

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARIN TAKİBİNDE PRESEPSİNİN YERİ

Dr. NEJLA YILMAZ GÖCEN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARIN TAKİBİNDE PRESEPSİNİN YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. NEJLA YILMAZ GÖCEN

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Ziya Kuruüzüm

Bu araştırma DEU Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından sayı
2019.KB.SAG.059 ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Tablo Listesi.....	i
Şekil Listesi.....	v
Kısaltmalar.....	vi
Teşekkür	ix
Özet	1
Summary	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Febril Nötropeni	6
2.1.1. Tanımlamalar.....	6
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.2.1. Febril nötropeni insidansı.....	7
2.1.3. Etiyoloji.....	8
2.2. Enfeksiyon İmmünolojisi.....	12
2.3. Sepsis	14
2.3.1. Febril nötropeni ve sepsis.....	16
2.4. Biyobelirteçler	17
2.4.1. C-reaktif protein (CRP)	17
2.4.2. Prokalsitonin (PCT).....	18
2.4.3. Presepsin (PSP)	19
2.4.4. Febril nötropenide biyobelirteçlerin yeri	20

2.4.4.1. Biyobelirteçlerin kinetiği ve bunu etkileyen dinamikler.....	21
2.4.4.2. Biyobelirteçlerin nötropenik ateş sebepleriyle ilişkisi ve tanısal değeri.....	22
2.4.5. Febril nötropeni ve sepsis rehberlerinde biyobelirteçlerin yeri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Etik Kurul Onayı	24
3.2. Çalışmanın evreni	24
3.3 Çalışmanın yapıldığı yer.....	24
3.3.1. Dahil etme kriterleri	24
3.3.2. Dışlama kriterleri.....	25
3.3.3. Aydınlatılmış onam.....	25
3.3.4. Hasta izlemi ve örnek alınması.....	25
3.4. Örneklerin Saklanması.....	26
3.5. Örneklerin Test Edilmesi	26
3.5.1 Testin çalışma prensibi.....	28
3.5.2 Testin referans aralığı	29
3.6. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
6. EKLER	71
7. KAYNAKLAR.....	74

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Febril nötropeni ataklarında enfeksiyon oranları	9
Tablo 2. CAESAR 2019 raporuna göre kan ve BOS'tan elde edilen <i>E. coli</i> ve <i>K. pneumonia</i> izolatlarında dirençli ve orta duyarlı olanların oranları	11
Tablo 3. CAESAR 2019 raporuna göre kan ve BOS'tan elde edilen <i>P. aeruginosa</i> ve <i>Acinetobacter</i> spp. izolatlarında dirençli ve orta duyarlı olanların oranı	12
Tablo 4. Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterleri	14
Tablo 5. SOFA (sequential organ failure assessment) skorum sistemi.....	15
Tablo 6. qSOFA (quick SOFA) skorum sistemi	15
Tablo 7. MASCC skorumu.....	17
Tablo 8. Reaktif kartuş kuyucuk içerikleri	28
Tablo 9. Olgu ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	31
Tablo 10. Olgu grubunun ilk değerlendirmedeki yakınmaları	32
Tablo 11. Olgu grubunun ilk değerlendirmedeki fizik muayene bulguları	33
Tablo 12. Olgu grubunun ilk değerlendirmedeki alt grupları.....	34
Tablo 13. Olgu grubunda ilk değerlendirmede saptanan enfeksiyonların dağılımı.....	35
Tablo 14. Olgu grubunda ilk değerlendirmede bakteriyemi saptanan ataklardaki klinik özellikler.....	36
Tablo 15. Olgu grubunda ilk değerlendirmede sepsis saptanan ataklardaki klinik özellikler	37
Tablo 16. Olgu grubunda 2. kez ateş yüksekliği saptanan hastalardaki alt gruplar.....	37
Tablo 17. Olgu grubunda 2. kez ateş yüksekliği saptanan hastalarda enfeksiyonların dağılımı.....	38
Tablo 18. Elde edilen tüm izolatların oranları	40

Tablo 19. Etken mikroorganizmaların elde edilen bölgeye göre dağılımları	41
Tablo 20. Tüm kültürlerden elde edilen <i>E. coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i> izolatlarındaki direnç oranları.....	41
Tablo 21. Olgu ve kontrol grupları arasında CRP, PCT ve PSP 1. ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 22. Olgu grubundaki kişilerin CRP ölçümlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 23. Olgu grubundaki kişilerin PCT ölçümlerinin karşılaştırılması	44
Tablo 24. Olgu grubundaki kişilerin PSP ölçümlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 25. CRP, PCT ve PSP arasındaki korelasyonun incelenmesi.....	46
Tablo 26. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon ve odağı saptanmamış ateş alt grupları arasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması.....	47
Tablo 27. Klinik olarak saptanmış enfeksiyon ve odağı saptanmamış ateş alt grupları arasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması.....	47
Tablo 28. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon ve klinik olarak saptanmış enfeksiyon alt grupları arasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması.....	48
Tablo 29. Enfeksiyon ve odağı saptanmamış ateş alt grupları arasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 30. Enfeksiyon varlığını ayırt etmede CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçümdeki tanısal değerleri.....	51
Tablo 31. Olgu grubundaki kişilerde bakteriyemisi olanlar ve olmayanlar arasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması	52
Tablo 32. Bakteriyemisi olanlar ile olmayanların karşılaştırılmasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçümdeki tanısal değerleri.....	52

Tablo 33. Olgu grubundaki kişilerde bakteriyemisi olanlar ve odağı saptanmamış ateşi olanlar arasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 34. Bakteriyemi olanlar ile odağı saptanmamış ateşi olanların karşılatırılmasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçümdeki tanısal değerleri	53
Tablo 35. Olgu grubundaki kişilerde sepsis olanlar ve olmayanlar arasında CRP, PCT ve PSP ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması	54
Tablo 36. Sepsis varlığını ayırt etmede CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçümdeki tanısal değerleri.....	55
Tablo 37. İkinci kez ateş yüksekliği saptananan olgularda CRP, PCT ve PSP değerlerinin ateşten iki önceki ölçüm sonuçlarıyla bir önceki ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması.....	56
Tablo 38. İkinci kez ateş yüksekliği saptananan olgularda CRP, PCT ve PSP değerlerinin ateşten bir önceki ölçüm sonuçlarıyla ateş yüksekliği olan güne ait ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması.....	56
Tablo 39. İkinci kez ateş yüksekliği saptananan olgularda CRP, PCT ve PSP değerlerinin ateşten iki önceki ölçüm sonuçlarıyla ateş yüksekliği olan güne ait ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması.....	57
Tablo 40. İkinci kez ateş yüksekliği saptananan olgularda CRP, PCT ve PSP değerlerinin ateş yüksekliği olan güne ait ölçüm sonuçlarıyla ateşten bir sonraki ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması.....	57
Tablo 41. İkinci kez ateş yüksekliği saptananan olgularda CRP, PCT ve PSP değerlerinin ateşten bir önceki ölçüm sonuçlarıyla bir sonraki ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması.....	58

Tablo 42. İkinci kez ateş yüksekliği saptanan olgulardan sepsis kliniği olanlarda CRP, PCT ve PSP'nin ölçüm zamanına göre sonuçları	59
--	----



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. LPS'nin TLR 4'e aktarımı.....	19
Şekil 2. Presepsin ölçüm cihazı	27
Şekil 3. Presepsin reaktif kartuşu	27
Şekil 4. Testin aşamaları.....	29
Şekil 5. Olgu grubunun CRP ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri.....	43
Şekil 6. Olgu grubunun PCT ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri	44
Şekil 7. Olgu grubunun PSP ölçümlerinin ortalamaları	45
Şekil 8. Olgu alt gruplarında CRP'nin ilk üç ölçümdeki ortanca değerlerinin grafiği.....	48
Şekil 9. Olgu alt gruplarının PCT'nin ilk üç ölçümdeki ortanca değerlerinin grafiği.....	49
Şekil 10. Olgu alt gruplarının PSP'nin ilk üç ölçümdeki ortanca değerlerinin grafiği	49

KISALTMALAR

1. KT : Kemoterapi
2. CRP : C-reaktif Protein
3. PCT : Prokalsitonin
4. IDSA : Infectious Diseases Society Of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
5. ASCO : American Society Of Clinical Oncology (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği)
6. PSP : Presepsin
7. FN : Febril Nötropeni
8. KNS : Koagülaz Negatif Stafilokok
9. CAESAR : Central Asian And European Surveillance Of Antibicrobial Resistance (Dünya Sağlık Örgütü Merkez Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans)
10. UAMDSS : T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi
11. GSBL : Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz
12. MRKNS : Metisilin Dirençli KNS
13. MRSA : Metisilin Dirençli S. aureus
14. DNA : Deoksiribo Nükleik Asit
15. dsRNA : double strended Ribo Nükleik Asit
16. ssRNA : single strended Ribo Nükleik Asit
17. PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern
18. PİMP : Patojen İlişkili Moleküler Patern
19. PRR : Pattern Recognition Receptor
20. PTR : Patern Tanıma Reseptörü

21. NO : Nitrik Oksit
22. LPS : Lipopolisakkarit
23. TF : Tissue Factor (Doku Faktörü)
24. SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome
25. SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
26. qSOFA : quick SOFA
27. MASCC : Multinational Association For Supportive Care In Cancer
28. DGHO : Almanya Hematoloji Ve Medikal Onkoloji Derneği
29. TNF- α : Tümör Nekrozis Faktörü - α
30. IL-6 : Interlökin – 6
31. CD : Clusters Of Differentiation
32. PGN : Peptidoglikan
33. TLR4 : Toll Like Receptor 4
34. LBP : LPS-Binding Protein
35. IQR : Inter Quartile Range (Çeyrekler Arası Aralık)
36. OSA : Odağı Saptanmamış Ateş
37. ATG : Anti-Timosit Globulin
38. KSE : Klinik Olarak Saptanmış Enfeksiyon
39. EAA : Eğri Altında Kalan Alan
40. AGIHO : Enfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu
41. iCHOP : Yoğun Bakım Çalışma Grubu
42. SSC : Surviving Sepsis Campaign

- 43. CLEIA : Chemiluminescent Enzyme Immunassay
- 44. ALP : Alkalen Fosfataz
- 45. SPSS : Statistical Package For The Social Sciences
- 46. MKE : Mikrobiyolojik Olarak Kanıtlanmış Enfeksiyon
- 47. ROC : Receiver Operating Characteristics



