 226-34.

9. Kallio R, Surcel H-M, Bloigu A, Syrjälä H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of cancer patients. *Eur J Cancer* 2000; 36(7): 889-94.
10. Weiss G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Werner- Felmayer G, Semenitz E et al. Neopterin modulates toxicity mediated by reactive oxygen and chlorine species. *FEBS Lett.* 1993; 321(1): 89-92.
11. Murr C, Bergant A, Widschwendter M, Heim K, Schröcksnadel H, Fuchs D. Neopterin is an independent prognostic variable in females with breast cancer. *Clin Chem* 1999; 45(11): 1998-2004.
12. Melichar B, Solichová D, Freedman RS. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(1): 240-52.
13. Weiss G, Kronberger P, Conrad F, Bodner E, Wachter H, Reibnegger G. Neopterin and prognosis in patient with adenocarcinoma of the colon. *Cancer Res* 1993; 53(2): 260-5.
14. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Fifth ed. Philadelphia. Lippincot Williams & Wilkins Pres, 2006; 538-90.
15. Spector LG, Ross JA, Robison LL, Bhatia S. Epidemiology and Etiology. In: Pui CH, editor. *Childhood Leukemias*. 2nd ed. New York, Cambridge University Press, 2007; 48-66.
16. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. CA Global cancer statistics 2002. *Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108.

17. Ünal Ş. 1980-2003 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ünitesi'nde Lösemi ve Myelodisplastik Sendrom Tanıları Alan Hastaların Retrospektif Analizi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2005.
18. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of Trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group: Blood 2000; 95(11): 3310-22.
19. Rowe JM, Tallman MS. Intensifying induction therapy in acute myeloid leukemia: has a new standard of care emerged? Blood 1997; 90(6): 2121-26.
20. Vormoor J, Boss J, Stahkne K, Jürgens H, Ritter J, Creutzig U et al. Therapy for childhood acute myelogenous leukemias. Ann Hematol 1996; 73(1): 11-24.
21. Schiffer CA, Dodge R, Larson RA. Long term follow-up of Cancer and Leukemia Group B studies in acute myeloid leukemia. Cancer 1997; 80(11): 2210-14.
22. Rees JK. Chemotherapy of acute myeloid leukemia (AML) in UK: past, present and future. Bone Marrow Transplant 1989; 4(Suppl 1): 110-3.
23. Bodey GP, Bucley M, Sahte YS, Freireich EJ. Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with leukemia. Ann Intern Med 1966; 64(2): 328-40.
24. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M et al. Causes of fever in cancer patients. Support Care Cancer 2006; 14(7): 763-9.

25. Chanock SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10(4): 777-96.
26. www.febrilneutropeni.net
27. Crokaert F. Febrile neutropenia in children. *Int J Antimicrob Agents*, 2000; 16(2): 173-6
28. Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7(5): 937-60.
29. Pizzo PA, Ladisch S, Simon RM, Gill F, Levine AS. Increasing incidence of Gram positive sepsis in cancer patients. *Med Pediatr Oncol* 1978; 5(1): 241-4.
30. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: What is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002;15(4): 377-82.
31. Cohen J, Donnelly JP, Worsley AM, Catovsky D, Goldman JM, Galton DA. Septicemia caused by viridans streptococci in patients with leukemia. *Lancet* 1983; 2(8365-66): 1452-4.
32. Todeschini G, Vinante F, Benini F, Perini A, Pasini F, Cetto G. Gram negative septicemias in patients with hematological malignancies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20(3): 327-31.
33. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedris C, Carbonaro C, Tenover FC, Issah A et al. Outbreak of vancomycin-ampicillin and aminoglycoside- resistant *Enterococcus faecium* bacteriemia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(6):1363-7.
34. Chanock SJ. Infections in the immunocompetent child. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Krugman'ın Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları*, 11. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2006;17: 293-323.

