

**11.** 4-7 MAYIS 2017  
Swiss Otel - İzmir

# ULUSAL PEDIATRİK HEMATOLOJİ KONGRESİ



## Kemoterapi ile İlişkili Febril Nötropeni Gelişen Pediatrik Hastalarda Trombin Oluşumu Prognostik Bir Belirteç Olabilir mi?

**Ayça Koca Yozgat<sup>1</sup>, İbrahim Eker<sup>2</sup>, Orhan Gürsel<sup>3</sup>, Muhammed Fevzi Kılınçkaya<sup>4</sup>, Derya Özyörük<sup>1</sup>,  
Abdurrahman Kara<sup>1</sup>, Neşe Yaralı<sup>1</sup>, Namık Yaşar Özbek<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Onkoloji Kliniği

<sup>2</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

<sup>4</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği

# Trombin

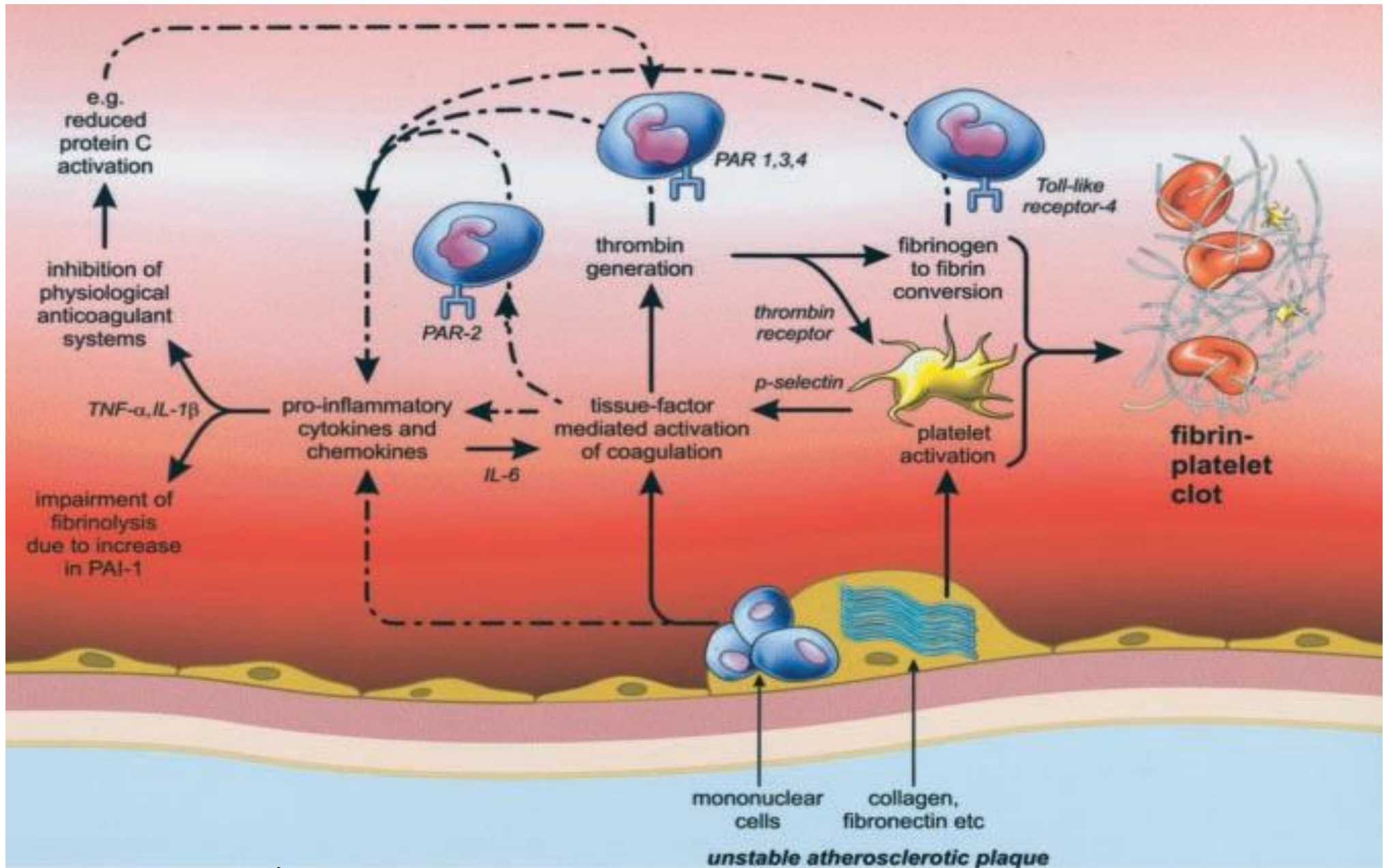
- Trombin doğal immüntenin bir bileşenidir
- Patojenlere veya doku hasarına karşı verilen yanıtları ↑