TEŞEKKÜR

Tez çalışma ve yazım sürecindeki tüm katkılarından dolayı tez danışman hocam Doç. Dr. Ziya KURUÜZÜM'e,

Asistanlık eğitimimde emeği geçen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nur YAPAR, Prof. Dr. Vildan AVKAN OĞUZ, Doç. Dr. Ziya KURUÜZÜM, Dr. Öğr. Üyesi Sema ALP ÇAVUŞ, Uzm. Dr. Oya EREN KUTSOYLU, Uzm. Dr. Arzu NAZLI ZEKA ve kısa bir süre birlikte çalışma imkanı bulduğum Prof. Dr. Ayşe YÜCE'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, zorlu asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve tez sürecinde de desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Hande HAZIR KONYA, Uzm. Dr. Muammer ÇELİK, Uzm. Dr. Selcen ÖZER, Dr. Birsen Asena ÇERÇİ, Dr. Gonca DEMİREL ŞAHİN, Dr. İlkay Nur CAN, Dr. Hacer CEYLAN ÇİMENDAĞ, Dr. Medine FARAJOVA, Dr. Çağlar IRMAK, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma; tüm diğer desteklerinin yanı sıra tez çalışmamın konusunda ilham kaynağı olan sevgili kıdemlim Uzm. Dr. Madina ABDULLAYEVA'ya,

Tez çalışma sürecindeki desteklerinden dolayı Hematoloji Servisi ve Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde çalışan tüm dahiliye asistanı, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tez çalışma sonuçlarının istatistiksel analizine yardımlarından dolayı Dr. Yasin SAĞLAM'a,

Çalışmamızda yer alan tüm hastalarımıza,

Bilgiye herkes tarafından erişimi mümkün kılan Aleksandra ELBAKYAN'a,

Hayatım boyunca bana sundukları sevgi ve destekle her zaman yanımda olan canım annem Nursel YILMAZ, babam Bayram YILMAZ ve ablam Şirin YILMAZ SEMİZ'e,

Her zaman olduğu gibi tez yazım sürecinde de desteğini esirgemeyen ve ufku genişleten sevgili eşim Selçuk GÖCEN'e

en içten duygularıyla teşekkür ederim.

ÖZET

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARIN TAKİBİNDE PRESEPSİNİN YERİ

Dr. Nejla YILMAZ GÖCEN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ziya KURUÜZÜM

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 35340, Inciraltı, İzmir**

nejlayilmazgocen@gmail.com

Amaç: Presepsinin sepsiste erken dönemde tanısal değeri olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, presepsinin diğer biyobelirteçlerle karşılaştırılarak enfeksiyon tanısındaki ve febril nötropeni izlemindeki yerinin belirlenebilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 15.1.2019-15.12.2019 arasında izlenen hematolojik kanserli hastalar dahil edildi. Olgu grubundaki febril nötropenik hastalar ateş başlangıcından itibaren iki hafta boyunca 48 saatte bir, kontrol grubundaki afebril nötropenik hastalar ise bir kez değerlendirildi. Hastaların serum örneklerindeki presepsin düzeyi CLEIA (chemiluminescent enzyme immunoassay) yöntemiyle ölçüldü.

Bulgular: Olgu grubunda ateş başlangıcında ölçülen CRP, prokalsitonin ve presepsin; kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p:0,001, p:0,002, p:0,001). Enfeksiyonu olanlarda 48. saatte presepsin ve prokalsitonin, odaksız ateşi olanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p:0,04, p:0,01) ve enfeksiyon varlığının ayrımı için hem presepsin hem prokalsitoninin tanısal değeri olduğu görüldü. Bakteriyemisi olanlarda 48. saatte prokalsitoninin odaksız ateşi olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p:0,01) ve bakteriyemi ile odaksız ateş ayrımında tanısal değeri olduğu görüldü. Sepsis kliniği olanlarda ateş başlangıcında presepsin (p:0,02) ve prokalsitonin (p:0,04); 48. saatte presepsin (p:0,01), prokalsitonin (p:0,001) ve CRP (p:0,003) sepsis kliniği olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Sepsis ayrımında ateş başlangıcında presepsinin; 48. saatte presepsin, prokalsitonin ve CRP'nin tanısal değeri olduğu görüldü.

Sonuç: Sepsiste ateş başlangıcında CRP ve prokalsitoninin aksine presepsinin tanısal değeri olduğu saptanmış, 48. saatte ise prokalsitonin tanısal değeri presepsin ve CRP'ye göre yüksek saptanmıştır. Bakteriyeminin odaksız ateşten ayrımında presepsin ve CRP'nin tanısal değeri

olmadığı ancak prokalsitoninin ateşten sonra 48. saatte tanısal değerin olduğu görülmüştür. Biyobelirteçlerin farklı salınım zamanları ve yarı ömürleri göz önünde bulundurularak belirli aralıklarla izlemlerinin ve bu sonuçların klinik ile birlikte değerlendirilmesinin daha anlamlı olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, biyobelirteçler, bakteriyemi, sepsis



SUMMARY

THE PLACE OF PRESEPSIN IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS FOR FOLLOW-UP

Dr. Nejla YILMAZ GÖCEN

Thesis supervisor: Doç. Dr. Ziya KURUÜZÜM

**Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Infectious Diseases
and Clinical Microbiology, İzmir, Turkey**

nejlayilmazgocen@gmail.com

Objective : It is shown that presepsin has an early diagnostic value in sepsis. In our study, it is aimed to determine the place of presepsin in infection diagnosis and follow-up of febrile neutropenia by comparing it with other biomarkers.

Material and Method: Patients with hematological cancer who were followed up between 15.1.2019 and 15.12.2019 were included in the study. Febrile neutropenic patients in the case group were evaluated every 48 hours for two weeks from the onset of fever, and afebrile neutropenic patients in the control group once. Presepsin levels in the serum samples of the patients were measured by CLEIA (chemiluminescent enzyme immunassay) method.

Results: CRP, procalcitonin and presepsin measured at the onset of fever in the case group were significantly higher than the control group (p: 0.001, p: 0.002, p: 0.001). Presepsin and procalcitonin were found to be significantly higher at 48th hour at those with infection then those with fever of unknown origin (p: 0.04, p: 0.01) and both presepsin and procalcitonin had a diagnostic value for the distinction of infection. In patients with bacteremia, procalcitonin was found to be significantly higher at 48th hour compared to those with fever of unknown origin (p: 0.01) and it was found to have a diagnostic value in the distinction between bacteremia and fever of unknown origin. In patients with sepsis clinic; presepsin (p: 0,02) and procalcitonin (p: 0,04) at the onset of fever, presepsin (p: 0,01), procalcitonin (p: 0,001) and CRP (p: 0,003) at the 48th hour was significantly higher than those without. For the distinction of sepsis; presepsin at the onset of fever and presepsin, procalcitonin and CRP at 48th hour had a diagnostic value.

Conclusion: In sepsis, at the onset of fever presepsin has a diagnostic value, unlike CRP and procalcitonin; at 48th hour the diagnostic value of procalcitonin was higher than presepsin and CRP. It was observed that presepsin and CRP had no diagnostic value in the separation of bacteremia from fever with unknown origin, but procalcitonin had a diagnostic value at 48th hour after fever. Considering the different releasing times and half-lives of biomarkers, it is thought to be more meaningful to monitor them at certain intervals and to evaluate these results together with the clinic.

Keywords: Febrile neutropenia, biomarkers, bacteremia, sepsis



1. GİRİŞ VE AMAC

Nötropeni, kanser hastalarında hem hastalığın kendisinin hem de tedavi amaçlı uygulanan kemoterapinin (KT) etkisiyle ortaya çıkabilmektedir (1). Nötrofillerin yanı sıra enflamasyon basamaklarındaki diğer hücrelerin de sayısal veya fonksiyonel yetersizliği nedeniyle enfeksiyonun kontrol altına alınması güçleşmektedir. Dolayısıyla nötropenik olgularda enfeksiyon riski artmaktadır (2). Enflamatuvar yanıtta bozukluklar aynı zamanda enfeksiyona ait belirti ve bulguların daha az oranda ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (3). Ateş yüksekliğinin tek bulgu olabileceği gibi hiç ortaya çıkmayabileceği de bilinmektedir. Enfeksiyonun silik klinik gösterebilmesi ve başka durumların da benzer klinik sonuçlara yol açabilmesinin yanı sıra altın standart olan kültür yönteminin de örnek miktarı, örnek alım zamanı gibi değişkenlerle ilişkili olarak duyarlılığının değişmesi ve sonuçlarının geç elde edilmesi sebebiyle enfeksiyon tanısı güçleşebilmektedir (4). Ancak enfeksiyonun hızlıca ilerleyip sepsis ve ölümle sonuçlanabilmesi nedeniyle enfeksiyonun erken tanınması büyük önem göstermektedir. Nötropenik hastalarda ateş yüksekliği ve/veya enfeksiyona ait olabilecek bulguların olması durumunda kültür sonuçları beklenmeksizin antimikrobiyal tedavinin başlanması önerilmektedir (5). Enfeksiyon tanısının yanı sıra komplikasyonların öngörülebilmesi ve antimikrobiyal tedavinin modifiye edilmesine katkı sağlayacak ek tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için enflamasyon basamaklarında rol oynayan proteinler uzun zamandır araştırılmaktadır. Biyobelirteç olarak adlandırılan bu proteinlerden en sık kullanılanlar C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) olmuştur. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2010 Kanserli Nötropenik Hastalarda Antibiyotik Kullanım Rehberi'nde, çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmesi nedeniyle biyobelirteçlerin rutin kullanımı için yeterli veri bulunmadığı belirtilmişken Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve IDSA 2018 Kanserli Hastalarda Ateş ve Nötropenide Hastane Dışı Tedavi Rehberi'nde kan kültürünün duyarlılığının ve sonuç elde edilene kadar geçen sürenin sebep olduğu kısıtlamalar nedeniyle antibiyotik kullanımına rehberlik için yardımcı araç olarak kullanılabilecek biyobelirteçlere yönelen ilginin arttığı vurgulanmıştır (5, 6).

