

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA SERUM İNTERLÖKİN-6 DÜZEYLERİ

Nilgün ERTEN*, M.Akif KARAN*, Nihal SALMAYENLİ**, Sevgi K. BEŞİŞİK*, Şükrü ÖZTÜRK*, Sema GENÇ**, Şükrü PALANDUZ*, Cemil TAŞÇIOĞLU*

ÖZET

Kemoterapi sonrası nötropeni gelişen hastalarda ortaya çıkan infeksiyonlar önemli bir mortalite nedenidir. Bu hastaların hastaneye yatırılması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle yoğun tedavi uygulanması gerekir. Bu çalışmada prospektif olarak, kemoterapiye bağlı nötropeni gelişen hastalarda interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin hastalarda infeksiyona bağlı ateş yükselmesinin bir prediktörü olup olmadığı, febril nötropenik ataklarda IL-6 düzeylerinin prognostik gösterge olup olmadığı araştırıldı. Çalışmada hematolojik malign hastalık nedeniyle kemoterapi uygulanan 26 hastadaki, 31 nötropeni atağı izlendi. Febril nötropeni gelişen 26 atağın 14'ü ağır, 12'si hafif olarak değerlendirildi. Serum IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile tayin edildi. Ciddi ve hayatı tehdit eden febril nötropenik ataklarda, ateş yükseldikten sonraki ilk 24 saat içinde tayin edilen IL-6 düzeyleri, tablonun hafif seyrettiği hastalardan yüksek bulundu (sırası ile 162.71 ± 172.43 pg/ml, 28.04 ± 14.96 pg/ml, $p < 0.00001$). En yüksek IL-6 düzeyi bulunan 2 hasta bu atak sırasında kaybedildi. Hafif ve ağır seyir gösteren hasta gruplarında, ateş yükselmeden önce ve atak sonlandıktan sonra bakılan IL-6 düzeyleri arasında fark bulunmadı. IL-6 ile CRP düzeyleri ve ateş süresi arasında anlamlı, pozitif korelasyon bulundu. IL-6 düzeyinin 40 pg/dl'den yüksek olması "cutoff" değeri olarak alındığında, IL-6 düzeyleri febril nötropenik hastalarda, ciddi risk taşıyan olguları gösteren değerli bir gösterge gibi gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, interlökin-6.

SUMMARY

Serum interleukin-6 levels in febrile neutropenic patients. Infectious complications represent a significant cause of mortality in the patients with chemotherapy-induced neutropenia. Management of these patients includes hospitalization and administration of broad-spectrum antibiotics. This study prospectively evaluates that serum interleukin-6 level (IL-6) is predictor of fever due to infection in the patients with chemotherapy-induced neutropenia and that IL-6 is marker of disease severity. Serum IL-6 levels, measured by ELISA, were assessed in 26 patients with hematological malignancy for 31 episodes of chemotherapy-induced neutropenia. Twenty-six of these episodes were febrile neutropenic attacks. Fourteen of febrile neutropenic episodes were classified as severe and life threatening, but 12 as mild and moderate attacks. IL-6 levels were significantly higher within 24 hours after onset of fever in the patients with severe and life-threatening course than in those with mild and moderate course (respectively, 162.71 ± 172.43 pg/ml, 28.04 ± 14.96 pg/ml, $p < 0.00001$). Two patients who have the highest IL-6 levels have died during those episodes. Between these two groups of patients, serum IL-6 levels measured before and after febrile neutropenic episodes showed no significant differences. There were positive correlations of IL-6 with CRP, and also of IL-6 with presence of fever. These results show usefulness of serum IL-6 levels as indicator of severe infections in febrile neutropenic patients.

Key words: Febrile neutropenia, interleukin-6.

GİRİŞ

Kemoterapi gören malign hastalarda tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan nötropeni ile birlikte ateşin yükselmesi febril nötropeni

olarak adlandırılır. Ateş yükselmesi genellikle ciddi bir infeksiyonun sonucudur ⁽¹⁰⁾. Böyle hastalarda derhal intravenöz yolla, geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedaviye başlanmalıdır ⁽⁷⁾.