35. Henson D, Siegel SE, Fucillo DA, Matthew E, Levine AS. Cytomegalovirus Infections During Acute Childhood Leukemia. *J Infect Dis* 1972; 126(5): 469-81.
36. Walsh Thomas J. Management of immunocompromised patients with evidence of an invasive mycosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7(5): 1003-26.
37. Crislip MA, Edwards JE. Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3(1): 103-82.
38. Crassard N, Hadden H, Piens MA, Pondarré C, Hadden R, Galambrun C et al. Invasive aspergillosis in a paediatric haematology department: a 15-year review. *Mycoses* 2008; 51(2): 109-16.
39. Pannuti CS, Gingrich RD, Pfaller MA, Wenzel RP. Nosocomial pneumonia in adult patients undergoing bone marrow transplantation: A 9 year study. *J Clin Oncol* 1991; 9(1): 77-84.
40. Ansorg R, Van den Boom R, Rath PM. Detection of aspergillus galactomannan antigen in foods and antibiotics. *Mycoses* 1997;40(9-10): 353-7.
41. Sickles EA, Grene WH, Wiernik PH. Clinical presentation in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135(5): 715-9.
42. Schrimpf S. Overview of empiric antibiotic therapy for the febrile neutropenic patient. *Rev Infect Dis* 1985; 7(suppl 4): 734-40.
43. Devecioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu: Tanımlar ve Tanı Yöntemleri. *Flora* 2004; 9(1): 5-28.

44. Çetinkaya M. Lösemili ve Solid Tümörlü Çocuklarda Nötropenik Ateş Tedavisinde Sefepim Monoterapisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2006.
45. Begala JE, Mather K, Cherry JD. Risk of infection associated with the use of Broviac and Hickman catheters. *Am J Infect Control* 1982; 10(1): 17-23.
46. Lazarus HM, Lowder JHN, Herzig RH. Occlusion and infection in Broviac catheters during intensive chemotherapy. *Cancer* 1983; 52(12): 2342-8.
47. Viscoli C, Garaventa A, Boni L, Melodia A, Dini G, Cuneo R et al. Role of Broviac catheters in infections in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7(8): 556-60.
48. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JA et al. Guidelines for the management of intravascular catheter related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32(9): 1249-72.
49. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildemberger P et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients; use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 796-805.
50. Commers JR, Robichaud K, Pizzo PA. New pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients being treated with antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3(5): 423-8.

51. Maartens J, Van Eldere J, Verhaegen J, Verbeken E, Verschokelen J, Boogaerts M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002; 186(9): 1297-306.
52. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bensten C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190(3): 641-9.
53. Karthaus M, Ganser A. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia. *Br J Haematol* 2000; 109(3): 672
54. Kushner I. The acute phase response: An overview. *Methods Enzymol* 1988; 163: 373-83.
55. Massaro SRK, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis* 2007 (Nov 22): 7-137.
56. Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C. Utility of procalcitonin in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis* 2006; 43(4): 468-73.
57. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Recombinant human interleukin-6 (IL6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett*. 1988; 232(2): 347-50.

58. Schwaighofer H, Herold M, Schwarz T, Nordberg J, Ceska M, Prior C et al. Serum levels of interleukin-6, interleukin-8 and C-reactive protein after human allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1994; 58(4): 430-6.
59. Prat C, Snacho JM, Dominguez V, Xicoy B, Gimenez M, Ferra C et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL6 and IL8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(9): 1752-61.
60. Mayhall CG. Diagnosis and management of infections of implantable devices used for prolonged venous access. *Curr Clin Top Infect Dis* 1992; 12: 83-110.
61. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular-device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control* 1996; 24(4): 262-77.
62. Secmeer G, Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Cengiz B, Kutluk T 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.
63. Meuwissen JH, Tauber I, Leewenberg AD, Beckers PJ, Sieben M. Parasitologic and serologic observations of infection with *Pneumocystis* in Humans. *J Infect Dis* 1977;136(1): 43-9.
64. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M et al. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury. *Cancer* 2004; 100 (9 Suppl): 1995-2025.