Presepsin (PSP) 2002'de tanımlanmış, 2005'de yapılan bir çalışma sonucunda kan düzeyinin PCT ve CRP'den daha erken yükseldiği ve sepsisin erken tanısında biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (7). PSP kan düzeyinin enflamatuvar uyarı sonrası 2. saatte yükselmeye başladığı, yaklaşık 3. saatte en yüksek düzeye ulaştığı ve yarılanma

ömrünün üç-beş saat olduğu gösterilmiştir (8). Nötropenik olmayan hastalarda olduğu gibi nötropenik hastalarda da PSP'nin bakteriyemi veya sepsiste erken dönemde tanısai değeri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada febril nötropenik hastalarda ateş başlangıcında ölçülen PSP değerleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuşken PCT değerleri için anlamlı fark saptanmamıştır (9). Ancak başka bir çalışmada PSP'nin 0-24 saatte bakteriyemi ve sepsis hastalarında bakteriyemi ve sepsis olmayan hastalara göre anlamlı yükseklik göstermediği saptanmıştır (10). Enflamatuvar yanıt, uyarının tipi ve şiddeti ile birlikte kişiye özel yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar ve genetik özellikler gibi faktörlerle ilişkili olarak kişiler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Çalışmalarda ise çalışmanın tasarımı ve belirlenen sınır değerlerin etkisiyle değişken sonuçlar elde edilebilmektedir. Biyobelirteçlerin kinetiği ile ilgili bilgiler yanında erken dönem tanısai değerleri hakkında farklı veriler bulunması bu yönde çalışmalara ihtiyacı arttırmaktadır. Febril nötropenide (FN) PSP'nin araştırıldığı veya diğer biyobelirteçlerle karşılaştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda febril nötropenik hastaların ateş başlangıcından itibaren iki hafta boyunca düzenli takip edilmesiyle diğer biyobelirteçlerle karşılaştırarak PSP'nin tanısai ve izlemdeki yerinin belirlenebilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Febril Nötropeni

2.1.1. Tanımlamalar

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının $<500/\text{mm}^3$ olması veya 48 saat içinde $<500/\text{mm}^3$ olmasının beklenmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Mutlak nötrofil sayısının $<100/\text{mm}^3$ olması ise derin nötropeni olarak tanımlanmaktadır. Dolaşımda mevcut olan nötrofillerin hematolojik kanserlere bağlı olarak fonksiyonlarının yetersiz olması durumu fonksiyonel nötropeni olarak adlandırılmakta ve bu hastalar da enfeksiyon açısından risk altında kabul edilmektedir (5).

Ateş, vücut sıcaklığının oral yol ile bir kez $\geq 38.3^\circ\text{C}$ veya bir saat boyunca $\geq 38^\circ\text{C}$ saptanması olarak tanımlanmaktadır. Nötropenik hastalarda mikrobiyal translokasyona sebep olmamak adına rektal yol ile, gerçek vücut sıcaklığını tam olarak yansıtmayabileceği

gerekçesiyle de koltuk altından vücut sıcaklığı ölçümü önerilmemektedir (1). Çalışmalarda vücut sıcaklığının timpanik membrandan ölçümü ile oral yoldan ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (11, 12).

2.1.2. Epidemiyoloji

Nötropeni, kanser hastalarında hem hastalığın kendisinin hem de tedavi amaçlı uygulanan KT'nin etkisiyle ortaya çıkan ve olumsuz sonuçlara yol açabilen önemli bir durumdur. Nötropenin şiddeti kanser tipi ve uygulanan KT rejimi ile doğrudan ilişkilidir (1). Nötrofiller enfeksiyonlara karşı konak savunmasında önemli role sahiptir. Nötropenik hastalarda ateş yüksekliği olması; artmış enfeksiyon riski, enfeksiyonun hızlı ve ölümcül seyredebilmesi nedeniyle erken ve dikkatli müdahale edilmesi gereken bir durumdur. Nötropenin süresi ve şiddetinin etkisinin yanı sıra uzamış lenfopeni, ileri yaş, eşlik eden başka hastalıklar, mukozit varlığı, profilaktik antibiyotik veya granülosit koloni uyarıcı faktör kullanmama gibi birçok faktör de FN ve komplikasyonlarının gelişme riskinde artışa sebep olabilmektedir (1, 2). KT sonrasında, uygulanan rejimin tipiyle ve eşlik eden diğer risk faktörleriyle ilişkili olarak %69'a varan oranlarda FN gelişebilmektedir (2). %20'den daha fazla FN gelişimiyle ilişkili olan KT rejimleri yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır (1).

2.1.2.1. Febril nötropeni insidansı

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999 yılında birçok eyaletten hastanenin veri tabanından elde edilen bilgiler ile kanser sürveyans verileri kullanılarak yıllık nötropeni ilişkili hastane yatış insidansı tüm kanser hastaları için %7,83, KT uygulanmış hastalarda hematolojik kanserler için %96, tüm kanserler için %34,2 olarak hesaplanmıştır. Bu araştırmada FN insidansı hesaplanmamıştır, ancak enfeksiyon ve/veya ateş yüksekliğinin incelenen yatışların %75,3'ünde mevcut olması suretiyle nötropeni ilişkili hastane yatışında en önemli sebeplerden olduğu görülmektedir (13). Bir araştırmada bir buçuk yıllık sürede hematoloji servisinde izlenen tüm hastalarda FN oranı %44,2 olarak saptanmıştır (14). 1996-2014 arasında yapılmış olan KT uygulanmış solid organ kanseri olan hastalarda FN ile ilişkili çalışmaların meta-analizi sonucunda bu oran %11,4 olarak bulunmuştur (15).

2.1.3. Etiyoloji

Kanser hastalarında transfüzyon, greft reddi, ilaç toksisitesi gibi durumlar da tek başına ateş yüksekliği ve/veya akut klinik kötüleşmeye sebep olabileceği gibi enfeksiyona eşlik de edebilmektedir (4, 16). Allojenik kök hücre nakli yapılan hastaların izleminde anti-timosit globulin uygulaması ve greft reddi ile ilişkilendirilmiş ateşin veya odağı saptanmamış ateşin yüksek oranda görüldüğü dikkat çekmektedir (4). Tamamında sepsis bulgularının olduğu belirtilen ve %88,3 oranında enfeksiyon saptanmış olan nötropenik hastaların incelendiği, yoğun bakım ünitesinde yürütülen bir çalışmada; kanama, emboli, kalp krizi, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı gibi durumların %39,4 oranında enfeksiyona eşlik ettiği; enfeksiyon odağı saptanmayanların ise %52'sinde mevcut olduğu görülmüştür. Bu durumların ne kadarının sepsise eşlik ettiği ne kadarının sepsisi taklit ettiği bilinmemekle birlikte nötropenik hastaların akut klinik kötüleşmeye sebep olan enfeksiyon dışı durumlar için de risk altında olduğu gösterilmiştir (16). %88,4 oranında sepsis bulguları olan febril nötropenik hastaların izlendiği başka bir çalışmada enfeksiyon odağı ancak %54,4 oranında belirlenebilmiştir (17). Odaksız nötropenik ateş olgularında antibiyotik tedavisi ile %80'e varan oranlarda klinik yanıt alındığı gösterilmiştir (18). Bu gibi veriler, odağı saptanmamış ateş hastalarında tanımlanamamış enfeksiyon olabileceği şüphesini uyandırmıştır. Bu sebeple ateş yüksekliği durumunda mikrobiyolojik kanıt beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanması önerilmektedir (5). Nötropenik hastalarda yeterli enflamatuvar yanıt oluşmadığından enfeksiyon varlığında ateş veya enfeksiyona ait diğer belirti ve bulgular ortaya çıkmayabilir (3, 19, 20). Bir çalışmada otopsi ile pnömoni tanısı kanıtlanmış olan hastaların geriye dönük incelenmesiyle %59'unda öksürük, %35'inde ral ve %20'sinde de radyolojik bulgu olmadığı gösterilmiştir (19). Öte yandan kültür yöntemi de sonuçlarının geç elde edilmesi nedeniyle tanı ve tedavi modifikasyonunda kısıtlılıklara sebep olmaktadır. Ek olarak kültür yönteminin duyarlılığı alınan örnek sayısına, örnek alım zamanına veya kullanılan yöntemle göre değişebilmektedir. Bu sebeplerle enfeksiyonun tanınması veya saptanması güçleşebilmektedir.

FN'de saptanmış enfeksiyon oranları %25,2-88,3, mikrobiyolojik kanıtlı enfeksiyon oranları %17,3-55,4, bakteriyemi oranları ise %7,7-36 arasında değişebilmektedir (4, 14, 16, 17, 21-23) (Tablo 1). En sık saptanan enfeksiyon odakları ise alt solunum yolu, gastrointestinal sistem, üriner sistem, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır (14, 17, 24). Bir

organda lokalize olmuş enfeksiyonların seyrinde bakteriyemi, immunsupresyon varlığında daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır. Bir çalışmada pnömonisi olan hastalardan zeminde kanser hastalığı ve/veya nötropeni olanlarda bakteriyemi oranı %51,4 iken kanser dışı komorbiditesi olanlarda %20,5 olduğu gösterilmiştir (25). Ancak bakteriyemide her zaman odak belirlenememektedir. Bu durum, enfeksiyon kliniğinin silik olabilmesinin yanı sıra bakteriyeminin KT ilişki mukozal hasarlanma ve mikrobiyal translokasyon sonucunda da ortaya çıkabilmesinden kaynaklanmaktadır. FN'de mantar enfeksiyonu ise %3,6-13 oranlarında görülebilmektedir (14, 21, 22).