# Sepsiste indüklenen Koagülasyon Kaskadı



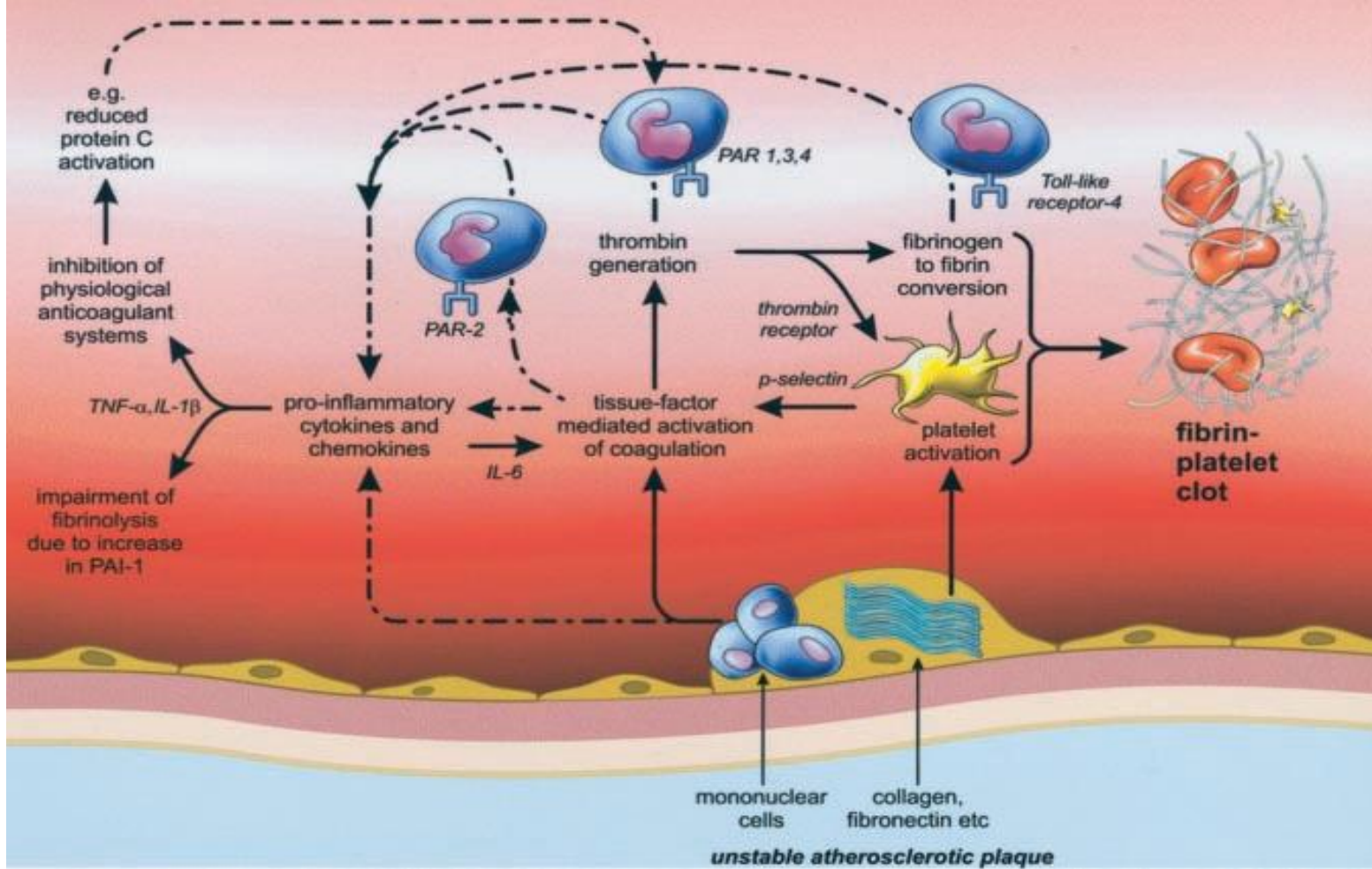
- Sepsiste;  
Proenflamatuar sitokinler → Mononükleer hücreler → Doku faktörü
- Doku faktörü; inflamasyon ile ilişkili trombin oluşumunun ana kaynağı