- 65.** Overholser CD, Peterson DE, Williams LT, Schimpff SC. Periodontal infection in patients with acute nonlymphocyte leukemia. Prevalence of acute exacerbations. Arch Intern Med 1982 ;142(3): 551-4.
- 66.** Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient of fever in cancer patients with low risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. Am J Med 1995; 98(3): 224-31.
- 67.** Innes H, Lim LS, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Support Care Cancer (MASCC) risk index: Feasibility and safety in routine clinical practice. Support Care Cancer 2008; 16(5): 485-91.
- 68.** Klaassen RJ, Goodman R, Pham BA, Doyle JJ. Low-risk prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. J Clin Oncol 2000; 18(5): 1012-9.
- 69.** Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2001; 33(8): 1295-301.
- 70.** Cometta A, Glauser MP. Empiric antibiotic monotherapy with carbapenems in febrile neutropenia: a review. J Chemother 1996; 8(5): 375-81.
- 71.** Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? Clin Infect Dis 1999; 29(3): 508-14.

72. Raad II, Abi-Said D, Rolston KV, Karl CL, Bodey GP. How should imipenem cilastatin be used in the treatment of fever and infection in neutropenic cancer patients? *Cancer* 1998; 82(12): 2449-58.
73. Kline RM, Baorto EP. Treatment of pediatric febrile neutropenia in the era of vancomycin-resistant microbes. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44(3): 207-14.
74. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidim in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(21): 3690-8.
75. Bohme A, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. Piperacillin-Tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: a prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998; 3(7): 324-30.
76. Klastersky J, Vamecq G, Cappel R, Swings G, Vandenborre L. Effects of the combination of gentamicin and carbenicillin on the bactericidal activity of serum. *J Infect Dis* 1972; 125(2): 183-6.
77. Feld R. Vancomycin as a part of antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29(3): 503-7.
78. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, Contor SB, Martin CG, Kurtin D. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy for febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000; 18(21): 3699-706.

79. Woo PC, Wong SS, Lum PN, Hui WT, Yuen KY. Cell-wall deficient bacteria and culture negative febrile episodes in bone-marrow recipients. *Lancet* 2001; 357(9257): 675-9.
80. Freifeld A, Pizzo P. Use of flouroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16(1): 140-5.
81. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG, Levine AS, Deisseroth AB. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67(2): 194-200.
82. Hughes WT, Patterson G. Post-sepsis prophylaxis in cancer patients. *Cancer* 1984; 53(1): 137-141.
83. Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 25(1): 74-8.
84. Genç Halide. Çocukluk Çağı Enfeksiyonlarının Tanı ve Takibinde Prokalsitonin, neopterin ve C-Reaktif Proteinin Yeri, Uzmanlık Tezi, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta, 2003.
85. Huber C, Fuchs D, Hausen A, Margretier R, Reibnegger G, Spielberger M, Wachter H. Pteridines as a new marker to detect human T-cells activated by allogeneic or modified self major histocompatibility complex determinants. *J Immunol* 1983; 130(3): 1047-50.

86. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, Reibnegger G, Wachter H. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon gamma. *J Exper Med* 1984; 160(1): 310-16.
87. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab* 2002; 3(2): 175-187.
88. Duch DS, Bowers SW, Woolf JH, Nichol CA. Biopterin cofactor biosynthesis; GTP cyclohydrolase, neopterin and biopterin in tissues and body fluids of mammalian species. *Life Sci* 1984; 35(18): 1895-7.
89. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 101(1): 1-6.
90. Müller M, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in clinical practice. *Clin Chim Acta* 1991; 201(1-2): 1-16.
91. www.brahms.de
92. <http://en.wikipedia.org/wiki/file:Neopterin.svg>
93. Brown RR, Lee CM, Kohler PC, Hank JA, Storer BE, Sondel PM. Altered tryptophan and neopterin metabolism in cancer patients treated with recombinant interleukin 2. *Cancer Res* 1989; 49(17): 4941-4.
94. Denz H, Fuchs D, Huber H, Nachbaur D, Reibnegger G, Thaler J et al. Correlation between neopterin, interferon-gamma and haemoglobin in patients with hematological disorders. *Eur J Haematol* 1990; 44(3): 186-9.