Tablo 1. Febril nötropeni ataklarında enfeksiyon oranları

	Legrand ve ark. (Yoğun bakım ünitesi) 1998-2008 n (%)	Cattaneo ve ark. (Hematoloji ünitesi) 2004-2005 n (%)	Robinson ve ark. (Hematoloji ünitesi) 2001-2002 n (%)	Verlinden ve ark. (Hematoloji ünitesi) 2015-2016 n (%)	Hambach ve ark. (Kök hücre nakil ünitesi) 1997-1999 n (%)	Gençer ve ark. (Onkoloji ünitesi) 1997-2000 n (%)	Greco ve ark. (Hematoloji ve kök hücre nakil ünitesi) 2009-2013 n (%)
FN¹ atak sayısı	428 (100)	364 (100)	194 (100)	121 (100)	214 (100)	220 (100)	1837 (100)
Enfeksiyon	378 (88,3)	187 (51,4)	133 (68,5)	54 (44,6)	54 (25,2)	67 (30,5)	999 (54,4)
MKE ²	237 (55,4)	137 (37,7)	65 (33,5)	28 (23,1)	41 (19,2)	38 (17,3)	-
Bakteriyemi	-	89 (24,5)	45 (23,2)	23 (19)	37 (17,3)	17 (7,7)	663 (36)
Pnömoni	-	79 (21,7)	-	-	0 (0)	4 (1,8)	-
KSE ³	141 (32,9)	50 (13,7)	68 (35)	26 (21,5)	13 (6)	29 (13,2)	-
Pnömoni	99 (23,1)	30 (8,2)	17 (8,8)	-	9 (4,2)	15 (6,8)	-
OSA⁴	50 (11,7)	177 (48,6)	61 (31,5)	67 (55,4)	50 (23,4)	153 (69,5)	838 (45,6)
Tüm oranlar FN ataklarına göre verilmiştir. 1 FN: Febril nötropeni 2 MKE: Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon 3 KSE: Klinik olarak saptanmış enfeksiyon 4 OSA: Odağı saptanmamış ateş							

FN'de bakteriyel etiyoloji, KT'nin ilk kullanılmaya başlandığı yıllar olan 1940'lı yıllardan itibaren tedavi veya profilaksi amaçlı uygulanan antibiyotiklerin ve antimikrobiyal direncin değişimiyle birlikte dönemsel farklılıklar göstermiştir. 1950'lerde *Staphylococcus aureus* en sık saptanan etken olmakla birlikte *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'nin etken olduğu enfeksiyonlar da sık görülmektedir (18). Metisilin kullanıma girmesinden sonra *S. aureus* sıklığı azalmış, 1960-70'lerde *P. aeruginosa* ve gram negatif

enterik basiller ön plana çıkmıştır (18, 26-28). 1980'lerden sonra gram negatif bakterilere etkili birçok yeni antibiyotik üretilmiş, profilaksi amaçlı kullanılan diğer antibiyotiklerin yanı sıra kinolon kullanımı da araştırılmaya başlanmış, kalıcı venöz kateter kullanımı yaygınlaşmış ve mukozal hasar ile daha çok ilişkili KT ilaçları geliştirilmiştir (28). 1983'te %1,4 olan profilaktik kinolon kullanımı 1993'te %45'e çıkmıştır (26). Tüm bu faktörlerle ilişkili olarak 1980'lerin sonunda etkenler arasında, başta koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) ve streptokoklar olmak üzere, gram pozitif bakteriler baskın hale gelmiştir (18, 28). 1990'ların sonundan itibaren ise gram negatif bakterilerin sıklığının yeniden arttığını ve baskın hale geldiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur (18, 26-30). Profilaktik antibiyotik kullanımının etken profiline etkisini araştıran bir derlemede 2000-2003 arasında yapılmış çalışmalarda profilaksi kullanımı %25'den az olan merkezlerde gram negatif bakterilerin, %90'dan fazla olan merkezlerde ise gram pozitif bakterilerin baskın olduğu belirlenmiştir (27). Coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte 1998'de metisilin dirençli *S. aureus* suşlarında %90-95, metisilin dirençli KNS suşlarında %43-55, *P. aeruginosa* suşlarında %14-38, *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında ise %0-15 siprofloksasin direnci saptanmıştır (29). 2005-2011 arasında yapılmış çalışmaların derlemesinin sonucunda gram pozitif bakterilerin oranı %60, gram negatif bakterilerin oranı %40 olarak saptanmıştır. Gram negatif bakterilerde ise artmış kinolon direncine (%18-74) dikkat çekmiştir (31). IDSA 2010 Kanseri Nötropenik Hastalarda Antibiyotik Kullanım Rehberi'nde kinolon profilaksisinin, sadece yüksek riskli hastalarda kullanılması, mukozit açısından yüksek riskli olanlarda levofloksasin tercih edilmesi ve gram negatif enterik basillerde kinolon direncinin takip edilmesi önerilmiştir (5).

Mikroorganizmalarda birçok antibiyotiğe karşı direnç dünyada ve ülkemizde giderek artmaktadır. Bu yüzden ampirik antibiyotik uygulaması bölgesel direnç profili ışığında, hasta özelinde risk faktörleri göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Dünya Sağlık Örgütü Merkez Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans (CAESAR) 2019 Raporu'na göre ülkemizde kan ve beyin omurilik sıvısından elde edilen izolatlarda kinolon direnci oranı *E. coli* için %52, *Klebsiella pneumoniae* için %63; 3. Kuşak sefalosporin direnci *E. coli* için %52, *K. pneumoniae* için %71; karbapenem direnci ise *E. coli* için %3, *K. pneumoniae* için %34 saptanmış olup *E. coli* suşlarının %18'i, *K. pneumoniae* suşlarının ise %40'ı çok ilaca dirençli mikroorganizmalardır (Tablo 2). *P. aeruginosa* suşlarında kinolon direnci %33, seftazidim-sefepim direnci %27-28, piperasilin/tazobaktam direnci %34, karbapenem direnci %38, aminoglikozid direnci %12-19 olmak üzere çok ilaç direnci %28 oranında mevcuttur.

Acinetobacter türlerinde karbapenem direnci %92, çok ilaç direnci %79 oranındadır (Tablo 3). Gram pozitif bakterilerde ise direnç oranları şu şekilde belirtilmiştir: *Staphylococcus aureus* suşlarında metisiline direnç oranı %30, vankomisine orta derece duyarlılık veya direnç oranı %0; *Enterococcus faecalis* suşlarında vankomisin direnç oranı %1, *Enterococcus faecium* suşlarında ise %14; *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisiline dirençli ve orta duyarlı olanların oranı %44, makrolidlere direnç oranı %37, levofloksasine direnç oranı %7 (32). T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2016 raporuna göre gram negatif mikroorganizmalarda artan direnç oranları dikkat çekmektedir (33). Ülkemizdeki bazı merkezlerden FN olgularından elde edilen *E. coli* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranının %75, metisilin dirençli KNS (MRKNS) oranının %72 ve metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) oranının %50 olarak saptandığı şeklinde bildiriler mevcuttur (34, 35).

Tablo 2. CAESAR 2019 raporuna göre kan ve BOS'tan elde edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında dirençli ve orta duyarlı olanların oranları

Antibiyotik	E. coli		K. pneumoniae	
	D (%)	O (%)	D (%)	O (%)
Sefotaksim/seftriakson	52	1	71	1
Seftazidim	43	8	69	3
Ertapenem	7	0	50	0
İmipenem/meropenem	3	2	34	7
Gentamisin/tobramisin	24	2	46	2
Amikasin	2	5	23	5
Siprofloksasin/levofloksasin/ofloksasin	52	7	63	6
Çok ilaç direnci (ÇİD)*	18		40	
D: Dirençli, O: Orta duyarlı				
* ÇİD: Üç veya daha fazla antibiyotik grubuna (en az bir üyesine) direnç				

Tablo 3. CAESAR 2019 raporuna göre kan ve BOS'tan elde edilen *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. izolatlarında dirençli ve orta duyarlı olanların oranı

Antibiyotik	<i>P. aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	D %	O %	D %	O %
Piperasilin-tazobaktam	34	0	-	-
Seftazidim	27	0	-	-
Sefepim	28	0	-	-
İmipenem/meropenem	38	3	92	0
Gentamisin/tobramisin	19	0	79	0
Amikasin	12	5	69	4
Siprofloksasin/levofloksasin/ofloksasin	33	0	94	2
Çok ilaç direnci (ÇİD)*	28		79	
D: Dirençli, O: Orta duyarlı				
* ÇİD: Üç veya daha fazla antibiyotik grubuna (en az bir üyesine) direnç				

2.2. Enfeksiyon İmmünolojisi

Mikroorganizmaların konak bariyerini aşması sonrasında, hücreler ve proteinlerle etkileşmesi ile immün yanıt ortaya çıkmaktadır. Mikroorganizmaya ait hücre duvar bileşenleri (peptidoglikan, lipoprotein, lipopolisakkarit, lipoteikoik asit) ve kromozomal yapılar (DNA, dsRNA, ssRNA) patojen ilişkili moleküler paternler (pathogen-associated molecular patterns; PAMP; PİMP) olarak adlandırılmaktadır. Konağa ait bazı hücrelerin yüzeyinde, sitoplazmasında veya kanda salgılanmış olarak bulunan; mikroorganizmaya ait PİMP'leri tanıyan yapılar da patern tanıma reseptörleri (pattern-recognition receptors; PRR; PTR) olarak adlandırılmaktadır. PTR'ler; monosit, makrofaj, nötrofil, lenfosit, mast hücre, dendritik hücre, epitel hücre ve endotel hücrelerde bulunmaktadır. PİMP'lerin hücrelerin yüzeyinde bulunan PTR'lere bağlanması sonucunda sitokin üretimi ile sonuçlanan sinyal zinciri başlamaktadır. Fagositler hücrelerde bu bağlanma fagositoza da aracılık etmekte ve PİMP'lerin sitoplazmik PTR'lere bağlanması sonucunda da pro-enflamatuvar sitokin üretimi gerçekleşmektedir. Makrofaj, nötrofil gibi hücrelerde ek olarak solunumsal patlama, degranülasyon ve hücre göçü için gerekli maddelerin düzenlenmesi gerçekleşmektedir. Kanda salgılanmış halde bulunan PTR'ler ise opsonizasyon ile fagositoza aracılık etmekte ve kompleman aktivasyonuna sebep olmaktadır (36-38). Sitokinler üretildikleri hücrelere, çevredeki ve

uzaktaki hücrelere etki edebilme kabiliyetindedirler. PİMP'ler, sitokinler ve degranülasyon ile salınan vazodilatasyon ve vasküler tonusun bozulması ile, lipopolisakkarit (LPS) ise hücreler arası bağlantıyı bozarak vasküler permeabilite artışına sebep olmaktadır. Permeabilite artışı fagositer hücrelerin enflamasyon alanına göçüne ve hücrelerarası ödeme sebep olmaktadır (36-38). Sitokin etkisi sonucunda makrofaj, nötrofil ve vasküler düz kas hücrelerinde transmembran bir protein olan doku faktörü (tissue factor; TF, Faktör III) yapımı uyarılmakta, endotel hücrelerinden çözünebilen doku faktörü salınmaktadır (36). Doku faktörünün Faktör VII ile bağlanması sonucunda koagülasyon sistemi aktivasyonu gerçekleşmekte; pıhtılaşma faktörlerinin tüketilmesi sonucunda da kanamalar ortaya çıkabilmektedir (40). Tüm bu mediyatörler ile mikroorganizmaya ait yapıların ve hemodinamik değişikliklerin etkisi ile hücre fonksiyon bozuklukları, hücre ölümleri ve sonuç olarak organ fonksiyon bozuklukları meydana gelmekte; sepsis olarak adlandırılan klinik tablo ortaya çıkmaktadır (41). Pro-enflamatuvar yanıtı kontrol altına almak adına makrofaj ve dendritik hücrelerde pro-enflamatuvar sitokin üretiminin tetkiklenmesiyle birlikte, bunu baskılayıcı mekanizmaların aktivasyonu ve anti-enflamatuvar sitokin üretimi de gerçekleşmektedir. Bu hücreler tarafından antijen sunumu ile anti-enflamatuvar sitokinlerin uyarısı sonucunda düzenleyici T lenfositlerde (Treg) de anti-enflamatuvar sitokin üretimi gerçekleşmektedir (42-44). PİMP'ler tarafından tekrarlayan uyarılar ve anti-enflamatuvar sitokin uyarıları sonucu fagositer hücre göçünde ve fonksiyonunda azalmalar meydana gelmekte, nötrofillerin yarı ömrü uzamış olmakla birlikte Treg hariç tüm miyeloid ve lenfoid hücrelerde apoptoz tetiklenmektedir. Enfeksiyonun iyileşmesi sonrasında dendritik hücre ve makrofajlarda pro-enflamatuvar sitokin üretiminde azalmanın haftalarca devam ettiği gösterilmiştir (45). Anti-enflamatuvar yanıtın kontrolsüz olması sonucunda da sepsis ilişkili immünsupresyon denilen durum gelişmekte ve konak başka enfeksiyonlara da açık hale gelmektedir (46, 47).