Mecmuaya geldiği tarih: 02.03.2000

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Proje no: Ö-657/110899

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

Sistemik bakteriyel infeksiyonun varlığında ortaya çıkan süreçlerde yer alan birçok medyatör tanımlanmıştır. Bunların belli başlıcaları tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8) ve interferon gama (IFN-gama), TNF reseptörü ve IL-1 reseptör antagonistidir (13). İnterlökin 6 (IL-6) molekül ağırlığı 22 000 ile 30 000 arasında, multifonksiyonel bir sitokin olup, geni 7. kromozomda yer alır ve pek çok hücrede sentezlenir. IL-6 B ve T hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde, ateş patogeneğinde, hepatositlerde akut faz proteinlerinin sentezlenmesinde önemli rol oynar (12). IL-6'nın, multiple myeloma, AIDS, romatoid artrit gibi hastalıkların yanısıra, sepsis ve infeksiyon hastalıklarının sorumlu bulunduğu nedeni bilinmeyen ateş olgularında tam ve takipte yararlı olduğu bildirilmiştir (4,15). Febril nötropenik hastalarda ateşin enfeksiyona ait olup olmadığının belirlenmesinde CRP düzeylerinden yararlanılmıştır, ancak değeri tartışmalıdır (3,14).

Bu çalışmada, kemoterapiye bağlı nötropeni gelişen hastalarda serum IL-6 düzeyinin klinik seyir ve prognoz hakkında bilgi verici olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı'nda hematolojik malign hastalığı nedeniyle (6 akut lenfoblastik lösemi, 11 akut myeloid lösemi, 9 Hodgkin dışı lenfoma) kemoterapi gören 26 hastadaki (13 erkek, 13 kadın) 31 nötropeni atağı değerlendirildi. Hastaların ortalama 40 ± 19 yaşındaydı (16-86 arasında).

Özel tanımlar 1997 Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Topluluğunun hazırladığı kılavuza dayanılarak yapıldı (6). Buna göre; ateş, oral vücut sıcaklığının en az bir kez 38.3°C 'nin üzerinde olması ya da en az bir

saat süreyle 38°C düzeyinde veya üzerinde seyretmesi; nötropeni, nötrofil sayısının $<500/\text{mm}^3$ olması veya $<500/\text{mm}^3$ 'e düşmesi beklenen $1000/\text{mm}^3$ altındaki nötrofil sayımları olarak kabul edildi.

Değerlendirme kan (çevre kanı ve varsa kateterden alınan kan), lezyon ve ishal varlığında dışkı örneklerinin kültürleri, akciğer grafisi, tam kan sayımı ve biyokimyasal incelemelerle yapıldı. Febril nötropeni tanısı konan tüm olgularda Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Topluluğunun hazırladığı kılavuza (6) dayanılarak standart tedavi protokolleri kullanıldı.

Febril nötropeni atağı, (a) yedi günden uzun sürdüğünde, (b) sistemik antibiyotik tedavisi altında sepsis veya septik şoka ilerlediğinde, (c) ölümlü sonlandığında "ağır", klinik tablonun 7 gün veya daha kısa sürdüğü durumlarda ise "hafif" olarak derecelendirildi.

Serum IL-6 ve CRP düzeyi tayini için kan örnekleri (a) nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ün altına indiği ilk gün, (b) nötropenik seyrederken ateşin yükseldiği gün, (c) ateşi düştüğünde ya da ateşi yükselmeyen hastalarda nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ün üzerine çıktığında alındı. EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örnekleri, serumları ayrıştırıldıktan sonra IL-6 tayini yapılmaya kadar -70°C 'de saklandı.

IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile "Immuno-tech" marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Sağlıklı kişilerde bu yöntemle serum IL-6 düzeyleri 8 pg/ml 'nin altında bulunmaktadır.

İstatistiksel yöntemler

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. Parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Parametreler arasındaki korelasyonu araştırmada Pearson korelasyon katsayısından yararlanılmıştır. (Sensitivite=

Gerçek (+) / Gerçek (+) + Yalancı (-); Spesifite= Gerçek (-) / Gerçek (-) + Yalancı (+); pozitif prediktif değer= Gerçek (+) / Gerçek (-) + Yalancı (+); negatif prediktif değer = Gerçek (-) / Gerçek (-) + Yalancı (-); Tanısal doğruluk değeri= Gerçek (+) + Gerçek (-) / Tüm vakalar X 100) formüllerine göre hesaplanmıştır.