- 95.** Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 1989; 27: 81-141.
- 96.** Weiss G, Schwaighofer H, Herold M, Nachbaur D, Wachter H, Niederwieser D, Werner ER. Nitric oxide formation as predictive parameter for acute graft-versus-host disease after human allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1995; 60(11): 1239-44.
- 97.** Schwaighofer H, Kernan NA, O'Reilly RJ, Brankova J, Nachbaur D, Herold M et al. Serum levels of cytokines and secondary messages after T-cell-depleted and non-T-cell-depleted bone marrow transplantation: influence of conditioning and hematopoietic reconstitution. *Transplantation* 1996; 62(7): 947-53.
- 98.** Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Lang F, Wachter H. 7,8-Dihydroneopterin upregulates interferon-gamma promoter in T cells. *Immunobiology* 1996; 196(4): 350-5.
- 99.** Shneemann M, Schoedon G, Hofer S, Blau N, Guerrero L, Schaffner A. Nitric oxide synthase is not a constituent of the antimicrobial armature of human mononuclear phagocytes. *J Infect Dis* 1993; 167(6): 1358-63.
- 100.** Schobersberger W, Hoffmann G, Grote J, Wachter H, Fuchs D. Induction of Inducible Nitric Oxide synthase expression by neopterin in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1995; 377(3): 461-4.

- 101.** Überall F, Werner- Felmayer G, Schubert C, Grunicke HH, Wachter H, Fuchs D. Neopterin derivatives together with cyclic guanosine monophosphate induce c-fos gene expression. *FEBS Lett* 1994; 352(1): 11-4.
- 102.** Fuchs D, Stahl-Hennig C, Gruber A, Murr C, Hunsmann G, Wachter H. Neopterin—its clinical use in urinalysis. *Kidney Int* 1994; 46: 8-11.
- 103.** Rainer TH, Chan CP, Leung MF, Leung W, Ip M, Lee N et al. Diagnostic utility of CRP to neopterin ratio in patients with acute respiratory tract infections. *J Infect* 2009; 58(2): 123-30.
- 104.** Barak M, Merzbach D, Gruener N. Neopterin measured in serum and tissue culture supernatants by a competitive enzyme-linked immunosorbant assay. *Clin Chem* 1989; 35(7): 1467-71.
- 105.** Manes G, Spada OA, Rabitti PG, Feola B, Misso S, Minerva A et al. Neopterin serum levels in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Pancreatol* 1999; 25(1): 31-7.
- 106.** Koalfen W, Korinthenberg R, Teuber J. Intrathecal production of neopterin in meningitis in childhood. *Klin Pediatr* 1990; 202(6): 399-403.
- 107.** www.seer.cancer.gov/publications/childhood/leukemia.pdf
- 108.** Millot F, Dhondt JL, Mazingue F, Mechinaud F, Auget JL, Bauters F et al. Cerebrospinal fluid neopterin levels in children with central nervous system leukemia. *Leuk Lymphoma* 1993; 9(4-5): 351-6.
- 109.** Caenazzo A, Pietrogrande F, Sgarabotto D, Dazzi F, Sartori D, Vattamattathil KP et al. Serum neopterin levels in haematological malignancies. *Haematologica* 1993; 78(4): 225-9.