Enflamatuvar yanıt; kişilerin genetik kompozisyonu ve bunun ifadesine etki eden yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı gibi faktörler ve enflamatuvar yanıtı sebep olan uyarının tipi ile ilişki göstermektedir (48-51). Kanser hastalarında pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar basamaklarda bozukluklar olabildiğinden hem enfeksiyonun hem de enfeksiyona yanıtın kontrol altına alınması güçleşmektedir.

2.3. Sepsis

Sepsis, 1991’de konağın enfeksiyona karşı oluşturduğu sistemik enflamatuvar yanıt sendromu olarak tanımlanmıştır (52). Ancak mevcut kriterlerin enfeksiyon ile başka sebeplere bağlı enflamasyonu veya komplike olmayan enfeksiyon ile hayatı tehdit eden enfeksiyonu ayırt etmede yetersiz olduğu görülmüştür. Bu nedenle 2014’de enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtına bağlı oluşan hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak yeniden tanımlanmıştır (48). Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (systemic inflammatory response syndrome; SIRS) (Tablo 4) kriterleri enfeksiyona veya başka uyarılara karşı gelişen immün yanıtın sonuçlarıdır (52). Bu immün yanıt kontrolsüz ve düzensiz hale geldiğinde hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu gelişmektedir. Bu sebeple yeni tanımlama ile birlikte sepsisin tanınması için SOFA (sequential organ failure assessment) (Tablo 5) ve qSOFA (quick SOFA) (Tablo 6) skarlama sistemlerinin kullanılması önerilmiştir (48).

Tablo 4. Sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterleri

1. Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$
2. Kalp hızı $>90/\text{dakika}$
3. Solunum hızı $>20/\text{dakika}$ veya $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
4. Beyaz küre $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$

Tablo 5. SOFA (sequential organ failure assessment) skollama sistemi

	Skor				
	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≥400	<400	<300	<200, MV var	<100, MV var
Koagölasyon Trombosit sayısı x10 ³ /mm ³	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer Bilirubin mg/dl	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Kardiyovasküler	OAB ≥70 mmHg	OAB <70 mmHg	Dopamin <5 veya Dobutamin*	Dopamin 5.1-15 veya Epinefrin <0.1 veya Norepinefrin <0.1*	Dopamin >15 veya Epinefrin >0.1 veya Norepinefrin >0.1*
Santral sinir sistemi GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek Kreatinin mg/dl İdrar çıkışı ml/gün	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200
* En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı. MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skalası					

Tablo 6. qSOFA (quick SOFA) skollama sistemi

1. Sistemik kan basıncı <100 mmHg
2. Solunum hızı >22/dakika
3. Glasgow koma skalası <15

ABD’de sepsis tanıli hasta sayısı 1993’de 658.000 iken 2009’da 1.665.000 olmak üzere 16 yılda %158 oranında artmıştır. Sepsis oranındaki bu artışın; yaşlı nüfusun, invaziv işlemlerin, immunsupresif tedavilerin ve transplantasyonların artışına bağılı olduğu düşünülmektedir (53). Enfeksiyon gelişme riski ve gelişen enfeksiyonun seyri hem kişiye hem

de sebep olan mikroorganizmaya ait faktörlerle ilişki gösterdiğinden sepsis de bunlara bağlı olarak klinik çeşitlilik gösterebilmektedir (48).

2.3.1. Febril nötropeni ve sepsis

Hematoloji ünitelerinde izlenen hastalarda %2-16,3 oranlarında sepsis/septik şok bildiren çalışmalar olmakla birlikte bir çalışmada %82,1 olgunun SIRS kriterlerini karşıladığı, %6,3 olgunun ise ciddi sepsis veya septik şok kriterlerini karşıladığı belirtilmiştir (17, 21, 22-24, 54). Yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalarda ise %62,7 oranında sepsis veya tamamında sepsis bulguları olan hastaların %88,3'ünde enfeksiyon saptandığı bildirilmiştir (56). Sepsis FN'de en önemli ölüm sebeplerinden biridir. FN'de tüm sebeplere bağlı mortalite %2,5-21,6 arasında değişebilmektedir (14, 17, 24, 54). Bir çalışmada ciddi sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğinde mortalite sırasıyla %35,4; %46,5; %84,6 iken sepsis olmayanlarda %35,4 olarak saptanmıştır. Tüm ölümlerin %66,3'ünün sepsis tanılı olduğu olduğu saptanmıştır (56). Bir başka çalışmada da septik şok tablosu olanlarda mortalite %59,1 saptanmıştır (24).

Kanser hastalarında; organ tutulumuna veya kullanılan KT ilaçlarının etkisine bağlı olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, lökopeni, trombositopeni, kalp yetmezliği, bilinç değişikliği gelişebilmekte ve sepsis tanısı için kullanılan skorlama sistemlerinin kullanımını kısıtlayabilmektedir. İmmün yanıt bozukluğu sebebiyle enfeksiyona bağlı belirti ve bulguların ortaya çıkmayabileceği de bilinmektedir. Febril nötropenik hastalarda 28 günlük mortaliteyi ve yoğun bakım ihtiyacını öngörmede MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) (Tablo 7) skorlaması ve qSOFA kriterlerinin, SIRS kriterlerine göre daha yüksek performans gösterdiği; ≥ 2 qSOFA kriteri varlığında mortalite için duyarlılığın %20, özgüllüğün %97 olduğu saptanmıştır (54). Bu sebeple Almanya Hematoloji ve Medikal Onkoloji Derneği (DGHO) tarafından 2018'de hazırlanan rehberde < 2 qSOFA kriteri olsa bile yüksek riskli hastalarda sepsis şüphesi olması halinde sepsise yönelik tedavi uygulanması; IDSA 2010 Kanserli Nötropenik Hastalarda Antibiyotik Kullanım Rehberi'nde ampirik antibiyotik tedavisine rağmen hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda tedavinin dirençli bakterileri, anaerob bakterileri ve mantarları kapsayacak şekilde genişletilmesi önerilmektedir (5, 55).

Tablo 7. MASCC skorlaması

	Puan
Yaş <60	2
Hastane dışından gelme	3
Başvuru anındaki klinik durum	
Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg) olmaması	5
Parenteral destek gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Hastalığa bağlı semptomlar	
Semptom yok veya hafif semptom var	5
Orta derecede semptomlar var	3
KOAH olmaması	4
Hastanın altta yatan hastalığı	
Solid organ kanseri	4
Hematolojik kanser olanlarda İFE olmaması	4

2.4. Biyobelirteçler

Enflamasyon basamaklarında ortaya çıkan birçok maddenin ölçümleri yapılarak bakteriyel enfeksiyon ve sepsis tanısında yardımcı araç olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. Bu maddeler içinde biyobelirteç olarak en sık kullanılanlar C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT)'dir.

2.4.1. C-reaktif protein (CRP)

CRP, 1930'da lobar pnömonili hastaların serum örneğinde *S. pneumoniae*'ya ait polisakkarit C ile çökelti oluşumunun gözlenmesi sonucunda tanımlanmıştır. Daha sonra stafilokok ve viridans streptokok enfeksiyonu olan hastalara ait serum örneklerinde de polisakkarit C ile çökelti saptanmasıyla *S. pneumoniae*'ya özgün olmadığı gösterilmiştir (57). CRP kanda çözünmüş halde bulunan PTR'lerden pentraksin ailesinde yer almaktadır. Mikroorganizmalara ve apoptotik cisimlere bağlanarak opsonizasyonu sağlamak ve klasik kompleman yolunu aktive etmektedir. LPS, IL-6 ve IL-1 uyarıları sonucunda; karaciğer hücreleri, yağ doku hücreleri ve makrofajlarda üretilmektedir (58, 59). Kan düzeyi uyarı

sonrası altı-sekiz saatte yükselmekte, 48 saatte en yüksek değere ulaşmaktadır ve yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir (60).

Sağlıklı erişkinlerden alınan kan örneklerinde CRP düzeyinin, ortalanca değer 0,8 mg/L olmak üzere kişilerin %99'unda 10 mg/L'nin altında olduğu saptanmıştır (60). Obezite, metabolik, kardiyovasküler ve romatolojik hastalıklar, kanser, akut pankreatit, miyokardiyal enfarkt, cerrahi, travma veya enfeksiyon gibi kronik veya akut enflamasyon durumlarında kandaki CRP düzeyi artmaktadır (61-64).