- Levi M, ten Cate H, Bauer KA, et al. Inhibition of endotoxin-induced activation of coagulation and fibrinolysis by pentoxifylline or by a monoclonal anti-tissue factor antibody in chimpanzees. *J Clin Invest.* 1994;93
- Franco RF, de Jonge E, Dekkers PE, et al. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. *Blood.* 2000;96



PARs: Protease activated receptors

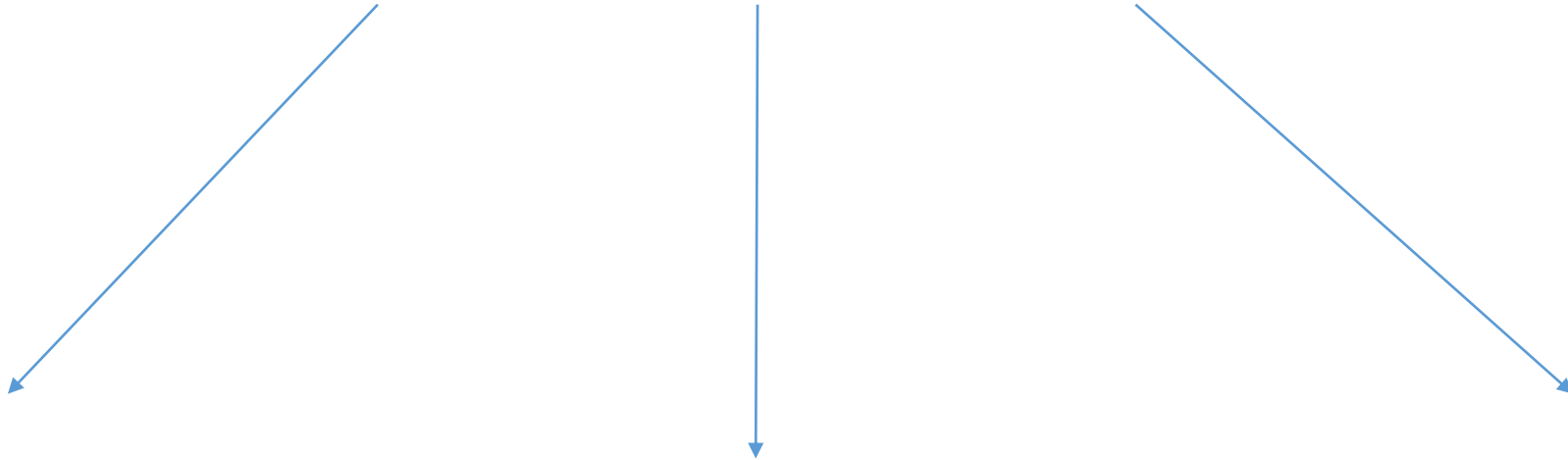
- Koagülasyon proteazları aracılığı ile oluşan inflamasyon aktivasyonunda en önemli mekanizma PARs reseptörleri ile oluşur
- PARs reseptörlerinin 4 tipi mevcuttur
- Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. 2000;407



- PAR 1,3 ve 4 trombin reseptörüdür
- PAR 2 trombine bağlanmaz fakat doku faktörü-faktör 7a kompleksi, faktör Xa ve tripsin ile aktive olabilir

- PARs; endotelyal hücreler, mononükleer hücreler, plateletler, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde eksprese edilir
- Reseptörlere trombin bağlanımı → Sitokin ve büyüme faktörleri üretimini ↑

- Doku faktörü- faktör VIIa kompleksinin ,PAR-2 reseptörüne bağlanması



Makrofaj aktivasyonu

Nötrofil infiltrasyonu

Proinflamatuvar sitokin ekspresyonu

- Cunningham MA, Romas P, Hutchinson P, et al. Tissue factor and factor VIIa receptor/ligand interactions induce proinflammatory effects in macrophages. *Blood*. 1999;94



- Febril nötropeni veya bakteriyemi durumunda hastaların % 50' sinden fazlasında sepsis geliştiği bilinmektedir
- Nötropeni sırasında sepsisin iyi yönetimi kanser tedavilerinin mortalitesini azaltmaktadır
- Ahn S, Lee YS, Lim KS et al (2013) Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. Support Care Cancer Off Jmultinatl Assoc Support Care Cancer 21
- Jeddi R, Achour M, Amor RB et al (2010) Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. Hematology 15

- Literatürde febril nötropenide ağır sepsis gelişimine dair prognostik belirteçlerle ilgili çok fazla veri yoktur
- Nötropeni süresinin uzaması; sepsis gelişen nötropenik hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir
- Ahn S, Lee YS, Chun YH et al (2011) Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. Support Care Cancer 19
- Lynn JJ, Chen KF, Weng YM et al (2013) Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. Hematol Oncol 31(4)