- 110.** Motyl T, Traczyk Z, Holska W, Daniewska-Michalska D, Cieśluk S, Kukulska W et al. Comparison of urinary neopterin and pseudouridine in patients with malignant proliferative diseases. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31(4): 205-9.
- 111.** Davies SV, Carter C, Williams MD, Pollock A, Leeming RJ. The significance of neopterin and biopterin concentrations at presentation in haematological malignancies. *Clin Lab Haematol* 1992; 14(1): 41-6.
- 112.** Marth C, Weger H, Muller-Holzner E, Zeimet AG, Moncayo-Naveda H, Daxenbichler G et al. The prognostic value of nuclear roundness and neopterin in ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A(13): 1863-8.
- 113.** Reibnegger G, Bichler AH, Dapunt O, Fuchs DN, Fuith LC, Hausen A et al. Neopterin as a prognostic indicator of patients with carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Res* 1986; 46(2): 950-5
- 114.** Bichler A, Fuchs D, Hausen A, Hetzel H, König K, Wachter H. Urinary neopterin excretion in patients with genital cancer. *Clin Biochem* 1982; 15(1): 38-40.
- 115.** Zeimet AG, Windschwendter M, Uhl-Steidl M, Müller-Holzner E, Daxenbichler G, Marth C et al. High serum levels of soluble CD44 variant isoform v5 are associated with favourable clinical outcome in ovarian cancer. *Br J Cancer* 1997; 76(12): 1646-51.
- 116.** Aval Lundqvist E, Nordstrom L, Sjovall K, Eneroth P. Evaluation of seven different tumour markers for the establishment of tumour marker panels in gynecologic malignancies. *Eur J Gynaecol Oncol* 1989; 10(6): 395-405.

117. Melichar B, Lenzi R, Rosenblum M, Kudelka AP, Kavanagh JJ, Melicharova K et al. Intraperitoneal fluid neopterin, nitrate, and tryptophan after regional administration of interleukin-12. *J Immunother*. 2003; 26(3): 270-6.
118. Fuith LC, Fuchs D, Reibnegger G, Wachter H. Prognostic value of CA 125 and neopterin in women with ovarian cancer undergoing second-look laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ;165(3):779.
119. Balkwill F, Montavani A. Inflammation and Cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357(9255): 539-45.
120. Alleva DG, Burger CJ, Elgert KD. Tumor-induced regulation of suppressor macrophage nitric oxide and TNF- α production. Role of tumor-derived IL10, TGF- β and prostoglandin E. *J Immunol* 1994; 153(4): 1674-86.
121. Kutluk T, Kurne O, Akyüz C, Ceyhan M, Karna G, Büyükpamukçu M et al. Cefepime versus meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(3): 284-6.
122. Mathur P, Chaudhry R, Kumar L, Kapil A, Dhawan B. A study of bacteraemia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. *Med Oncol* 2002; 19(4): 267-2.
123. Kebudi R, Görgün O, Ayan I, Gürler N, Akici F, Töreçi K. Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36(4): 434-41.

- 124.** Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JR. Fever in pediatric and young patient cancer: A prospective study of 1001 episodes 1982; 61(3): 153-65.
- 125.** Kocak U, Rolston K, Mullen CA. Fever and neutropenia in children with solid tumors is similar in severity and outcome to that in children with leukemia. Support Care Cancer 2002; 10(1): 58-64.
- 126.** Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. Pediatr Hematol Oncol 2008; 25(5): 385-92.
- 127.** Meir HM, Balawi IA, Meer HM, Nayel H, Al-Mobarak MF. Fever and granulocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia under induction therapy. Saudi Med J 2001; 22(5): 423-7.
- 128.** Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. 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 receptor 2. Br J Hematol 2000; 111(4): 1093-102.
- 129.** Kebudi R, Anak S, Vural S. Pediatrik Hematoloji-Onkoloji merkezlerinde febril nötropeni tanı ve tedavi uygulamaları, çalışmaları ve sonuçları. Febril Nötropeni Toplantıları. Abant, 2004.
- 130.** Roguin A, Kasis I, Ben-Arush MW, Sharon R, Berant M. Fever and neutropenia in patients with malignant disease. Pediatr Hematol Oncol 1996; 13(6): 503-10.