2.4.2. Prokalsitonin (PCT)

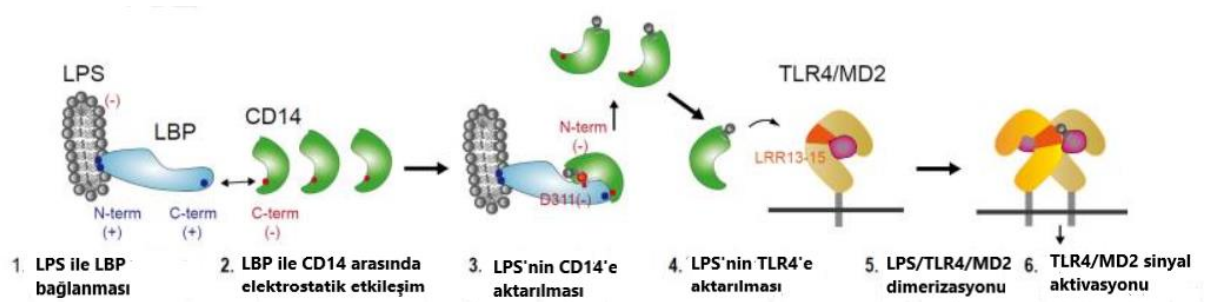
Prokalsitonin (PCT), 1975'de medüller tiroid kanseri hastalarında kalsitoninin öncül formunun tespit edilmesi sonrasında 1981'de tanımlanmıştır (65, 66). 1993'te sepsis tanılı hastalarda kan düzeyi yüksek saptanmıştır (67). Normal koşullarda PCT'nin enzimatik bölünmesi sonucunda tiroid bezi ve akciğerdeki nöroendokrin hücrelerden esas olarak kalsitonin üretilmekte, PCT çok düşük miktarda salgılanmaktadır. Ancak LPS ve IL-1 uyarılarıyla nöroendokrin dışı hücrelerden de salgılanmaktadır. Sepsiste lökositlerden, makrofajlardan ve karaciğer, yağ doku, akciğer, böbrek, beyin, pankreas, ince barsak ve kalp gibi birçok organa ait hücrelerden PCT üretiminin gerçekleştiği gösterilmiştir (68, 69). PCT'nin monosit ve nötrofil göçünü azalttığı, TNF- α , IL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokin üretimini arttırdığı ve vasküler düz kas hücrelerinde NO sentezini arttırdığı saptanmıştır (70, 71). Uyarı sonrası iki-dört saatte kan düzeyi yükselmekte, 12-24 saatte en yüksek düzeyine ulaşmaktadır ve yarılanma ömrü 24-36 saattir (72).

PCT kan düzeyi sağlıklı erişkinlerde 0,15 ng/mL'nin altında saptanmaktadır (73). Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak medüller tiroid kanser ve nöroendokrin tümörlerde; akut pankreatit, miyokardiyal enfarkt, kardiyogenik şok, geçirilmiş cerrahi ve bakteriyel enfeksiyonda yükselmektedir (73-77).

2.4.3. Presepsin (PSP)

1984’de lökositlerin yüzeyinde CD (clusters of differentiation) antijenleri gösterilmiş, CD14 ilk olarak monosit yüzey antijeni olarak tanımlanmıştır (78). 1985’te ise kanda çözünebilir formu tespit edilmiştir (79). Hücre membranına bağlı halde bulunan mCD14 (membrana bağlı CD14) esas olarak monosit ile makrofajların, daha az miktarda da nötrofillerin yüzeyinde bulunmaktadır (80). Ancak bronşiyal epitel, vasküler endotel, barsak epitel ve fibroblast hücre yüzeylerinde de bulunabildiği gösterilmiştir (81-85). Kanda çözülmüş halde bulunan CD14 (soluble CD14; sCD14) monosit, makrofaj, nötrofil, hepatosit gibi hücrelerden üretilmektedir (80, 83-85). Hem mCD14 hem de sCD14 üretimi LPS, peptidoglikan (PGN) gibi bakteriyel yapıların ve TNF- α , IL-1 gibi sitokinlerin uyarıları sonucu düzenlenmektedir (86-87). CD14, PİMP’lerin PTR’lere aktarımında rol oynamaktadır. mCD14 transmembran devamlılık göstermeyen bir protein olup hücre içi sinyal iletimi gerçekleştirmemektedir (88). Ancak LPS ile TLR4 (Toll like receptor 4) başta olmak üzere PİMP ile PTR bağlanmasını büyük oranda arttırmaktadır (89). LPS, öncelikle kanda çözülmüş halde bulunan LPS-bağlayan proteine (LPS-binding protein; LBP) bağlanmaktadır. LBP’nin mCD14 veya sCD14’e bağlanması ile LPS, CD14’e aktarılmaktadır. CD14; LBP’den ayrılarak LPS’yi, TLR4 ile MD2 adı verilen aksesuar proteinin oluşturduğu komplekse iletmektedir. CD14 ile TLR4/MD2 bağlanması sonucu endositoz ve/veya pro-enflamatuvar sitokin üretimi gerçekleşmektedir (Şekil 1) (90, 91). mCD14’e sahip olmayan hücrelerin LPS’ye bağlanması sCD14 aracılığıyla gerçekleşmektedir (92). CD14, LPS’nin yanı sıra lipoteikoik asit ve peptidoglikan gibi mikroorganizma hücre duvar elemanlarına ve ısı şok proteinlerine de bağlanabilmektedir (92, 93).

Şekil 1. LPS’nin TLR 4’e aktarımı



mCD14'ün enzimatik olarak parçalanması sonucu 48-53 kDa ve hücrelerden salınma sonucu 56 kDa ağırlığında sCD14 proteinleri meydana gelmektedir (86). 1994'te travma sonrası izlenen ve çoklu organ yetmezliği gelişen hastalarda sCD14 düzeyinin sepsis hastalarında anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (94). 2005'te sCD14'ün 13 kDa boyutundaki alt tip (sCD14 subtype; sCD14-ST) tanımlanmış ve sepsis hastalarında hem sağlıklı kontrollere göre hem de enfeksiyon dışı nedenlere bağlı SIRS olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış, tanısal değerinin PCT ve CRP'den yüksek olduğu belirtilmiştir. Bir olgu üzerinden sepsis bulgularının ortaya çıkmasından yaklaşık 6 saat sonra olmak üzere PCT ve CRP'den daha erken yükseldiği gösterilmiştir. Çalışma sonucunda sepsisin erken tanısında biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (7). 2008'de bir hayvan modellemesi ile kinetik özellikleri incelenmiş; kan düzeyinin uyarı sonrası 2. saatte yükselmeye başladığı, üç saatte en yüksek düzeye ulaştığı ve yarılanma ömrünün üç-beş saat olduğu gösterilmiştir (8). 2011'de sCD14-ST proteini presepsin olarak isimlendirilmiştir (95).

Çalışmalarda sağlıklı erişkinlerde ölçülen PSP düzeyleri 160 pg/mL (IQR:60-365), 200 pg/mL (IQR:149-275) veya 202 pg/mL (IQR:167-266) olarak belirtilmektedir (96, 97). Bir çalışmada PSP düzeyleri, enfeksiyon dışı sebeplerle acil servise başvuran hastalardan ≥ 70 yaş olanlarda [470 pg/mL (IQR:380-601)] <70 yaş olanlara göre [300 pg/mL (IQR:201-457)] anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ayrıca glomerüler filtrasyon hızı <60 olanlarda (ortanca 470 pg/mL) ≥ 60 olanlara (ortanca 386 pg/mL) göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. PSP düzeyinin böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda veya yaşlılarda yükseklebileceği belirtilmiştir (97). PSP'nin kronik kalp yetmezliği, miyokardiyal enfarkt veya geçirilmiş cerrahi gibi durumlarda da yükseldiği gösterilmiştir (98-100)

2.4.4. Febril nötropenide biyobelirteçlerin yeri

Çalışmalarda hasta ve kontrol grubunun profili, belirlenen alt gruplar, ölçüm zamanı gibi faktörlerle ilişkili olarak biyobelirteçlerin tanısal değerine dair farklı sonuçlar elde edilmektedir.

2.4.4.1. Biyobelirteçlerin kinetiği ve bunu etkileyen dinamikler

Aimoto ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastalarda ateş başlangıcında ölçülen CRP değerlerinin aynı hastalara ait KT öncesinde alınmış kontrol değerlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu; PCT'nin ise 0-24 saatte anlamlı derecede yüksek seviyelere ulaştığı saptanmıştır. CRP'nin ilk 72 saatlik ölçümlerinde hasta alt grupları arasında anlamlı fark olmadığı ancak PCT'nin septik şokta diğer alt gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. 72. saatten sonra sadece CRP ölçümü tekrar edilmiş ve septik şok ile diğer alt gruplar arasındaki farkın 72. saatten sonra ortaya çıktığı görülmüştür. Sadece ateş başlangıcında yapılan ölçümlerin, biyobelirteçlerin tanınma değeri hakkında eksik bilgi verebileceği belirtilmiştir (101). Robinson ve ark. tarafından PCT, Verlinden ve ark. tarafından PCT ve CRP sonuçları ateş başlangıcından sonra yedi gün boyunca günlük izlenerek yapılan çalışmalarda her iki biyobelirtencin de en yüksek değerlere 2. günde ulaştığı saptanmıştır (21, 22). Verlinden ve ark. ayrıca OSA hastalarından anti-timosit globulin (ATG) uygulanmış olanlarda PCT'nin 11 kat artış göstererek tüm hastalar içinde en yüksek değerlere ulaştığını gözlemiştir (21). FN'de PSP'nin kinetiği az sayıda çalışmada incelenmiştir. Bunlardan bir tanesi Koizumi ve ark. tarafından KT uygulaması sonrası düzenli ateş izlemiyle yapılan çalışmadır. Ateş olmayanlarda da PSP düzeylerinin dalgalı seyredebildiği, ancak ateş yüksekliği ve bakteriyemisi olanlarda ardışık ölçümlerde artış oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İki hastanın günlük izlem sonuçları üzerinden ateş ya da bakteriyemi saptanmasından bir gün önce CRP'den farklı olarak PSP'nin yükseldiği belirtilmiştir. Bu sonuçlar ile PSP'nin mutlak değerinden ziyade artış oranının değerlendirilmesiyle enfeksiyonun erken tanısında faydalı olabileceği vurgulanmıştır (102). Koh ve ark. tarafından PCT ve PSP'nin ateş başlangıcından itibaren 72 saatlik izlemi yapılmış, ateş başlangıcında ölçülen PSP değerinin olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanırken PCT'nin anlamlı fark göstermediği görülmüş ve PSP'nin erken tanıda faydalı olabileceği belirtilmiştir (103).

Biyobelirteçler için önemli bir kaynak olan lökositlerin sayısının düşük olmasının biyobelirteçlerin düzeyini etkileyip etkilemediği araştırıldığında PCT, CRP veya PSP'nin lökopeni ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır (102, 104).