BULGULAR

Hematolojik miiğn hastalığı nedeni ile kemoterapi uygulanan 26 hastadaki 31 nötropeni atağından 26'sında febril nötropeni gelişti. Febril nötropenik atakların 14'ü "ağır", 12'si "hafif" atak olarak değerlendirildi. Hastalarda ateşli dönem 2-21 gün (7±5 gün) sürdü.

Nötropeni gelişen hastalarda, ateşi yükselmeden nötropenin düzeldiği 5 atak ile ateşi çıkan 26 atak arasında, nötropeni ilk ortaya çıktığında tayin edilen IL-6 ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 1).

Febril nötropeni ataklarında, henüz ateş yükselmeden alınan serum örneklerinde tayin edilen IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında klinik seyrin hafif olduğu olgularla ağır olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Febril nötropenik dönemin ilk günü tayin edilen IL-6 düzeyleri ise klinik seyrin ağır olduğu olgularda, hafif olgulara göre daha yüksek bulundu (Tablo 1). IL-6 düzeyi en yüksek bulunan 2 olgu (395 ve 650 pg/ml) bu dönemde kaybedildi.

Febril nötropenik atak sonlandıktan sonra IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında, klinik seyrin ağır olduğu olgularda, hafif olgulara göre daha yüksek bulunmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2).

Olguların ancak 9'unda alınan kültürlerde üreme saptandı. Kültür pozitif hastalarda serum IL-6 düzeyi kültür (-) hastalara göre daha yüksek bulunmakla birlikte, aralarındaki fark anlamlı değildi (sırasıyla, 151,94±202,95 pg/ml, 73,35± 93,21 pg/ml, p>0.05).

Febril nötropenik dönemin ilk günü tayin edilen CRP düzeyleri ise klinik seyrin ağır olduğu olgularda, hafif olgulara göre daha yüksek bulundu (Tablo 3). Febril nötropeni gelişen olgularda, henüz ateş yükselmeden ve febril dönem sonlandıktan sonra bakılan CRP düzeylerinde ise klinik seyrin ağır ve hafif olduğu vakalar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Febril nötropenik dönemde, IL-6 ile CRP

Tablo 1. Nötropenik hastalarda, daha sonra ateş yükselen ve yükselmeyen hastaların serum IL-6 düzeyleri

	Ateşi yükselmeden nötropenik hastalar (n=5)	Febril nötropeni gelişen hastalar (n=13)
IL-6 (pg/ml)	28.3±26.1 (0.5-70.0 arası)	17.7±15.2 (0.1-47.5 arası)*
CRP (mg/dl)	33.6±36.3	17.5±17.4*

*p>0.05

Tablo 2. Febril nötropenik hastalarda ateş yükselmeden önce ve tablo düzeldikten sonra tayin edilen serum düzeyleri

	Hafif klinik seyirli hastalar (n=12)	Ağır klinik seyirli hastalar (n=14)
Ateş yükselmeden önce IL-6 (pg/dl)	17.5±15.6	18.1±16.1*
Tablo düzeldikten sonra IL-6 (pg/dl)	46.1±72.2	90.1±190.8*

*p>0.05

Tablo 3. Febril nötropenik hastalarda ateşin yükseldiği gün tayin edilen serum IL-6 düzeyleri

	Hafif klinik seyir gösteren hastalar (n=12)	Ağır klinik seyir gösteren hastalar (n=14)
IL-6 (pg/ml)	28.0±14.9 (15.0-65.0 arası)	162.7±172.4 (40.0-650.0 arası)*
CRP (mg/dl)	55.35±26.71	18.85±16.40#

* $P < 0.00001$ # $P = 0.03$

düzeyleri arasında anlamlı, pozitif, zayıf bir korelasyon saptandı ($p=0.04$, $r=0.42$). Febril dönemde tayin edilen IL-6 düzeyi ile ateş süresi arasında da anlamlı, pozitif, zayıf bir korelasyon saptandı ($p=0.039$, $r=0.43$).