- 131.** Tezcan G, Küpesiz A, Öztürk F, Ögüç D, Gültekin M, Yeşilipek A, Hazer V. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23(3): 217-29.
- 132.** Gençer S, Salepçi T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect* 2003; 47(1): 65-72.
- 133.** Riikonen P, Saarinen UM, Mäkipernaa A, Hovi L, Pihkala J, Jalanko H. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13(3): 197-202.
- 134.** Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildemberger P et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients; use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 796-805.
- 135.** Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The Identification of febrile, neutropenic children at low risk of bacteraemia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77(4): 791-8.

8. ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİLERİNDE VE NÖTROPENİK ATEŞ ATAĞI SIRASINDA NEOPTERİN DÜZEYLERİ

Çalışmamızda, makrofajlardan salınarak hücresel bağışıklıkta rol oynayan neopterin; çocukluk çağı lösemilerinde tanı, indüksiyon tedavisi ve nötropenik ateş sırasındaki düzeyleri araştırıldı. 20 ALL/5AML (0-18 yaş) olgusu ile ‘Yeni Tanı Grubu’ oluşturuldu. İndüksiyon tedavisinin 0, 15, 33. günlerinde; kan alınarak ELISA yöntemiyle çalışıldı. Neopterin düzeyleri beyaz küre (BK), mutlak nötrofil (ANS), mutlak fagosit sayısı (AFS), CRP düzeyleri ve kemik iliği blast aspirasyon bulgularıyla karşılaştırıldı. Hem ALL, hem AML grubunda neopterin düzeylerinin indüksiyon tedavisi boyunca diğer parametrelerle ve kemik iliği blast yüzdesi ile uyumlu olarak düştüğü saptandı ($p<0,05$).

Çocukluk çağı lösemi olgularında nötropenik ateş atağı sırasında neopterin düzeyleri, 19 hastadaki(1-18 yaş) 30 nötropenik ateş atağında değerlendirildi. Ateşin 0, 3, 5. günlerinde neopterin düzeyleri; BK, ANS, AFS, CRP düzeyleri ile karşılaştırıldı. ANS, AFS düzeylerinde 3-5. günler arasında artış görülürken ($p<0,05$); CRP, neopterin düzeyleri 0, 3, 5. günlerde değişmedi ($p>0,05$). Ateş atakları klinik (n:15); mikrobiyolojik tanıli enfeksiyon (n:7) ve odağı bulunamamış ateş (n:8) olarak üç gruba ayrıldı. Gruplar arasında neopterin düzeyi farklı saptanmadı..

Söz edilen iki grup ile enfeksiyon kontrol grubu (n:19) (1-18 yaş) ve sağlam çocuk kontrol grubunun (n:21) (6-18 yaş) neopterin düzeyleri karşılaştırıldı. Yeni tanı grubunda 7,03 ng/ml (0,1-17,04), nötropenik ateş grubunda 0,56 ng/ml (0,1-21,85), enfeksiyon kontrol grubunda 7,02 ng/ml (0,1-27,22) ve sağlam çocuk kontrol grubunda 0,1 ng/ml (0,1-4,29) olarak saptandı. Yeni tanı ve enfeksiyon kontrol grubunun neopterin değerlerinin en yüksek ortanca değer oldukları

görüldü. Nötropenik ateş grubunun neopterin düzeyi sağlam çocuk kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0,05$).

Çalışmamız, çocukluk çağı lösemilerinde tanı anında neopterin düzeyinin yüksek olup, hastalık aktivitesini göstermede kullanılabileceğini düşündürdü.