# Materyal-Metot

- Amaç:
  - Febril nütropeni hastalarında trombin düzeylerini incelemek
  - Trombin düzeylerinin febril nütropenili hastaların nütropeniden çıkış süresi ile ilişkisini araştırmak
  - Prognostik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmek

# Materyal-Metot

- Ocak 2016- Ağustos 2016
- Febril nötropeni tanısı konulan 35 hastanın;
  - Febril nötropeni ile ilk başvuruda
  - 48.saatte
  - Nötropeniden çıkışta
- Trombositten fakir plazma örnekleri
  - Trombin jenerasyon testi ile endojen trombin potansiyeli düzeyleri (Endojen Trombin Potansiyeli (ETP); ölçülen örnekteki total trombin düzeyi)
- ETP- nötropeniden çıkış süreleri ilişkisi
- 50 sağlıklı çocuktan elde edilen değerlerle karşılaştırıldı

# Materyal-Metot

	Hasta grubu	Kontrol grubu
Yaş ortalaması	8,4 ± 4,8 yıl	8,8 ± 4,6 yıl
E/K	20/15	32/18

# Materyal-Metot

- Tanılar:
  - ALL → 29
  - AML → 3
  - Nöroblastom → 2
  - Aplastik anemi → 1

# Sonuçlar

- Periferik ve /veya port kan kültüründe;
  - 6 hastada koagülaz negatif stafilokok ( 3'ünün port kültürlerinde de aynı etken)
  - 1 hastanın port kültüründe enterokok
  - 1 hastanın periferik kan kültüründe stenotrophomonas maltophilia izole edildi
- Hastalarımızın hiçbirinde DİK veya septik şok gelişmedi

# Sonuçlar

- Hastaların nötropeniden çıkış süreleri
  - Ortalama  $19,8 \pm 11,7$  gün
  - Minimum 7 gün
  - Maksimum 49 gün



# Sonuçlar

	ETP (nmol $\times$ dk)	48. saat ETP ilişkisi
<b>İlk başvuru</b>	1471,8 $\pm$ 582*	p: 0.007
<b>48. saat</b>	1998 $\pm$ 1037	
<b>Nötropeniden çıkış</b>	1492 $\pm$ 530	p: 0.008
<b>Kontrol grubu</b>	1260 $\pm$ 267 *	p: 0.0001

\*İstatistiksel olarak anlamlı değil

# Sonuçlar

- Febril nütropeni grubunda ilk başvuru ETP değerleri ile nütropeniden çıkış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı
- Ancak 48. saatte ölçülen ETP düzeyi ortalaması ile nütropeniden çıkış süresi arasında pozitif bir korelasyon bulunmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi

# Tartışma

- Sepsis; malignitelerin tedavisi sonrası gelişen nütropenik fazda meydana gelen mortalitelerin başlıca nedenidir
- Sepsiste kompleks prokoagülan ve antikoagülan değişiklikler inflamatuvar cevabı modifiye etmektedir
- *Bos MM, Smeets LS, Dumay I et al (2013) Bloodstream infections in patients with or without cancer in a large community hospital. Infection 41*

Mihajlovic ve ark.;

- Sepsis tanısı alan 150 hasta
- 2 grup-sepsis ve septik şok
- Ağır sepsisli ve daha kötü giden hastalarda ETP’i belirgin düşük
- Sepsisli hastalarda başlangıç trombin jenerasyon değerlendirilmesi multiorgan disfonksiyon gelişimi ve kötü sonuçların tahmin edilmesinde yararlı olabilir

- *Mihajlovic D, Brkic S, Lendak D, et al: Endogenous thrombin potential as marker of procoagulant response that can be useful in early stage of sepsis. Blood Coagul Fibrinolysis, 2017*

## Carlier ve ark;

- Ağır sepsisli 102 hasta
- Trombin jenerasyon testi 0, 3, 6 ve 10. günlerde
- 67 septik hastada kontrol gruba göre ETP de fark yok
- DIK gelişen 24 hastada ETP'de düşüş var fakat istatistiksel olarak anlamsız
- Trombin jenerasyon testi değerlerindeki örtüşme klinik pratikte kullanımını sınırlamakta

• Carlier L, Hunault G, Lerolle N, et al: Ex vivo thrombin generation patterns in septic patients with and without disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res* 135:192-7, 2015

- Sonuçlarımız kemoterapi ile ilişkili febril nütropeni gelişen pediatrik hastalarda trombin oluşumunun prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini kısmen desteklemektedir
- Konu ile ilgili daha büyük hasta gruplarında yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

TEŞEKKÜRLER...