Klinik seyrin ağır olduğu tüm olgularda serum IL-6 düzeyinin 40 pg/ml' den yüksek bulunduğu, hafif seyreden 12 olgunun ise 2'sinde yüksek (45 ve 65 pg/ml) olduğu görüldü ($p=0.00003$). Buna göre, "cutoff" değeri 40 pg/ml alındığında, test için sensitivite 1.00, spesifite 0.83, pozitif prediktif değer 0.87, negatif prediktif değer 1.00, tamsal doğruluk değeri 92 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Çalışma grubunda febril nötropeni atağı geçiren hastalarda, kliniği ağır seyreden olguların IL-6 düzeyi, kliniği hafif seyredenlere oranla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Sonuçlar kemoterapi somasında gelişen ciddi nötropenik infeksiyonlarda IL-6'nın önemli bir medyatör olduğunu düşündürmektedir. Febril nötropenik hastanın risk düzeyinin belirlenmesi düşük riskli hastaların hastaneden erken eksternasyonunu sağlayabilecektir⁽¹⁾.

Steinmetz ve ark. da pozitif kan kültürü olan nötropenik hastalarda IL-6'yı yüksek bulmuşlardır⁽¹¹⁾. Heney ve ark. çocuklarda nedeni bilinmeyen ateş vakalarında, pozitif kan kültürü olan infeksiyonlarda IL-6'nın daha yüksek olduğunu bildirdiler⁽⁵⁾. Bazı çalışmalarda Gram (+), bazılarında da Gram (-) bakteriemilerde daha yüksek IL-6 düzeyleri bulunduğunu bildirilmiştir^(5,8,11). Bizim in-

feksiyon ajanını dökümanete ettiğimiz olgu sayısı az olmakla birlikte, kültür sonuçları ile IL-6 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulamadık.

Çalışmamızda febril nötropeni atağının klinik olarak ağır seyrettiği hastaların tümünde IL-6 düzeyi 40 pg/ml ve üzerinde bulunmuş olup en yüksek değerler 395 ve 650 pg/ml olmak üzere ölümle sonuçlanan iki olguda saptandı. Bazı yazarlar da IL-6'nın ölmeden önce çok yüksek değerlere ulaştığını bildirmişlerdir^(9,11). Ateş yükselmeden düzelen 5 nötropeni atağından ise sadece 1'inde IL-6 düzeyi 40 pg/ml'nin üzerindeydi. Bu sonuca göre (40 pg/ml olmasının febril nötropeni atağının ağır hatta letal seyredebileceğinin bir göstergesi olabileceğini düşünüyoruz. Engel ve ark. serum IL-6 düzeyinin "cutoff" değeri olarak 250 pg/ml'yi aldıklarında sensitiviteyi %85, spesifiteyi %95 bulmuşlardır⁽²⁾.

IL-6 birçok değişik hücrelerden salgılanabilen bir sitokin olup, febril nötropenik hastalarda nötrofiller ve monositler IL-6 yüksekliğinin kaynağı olmasa gerektir. Fibroblastlar, endotel hücreleri, hepatositler veya tümör hücreleri (hematopoetik veya nonhematopoetik) IL-6 salgıladığı gösterilmiş olan hücreler arasındadır⁽¹⁵⁾. Febril nötropenik hastalarda artan serum IL-6 düzeyleri bu hücrelerden salgılanmış olabilir.

Sonuçlarımıza göre, IL-6 düzeyi nötropenik hastada bir febril atak gelişip gelişmeyeceğini göstermede yararlı olmamaktadır. IL-6 tayini için ilk kanı nötropeni ortaya çıktığı gün aldık, ateş ile nötropeniyi aynı anda saptayabildiğimiz gibi bazı hastalarda ateş 4 güne

kadar gecikebilmiştir. Febril nötropenik atak sonlandıktan sonra klinik seyirin ağır ve hafif geçtiği hastaların IL-6 düzeyleri arasında da anlamlı fark bulamadık. Bununla beraber, bu dönemde sık aralıklı IL-6 takibi yapmadığımız hatırlanmalıdır.