Anahtar kelimeler: çocukluk çağı lösemisi, nötropenik ateş, neopterin

9. SUMMARY

DIAGNOSTIC VALUE OF NEOPTERIN DURING NEUTROPENIC FEVER AND DETERMINATION OF DISEASE BURDEN IN CHILDHOOD LEUKEMIAS

Neopterin is secreted from macrophages on stimulation by IFN- γ . We investigated levels of neopterin at the time of diagnosis of childhood leukemia, throughout induction therapy and in neutropenic fever. 18 ALL/5AML (0-18 ages) were determined as 'Newly diagnosed leukemia group'. Samples for neopterin levels were taken at 0, 15th, 33rd day of induction therapy in ALL and 0, 15th in AML and tested with ELISA. Neutrophil count (WBC), absolute neutrophil count (ANC), absolute phagocyte count (APC), c-reactive protein (CRP), bone marrow blast percentages were determined. All these parameters and neopterin levels decreased towards 33rd day. As a second group named 'neutropenic fever group'; 30 neutropenic fever episodes, in 19 childhood leukemia patients (15 ALL, 4 AML, aged 1-18 years) were studied. WBC, ANC, APC, CRP, neopterin levels were determined at 0, 3, 5th day of the fever. Increase in ANC, APC were seen between 3-5th days ($p < 0,05$); however CRP, neopterin levels didn't change ($p > 0,05$). Episodes were classed as; clinically documented (n:15); microbiologically documented infection (n:7) and fever of unknown origin (n:8). Neopterin levels were not different among these groups.

Newly diagnosed and neutropenic fever groups were compared with infection control (n:19) (1-18 ages) and healthy control groups (n:21) (6-18 ages). Median neopterin level was: 7,03 ng/ml (0,1-17,04) in newly diagnosed; 0,56 ng/ml (0,1-21,85) in neutropenic fever; 7,02 ng/ml (0,1-27,22) in infection control and 0,1 ng/ml (0,1-4,29) in healthy control groups. Levels in infection control and newly diagnosed groups were the highest within all groups. We

showed that neopterin levels are high at the time of diagnosis, decrease to normal levels during induction therapy, so can be used in determination of activity of childhood leukemia.

Keywords: childhood leukemia, neutropenic fever, neopterin

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Fatma Burcu

Soyadı: Belen

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 28.5.1979

Eğitimi:

- Mayıs 2004- Temmuz 2009: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Eğitimi
- Ekim 1997-Haziran 2003: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi-İngilizce Tıp, Tıp Eğitimi
- Eylül 1994-Haziran 1997: Ankara Özel Arı Fen Lisesi
- Eylül 1990- Haziran 1994: Ankara Özel Arı Ortaokulu
- Eylül 1989-Haziran 1990: Ankara Özel Arı İlkokulu
- Ocak 1986- Eylül 1989: Bartın Cumhuriyet İlkokulu
- Eylül 1985- Ocak 1986: Gölcük Pir-i Reis İlkokulu

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türkiye Çocuk ve Ergen Obezite Derneği

Bilimsel Etkinlikleri:

Yayınlar:

1. Sarı S, Eminoğlu FT, Belen FB, Dalgıç B, Hasanoğlu A, Boyunağa ÖL, Köybaşıoğlu A. Congenital cricopharyngeal achalasia: a rare cause of dysphagia in an infant. Turk J Pediatr 2007; 49 (2): 193-5.
2. Eminoğlu FT, Belen FB, Sarı S, Dalgıç B, Hasanoğlu A, Boyunağa ÖL, Köybaşıoğlu A. Beslenme güçlüğü olan bir bebekte konjenital krikofaringeal akalazya. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005;1(10): 47-8.

3. Yeşilkaya E, Belen FB, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008; 50: 147-50.
4. Derinöz O, Belen FB. Ergenlik döneminde sıklığı artan bir acil servis tanısı: 4 olgu ile akut alkol zehirlenmesi. *Türk Ped Arş* 2008; 43:143-5.
5. Eminoğlu FT, Küçükçongar A, Yılmaz FB, Aktaş A, Hasanoğlu A. Dokuz yaşındaki kız hastada *Listeria menenjit*i. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008; 17:183-5.
6. Belen FB, Küçükçongar A, Koca S, Okur İ, Eminoğlu FT, Ezgü FS, Tümer L, Hasanoğlu A. Tip 1 Gaucher hastalarında enzim replasman tedavisinin klinik ve laboratuvar bulguları ile kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi. *J LSD* 2008; 1(1): 65-8.
7. Belen B, Akman A, Yüksel N, Dilsiz G, Yenicesu I, Olguntürk R. A case report of amitriptyline poisoning successfully treated with the application of plasma Exchange. *Ther Apher Dial* 2009 ;13 (2):147-9