2.4.4.2. Biyobelirteçlerin nötropenik ateş sebepleriyle ilişkisi ve tanısal değeri

Robinson ve ark.'nın çalışmasında ateş başlangıcında ölçülen PCT'nin bakteriyemi ile OSA'yı ayırt etmedeki tanısal değerinin, KSE ile OSA'yı ayırt etmedeki tanısal değerinden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca gram negatif bakteriyemisi olanlarda gram pozitif bakteriyemisi olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (22). Von Lilienfeld-Toal ve ark. tarafından yapılan çalışmada 2. günde yapılan ölçümler sonucunda CRP'nin aksine PCT'nin bakteriyeminin lokalize enfeksiyon veya OSA'dan ayırımında tanısal değerinin olduğu saptanmıştır. Ancak lokalize enfeksiyon ile OSA grupları arasında her iki biyobelirteç için de anlamlı fark saptanmamıştır (105). Arif ve ark. tarafından yapılan meta-analizde ciddi bakteriyel enfeksiyon, bakteriyemi veya sepsisi ayırt etmede CRP'nin 90 mg/L sınır değeri ile %56 duyarlılığa, %75 özgüllüğe; PCT'nin ise 0,5 ng/mL sınır değeri ile %67 duyarlılığa, %73 özgüllüğe, 1 ng/mL sınır değeri ile %35 duyarlılığa, %88 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır (106). Sakr ve ark. tarafından yapılan derlemede bakteriyemi tanısında PCT için 0,5-1,3 ng/mL sınır değerleri ile %44,2-79 arasında değişen duyarlılık, %61-86 arasında değişen özgüllük elde edildiği; sepsis tanısı için ise 1-5 ng/mL sınır değerleri ile %56-90 arasında değişen duyarlılık, %86,9-100 arasında değişen özgüllük elde edildiği belirtilmiştir (107). PSP ise daha az araştırılmış bir biyobelirteç olup diğer biyobelirteçler ile karşılaştırıldığında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Baraka ve ark. tarafından yapılan çalışmada ateş başlangıcında yapılan ölçümler sonucunda bakteriyeminin ayırt edilmesinde PSP ve PCT'nin CRP'ye göre tanısal üstünlüğü olduğu saptanmıştır. Enfeksiyon varlığını ayırt etmede ise PSP'nin diğer biyobelirteçlere göre tanısal değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (108). Özdemir ve ark. tarafından yapılan çalışmada ateş başlangıcından sonra 0-24 saat ve 24-48 saatte yapılan ölçümler sonucunda bakteriyemisi olanlarda olmayanlara göre ve sepsisi olanlarda olmayanlara göre PCT ve CRP'nin aksine PSP'nin anlamlı derecede yüksek olmadığı saptanmıştır (10).

2.4.5. Febril nötropeni ve sepsis rehberlerinde biyobelirteçlerin yeri

IDSA 2010 Kanseri Nötropenik Hastalarda Antibiyotik Kullanım Rehberi'nde çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmesi nedeniyle biyobelirteçlerin rutin kullanımı için yeterli veri bulunmadığı belirtilmiştir (5). ASCO ve IDSA 2018 Kanseri Hastalarda Ateş ve Nötropenide Hastane Dışı Tedavi Rehberi'nde kan kültürünün duyarlılığının ve sonuç elde

edilene kadar geçen sürenin sebep olduğu kısıtlamalar nedeniyle antibiyotik kullanımına rehberlik için yardımcı araç olarak kullanılabilecek biyobelirteçlere yönelik ilginin arttığı belirtilmiştir. Bu rehberde Hoeboer ve ark. tarafından yapılan meta-analizin, immunsuprese/nötropenik hastalarda bakteriyemi tanısında PCT'nin duyarlılığının %66, özgüllüğünün %78 (EAA:0.71) saptandığı, alt grup analizine yer verilmiştir. Ancak antibiyotik başlanması için yardımcı araç olarak biyobelirteçlerin kullanılmasının önerilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (6, 109). Almanya Hematoloji ve Medikal Onkoloji Derneği'nin (DGHO) Enfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu (AGIHO) ve Yoğun Bakım Çalışma Grubu (iCHOP) 2018 Nötropenik Kanser Hastalarında Sepsis Yönetim Rehberi'nde biyobelirteçlerin sepsis tanısına yardımcı olabileceği ancak normal değerlerin dışlayıcı olmaması gerektiği vurgulanmıştır (55).

SSC (Surviving Sepsis Campaign) Sepsis ve Septik Şok Yönetimi 2016 Rehberi'nde biyobelirteçlerin sepsis tanısı koymadaki rolünün net olmadığı ancak seri ölçümlerin klinik ile birlikte tedavi yönetiminde kullanılabileceği belirtilmiştir (48).

Enfeksiyonun benzer semptomlar veren diğer klinik durumlardan ayırt edilebilmesi, seyrinde ortaya çıkacak ciddi sonuçların öngörülebilmesi veya tedavinin düzenlenmesi için kullanılabilecek yardımcı testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Yaygın kullanılan biyobelirteçler olan CRP ve PCT'nin duyarlılık veya özgüllük ile ilgili farklı kısıtlılıkları bulunmaktadır. PSP ise çok uzun geçmişe sahip olmayan FN'de de az sayıda çalışma ile araştırılmış bir biyobelirteçtir. Biyobelirteçlerin en uygun şekilde kullanılabilmesi için enflamatuvar uyarı veya etki eden diğer faktörlerle ilişkili olarak kinetiğinin araştırılması önem göstermektedir. Böylelikle biyobelirteçlerin, enfeksiyon seyrinde ortaya çıkacak olumsuz sonuçların öngörülebilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Hızlı salınımı ve kısa yarı ömrü olan PSP'nin yakın takip ile erken tanıda kullanılabileceğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte aksi yönde sonuçların elde edildiği çalışmalar da mevcuttur (10, 108, 110). PSP'nin bir haftadan uzun süre izlendiği az sayıda çalışma vardır (102, 103). Bu çalışmada ise hastaların ateş başlangıcından itibaren iki hafta boyunca düzenli takip edilmesiyle, PSP ve diğer biyobelirteçlerin kinetiği ve tanısal değerleri açısından literature katkı sağlanmasının

yanı sıra bu süreçte ortaya çıkabilecek sekonder enfeksiyonlarla biyobelirteçlerin ilişkisinin değerlendirilerek erken tanıdaki ve izlemdaki yerinin pekiştirilmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.06.2018 tarihinde 2018/16-03 karar numarası ile onay alındı (Ek-1).

3.2. Çalışmanın evreni

Çalışma evreninin hematolojik malignitesi olan hastalar tarafından oluşturulması; olgu grubunun febril nötropenik hastaları, kontrol grubunun da enfeksiyon bulgusu olmayan nötropenik hastaları kapsamı planlandı. Literatür taraması sonucunda olgu grubunun örneklem büyüklüğü, Ebihara ve ark.'ın çalışmasında 0.35 olarak saptanan PSP'nin CRP ile arasındaki korelasyon katsayısına göre, %95 güven düzeyi ve %80 güçle en az 49 olarak belirlendi. Kontrol grubuna da eşit sayıda hasta dahil edilmesi planlandı.

3.3 Çalışmanın yapıldığı yer

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEUTF) Hematoloji Servisi ve Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde 15.1.2019-15.12.2019 tarihleri arasında izlenen hastalardan kriterlere uyan hastalar dahil edildi. Febril nötropeni tanımlaması için IDSA 2010 Kanseri Nötropenik Hastalarda Antibiyotik Kullanım Rehberi'nde belirtilen kriterler kullanıldı.

3.3.1. Dahil etme kriterleri

Olgu grubu;

- ≥ 18 yaş
- Hematolojik maligniteye sahip olma
- Febril nötropeni kriterlerini karşılama

Kontrol grubu;

- ≥ 18 yaş
- Hematolojik maligniteye sahip olma
- Nötropeni kriterlerini karşılama

3.3.2. Dışlama kriterleri

Olgu grubu;

- Değerlendirmeden önceki üç gün içinde ateş yüksekliği olması
- Değerlendirmeden önceki üç gün içinde antibiyotik tedavisi uygulanmış olması

Kontrol grubu;

- Değerlendirmeden önceki veya sonraki üç gün içinde ateş yüksekliği veya klinik olarak enfeksiyon bulgusu olması
- Değerlendirmeden önceki veya sonraki üç gün içinde alınmış olup pozitif sonuçlanan kültür sonucu olması
- Değerlendirmeden önceki veya sonraki üç gün içinde enfeksiyonla uyumlu bulgu saptanan radyolojik görüntüleme sonucu olması

3.3.3. Aydınlatılmış onam

Çalışma düzeni hakkında bilgilendirildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar, bilgilendirilmiş onam formu alınarak çalışmaya dahil edildi (Ek 2).

3.3.4. Hasta izlemi ve örnek alınması

Olgu grubuna dahil edilen hastalar, ateş yüksekliği saptandığı andan itibaren iki hafta boyunca 48 saatte bir öykü, fizik muayene; rutin laboratuvar tetkiklerinin (hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, CRP, PCT, tam idrar tahlili; kan, idrar, solunum yolu örneği veya abse aspirasyon kültürleri), gerekli durumlarda ek laboratuvar tetkiklerin (aspergillus galaktomannan, sitomegalovirüs DNA) ve radyolojik görüntülemelerin sonuçlarıyla değerlendirildi. Her değerlendirme sırasında rutin tetkikler için alınan kan

örneğinden, PSP testinin çalışılması için, 5'er mL ayrılarak biyokimya tüpüne koyuldu. Hastalara ait tüm bilgi ve sonuçlar hasta izlem formuna kaydedildi.

Kontrol grubuna dahil edilen hastalar, bir kez öykü, fizik muayene; rutin veya gerekli durumlarda ek laboratuvar tetkiklerinin ve radyolojik görüntülemelerin sonuçlarıyla değerlendirildi. Değerlendirme sırasında rutin tetkikler için alınan kan örneğinden, PSP testinin çalışılması için, 5'er mL ayrılarak biyokimya tüpüne koyuldu. Hastalara ait tüm bilgi ve sonuçlar hasta izlem formuna kaydedildi. Dışlama kriterlerini karşılayacak hastaların ayırt edilmesi için sonraki üç gün boyunca hastaların günlük izlemine devam edildi.

3.4. Örneklerin Saklanması

Alınan kan örnekleri 5000 devirde beş dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum örnekleri endorf tüplerine alınarak çalışmanın yapılacağı güne kadar - 20°C'de saklandı.