Steinmetz ve ark nötropenik hastada ateş yükselmeden önceki 72 saat ve sonraki 72 saat IL-6 düzeylerini izlemişler ve en yüksek değerin ateşin yükselmesini takip eden 24 saat içinde olduğunu görmüşlerdir ⁽¹¹⁾. Biz hastalarımızda ateş yükseldikten somaki ilk 24 saat içinde IL-6 düzeylerini tayin etmiştik. Yarar-maliyet ilişkisi açısından febril nötropeni tanısı konan hastadan hemokültür alınırken IL-6 tayini için de kan alınmasının uygun olacağı, daha önce ve takip için daha sonra yeni bir IL-6 tayininin uygun olmadığını düşünüyoruz.

IL-6 ile CRP düzeyleri arasında da anlamlı, pozitif, zayıf bir korelasyon saptanmıştır ($p=0.04$, $r=0.42$). IL-6'nın CRP'ye göre hastada riskin gösterilmesinde daha kuvvetli bir gösterge olduğu görülmektedir (Tablo 3). Sepsisli hastalarda IL-6'nın CRP'den daha önce yükselmeye başladığı gösterilmiştir ⁽⁵⁾. IL-6 daha önce hepatositleri uyaran faktör olarak da adlandırılmaktaydı ve karaciğerden CRP gibi akut faz reaktanlarının salınımını uyarmaktadır ⁽¹⁵⁾.

Sonuç olarak, nötropenik hastada ateşin yükseldiği ilk gün serum IL-6 düzeyine bakılması febril nötropeni atağının klinik seyri açısından klinisyene yol gösterebilir. Bakılan IL-6 düzeyinin 40 pg/ml ve üzerinde olması klinik tablonun ağır seyredebileceği ve mortalitenin yüksek olabileceğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. De Bont ESJM, Vellenga E, Swaanenburg JCJM, Fidler V, Visser-Van Brummen PJ, Kamps WA: Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicemia among cancer patients with fever and neutropenia. *Br J Hematol* 107: 375 (1999).
2. Engel A, Mack E, Kern P, Kern WV: An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 26: 213 (1998).
3. Gozzard DI, French EA, Blecher TE, Powell RJ: C-reactive protein levels in neutropenic patients with pyrexia. *Clin Lab Haematol* 7: 307 (1985).
4. Haek CE, de Groot ER, Felt-Bersma RJF, Nuyens JF, Strack van Schijndel RJM, Eerenberg-Belmer AJM, Thijs LG, Aarden LA: Increased plasma levels of interleukin-6 levels in sepsis. *Blood* 74: 1704 (1989).
5. Heney D, Lewis IJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whicher JT: Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 165: 886 (1992).
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS: From the Infectious Disease Society of America: guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 25:551 (1997).
7. Lcc J.W, Pizzo PA: Management of cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin N Am* 7: 937 (1993).
8. Lehrnbecher Th, Venzon D, de Haas M, Chanock SJ, Köhl J: Assesment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc(receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 29: 414 (1999).
9. Ostermann H, Rothenburger M, Mesters RM, van de Loo J, Kienast J: Cytokine response to infection in patients with acute myelogenous leukemia following intensive chemotherapy. *Br J Haematol* 88: 332 (1994).
10. Pizzo AP: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Eng J Med* 328: 1323 (1993).
11. Steinmetz HT, Herbertz A, Bertram M, Diehl V: Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis* 171: 225 (1995).
12. Van Snick J: Interleukin-6: An overview. *Annu Rev Immunol* 8: 253 (1990).
13. Waage A, Steinsham S: Cytokine mediators of septic infections in normal and granulocytopenic host. *Eur J Haematol* 50: 243 (1993).
14. Williams M, McCallum J, Dick HM: The detection of infection in leukemia by serial measurement of C-reactive protein. *J Infect* 4: 139 (1982).
15. Wolvckamp MCI, Marquet RL: Interleukin-6: historical background, genetics and biological significance. *Immunol Letters* 24: 1 (1990).