Posterler:

1. Belen FB, Olcar ŞM, Akça A, Derinöz O. G.Ü.T.F. Çocuk Acil Servise Ocak- Mart 2007 tarihleri arasında başvuran 51 karbonmonoksit zehirlenmesi olgusunun incelenmesi: Bulgular ve Tedavi. *Türkiye Milli Pediatri Derneği 2. Kış Zirvesi*. 6-8 Mart 2008 Erzurum. P-16.
2. Belen FB, Temizhan M, Serdaroğlu A. Radyolojik olarak intrakraniyel kitle görüntüsü ile prezente olan bir beyin absesi olgusu. *Türkiye Milli Pediatri Derneği 2. Kış Zirvesi*. 6-8 Mart 2008 Erzurum. P-17.
3. Belen FB, Fidan K, Bakkaloğlu S, Buyan N, Söylemezoğlu O, Gürsel T, Serdaroğlu A, Boyunağa Ö. Olgu sunumu: Ateş ve derin anemi ile

- başvuran bir ksantogranülamatöz pyelonefrit olgusu. Türkiye Milli Pediatri Derneği 2. Kış Zirvesi. 6-8 Mart 2008 Erzurum. P-19.
4. Belen FB, Küçükçongar A, Hasanoğlu A. Olgu Sunumu: Akut İnfantil Hemorajik Ödem. 50. Milli Pediatri Kongresi, Fin- Türk Pediatri Günleri. 8-12 Kasım 2006. Antalya. Abstract 0294.
 5. Yeşilkaya E, Belen FB, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M, Cinaz P. Kronik otoimmün tiroiditli çocuk ve ergenlerin klinik özellikleri. PP-T09. XII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi. 25-28 Ekim 2007, Eskişehir.
 6. Belen FB, Küçükçongar A, Koca S, Okur İ, Eminoğlu FT, Ezgü FS, Tümer L, Hasanoğlu A. Tip 1 Gaucher hastalarında enzim replasman tedavisinin klinik ve laboratuvar bulguları ile kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi. 1. Uluslar arası katılımlı lizozomal hastalıklar kongresi. 16-17 Ekim 2008, Ankara. P-19.

Kurslar ve Kongreler:

1. H.Ü.T.F. Bilimsel Araştırmalar Topluluğu 1. Ulusal Cerrahi Acil Sorunlar Öğrenci Kursu. 24-26 Kasım 2000, Ankara.
2. VII. Uluslar arası Katılımlı Beslenme ve Metabolik Hastalıklar Kongresi. 27-30 Nisan 2005, Ankara.
3. Çocuk Ergen ve Obezite Derneği II. Leptin Kongresi. 8-10 Ekim 2004, Ankara.
4. Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Derneği Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu. 17-18 Aralık 2004, Ankara.
5. 50. Milli Pediatri Kongresi, Fin- Türk Pediatri Günleri. 8-12 Kasım 2006, Antalya.

6. Türkiye Milli Pediatri Derneği 2. Kış Zirvesi. 6-8 Mart 2008, Erzurum.
7. 1. Uluslar arası katılımlı lizozomal hastalıklar kongresi. 16-17 Ekim 2008, Ankara.
8. 52. Türkiye Milli Pediatri Kongresi. 12-16 Kasım 2008, Antalya.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Neonatal Resüsitasyon Programı Uygulayıcı Programı. 14-16 Nisan 2008, Ankara.
10. T.C. Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları ve Etik Kursu VI. 23 Mart- 1 Nisan 2009, Ankara.
11. Merck Serono Klinik Araştırmalar ve Kanıta Dayalı Tıp Atölyesi İstatistiksel Analize Giriş ve Orta Düzey İstatistik Analiz Eğitim Toplantısı. Kasım 2008, Ankara.

Ödüller:

1. Türk Pediatri Yeterlilik Kurulu Board Sınavı Üçüncülüğü. 13 Kasım 2008, Antalya.