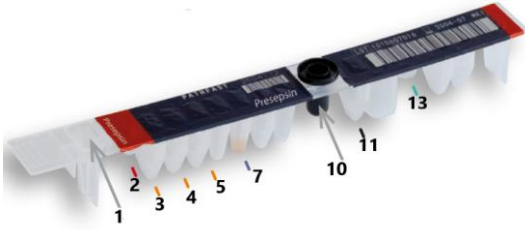
3.5. Örneklerin Test Edilmesi

Örneklerin test işlemleri DEUTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. PSP ölçümü, CLEIA (chemiluminescent enzyme immunoassay) yöntemiyle yapıldı. Bunun için presepsin reaktif kartuşu (PATHFAST™, Mitsubishi Chemical Europe GmbH, Düsseldorf, Almanya) ile otomatize cihaz (PATHFAST™, Mitsubishi Chemical Europe GmbH, Düsseldorf, Almanya) kullanıldı (Şekil 2, 3). Cihaz tek seferde altı adet reaktif kartuş alma kapasitesine sahipti. Toplam 16 kuyucuklu reaktif kartuşunun yedisinde ölçüm için gerekli bileşenler bulunmaktaydı (Tablo 8). Teste başlamadan önce, cihaza kullanım kılavuzunda belirtildiği şekilde kalibrasyon yapıldı. Daha sonra PSP düzeyi bilinen, iki adet kalite kontrol örneği test edildi ve sonuçların beklenen aralıkta olduğu görüldü. Oda sıcaklığına getirildikten sonra 100'er µL serum örneği, reaktif kartuşunun örnek kuyucuğuna koyularak cihaza okutuldu ve 17 dakika sonunda test sonuçları elde edildi. Her bir hasta için tek kartuş kullanıldı.

Şekil 2. Presepsin ölçüm cihazı



Şekil 3. Presepsin reaktif kartuşu



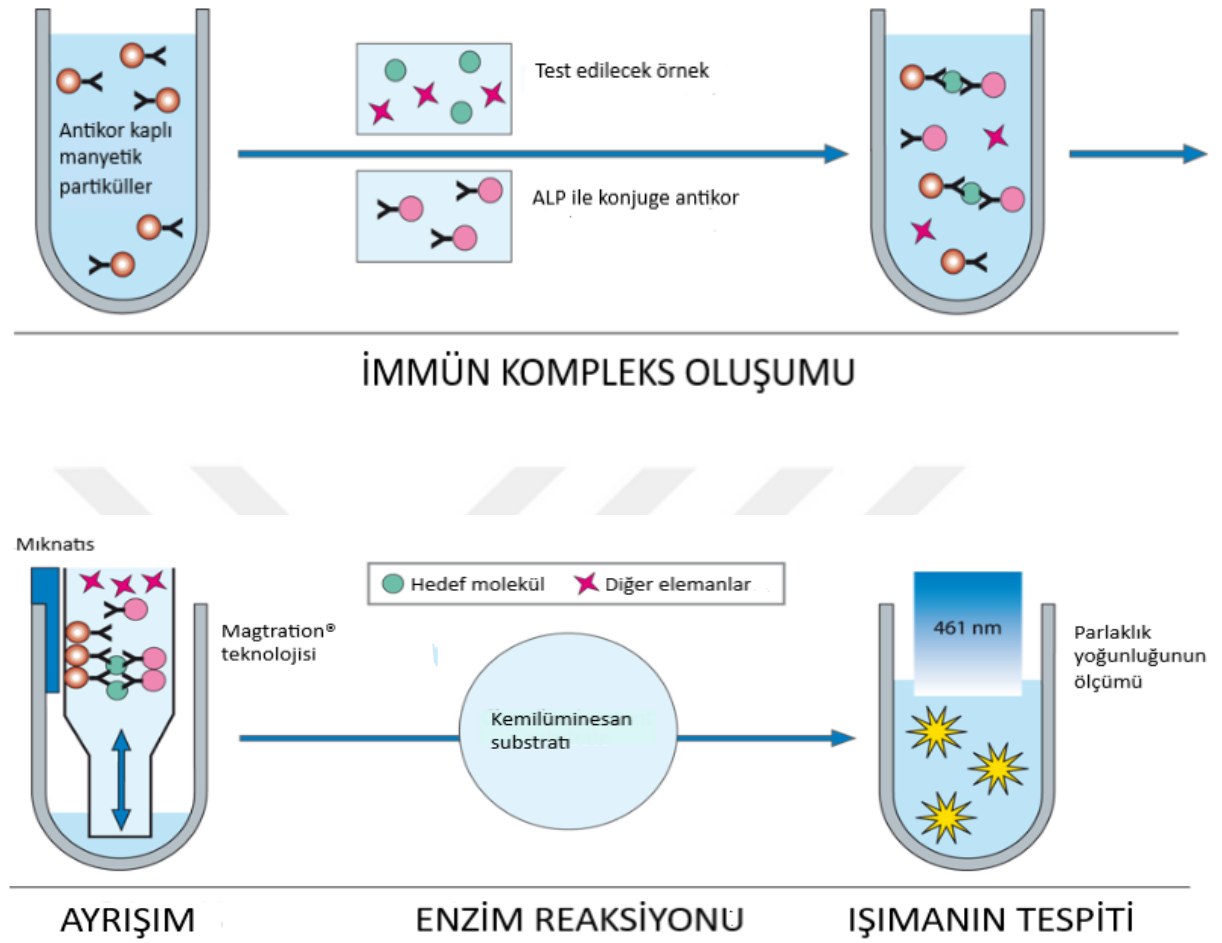
Tablo 8. Reaktif kartuş kuyucuk içerikleri

Kuyucuk	İçerik	Miktar
1	Örnek kuyucuğu	
2	Alkalen fosfataz (ALP) etiketli anti-PSP poliklonal antikor MES* tamponu Na azit	50 µL
3, 4, 5	Yıkama tamponu MOPS** tamponu Na azit	400 µL
7	Anti-PSP monoklonal antikor kaplı manyetik partiküller MES* tamponu	50 µL
10	Okuma kuyucuğu	
11	Örnek seyreltme tamponu Tris tamponu Na azit	50 µL
13	Kemilüminesan substrat (CDP-Star)	100 µL
* 3-Morfolinetansülfonik asit ** 3-Morfolinopropansülfonik asit		

3.5.1 Testin çalışma prensibi

Serum örneğinin, önce alkalen fosfataz (ALP) etiketli anti-PSP poliklonal antikor ardından anti-PSP monoklonal antikor kaplı manyetik partiküller ile muamelesi sonrasında beş dakika enkübasyonu gerçekleşmekte ve bu süreçte PSP'nin anti-PSP antikorlarına bağlanmasıyla bir immün kompleks oluşmaktadır. Yıkama yapılarak bağlanmamış maddelerin uzaklaştırılmasından sonra ALP'nin kemilüminesan substratı eklenmektedir. ALP ile kemilüminesan substratının, bir dakika süren, enzim reaksiyonu sonucunda oluşan ışıma cihaz tarafından tespit edilmektedir. Örneğin presepsin düzeyi, ölçülen parlaklık yoğunluğuyla orantılı olup standart bir eğri yardımıyla hesaplanmaktadır (Şekil 4) (111).

Şekil 4. Testin aşamaları



3.5.2 Testin referans aralığı

Üretici firma tarafından, sağlıklı erişkinler için beklenen değerler/referans değerleri olarak önerilen değerler 60-365 pg/mL (ortalama 155 pg/mL) olup; sepsis için 500-1000 pg/ml arasındaki değerlerin yüksek riskli, 1000'in üzerindeki değerlerin ise çok yüksek riskli olduğunu belirten bir sınıflama önerilmektedir. Ancak kişiye veya laboratuvara ait faktörlerin etkisiyle farklı sonuçlar elde edilebileceğinden her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesi de önerilmektedir.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı ölçütler, sayı ve yüzde dağılımı olarak sunuldu. Karşılaştırılacak değişkenlere ilişkin verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Parametrik koşullar karşılanmadığından dolayı değişkenlerin bağımsız iki grup arasında karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanıldı ve karşılaştırmalar ortanca değerler üzerinden yapıldı. Bağımlı iki grup arasındaki zamana bağlı değişimin değerlendirilmesi için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. CRP, PCT ve PSP düzeylerinin enfeksiyon, bakteriyemi ve sepsis varlığını ayırt etmede tanısal değeri ve sınır değerlerinin saptanması için ROC analizi kullanıldı. Biyobelirteçlerin birbiriyle korelasyonu Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Anlamlılık düzeyi için p değeri <0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Belirlenen kriterler doğrultusunda olgu grubuna, 58 febril nötropeni atağı geçiren, 51 hasta; kontrol grubuna ise 30 hasta dahil edildi. Olgu grubunda 29 (%56,8) kadın, 22 (%43,2) erkek mevcut olup yaş ortalaması $59,1 \pm 13,8$ olarak saptandı. Kontrol grubunda ise 16 (%53,3) kadın, 15 (%46,7) erkek bulunmakta olup yaş ortalaması $56,8 \pm 12,1$ olarak saptandı. Olgu grubunda 32 (%62,7), kontrol grubunda 17 (%56,7) olmak üzere her iki grupta da lenfoid neoplaziler daha yüksek oranda saptandı. En sık saptanan hastalıklar ise akut miyeloid lösemi, multipl miyelom ve difüz büyük B hücreli lenfoma idi. Olgu grubunda 15 (%29,4) hastada otolog, üç (%5,8) hastada ise allojenik kök hücre nakli öyküsü mevcuttu. Kök hücre nakilleri, dört otolog nakil dışında, FN atağından önceki bir hafta içinde yapılmıştı. On üç hasta profilaktik siprofloksasin kullanmaktaydı. Olgu ve kontrol gruplarının özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Olgu ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Olgu grubu (51 hasta, 58 atak) n (%)	Kontrol grubu (30 hasta) n (%)	Toplam (81 hasta) n (%)
Cinsiyet			
Kadın	29 (56,9)	16 (53,3)	45 (55,5)
Erkek	22 (43,1)	14 (46,7)	36 (44,5)
Yaş (Ortalama ± SS)	59,1 ± 13,8	56,8 ± 12,1	58,3 ± 13,2
Hastalık			
Myeloid Neoplazi	17 (33,3)	13 (43,3)	30 (37)
AML ¹	13 (25,5)	8 (26,7)	21 (25,9)
MDS ²	3 (5,9)	2 (6,7)	5 (6,2)
Myelofibrozis	1 (1,9)	3 (10)	4 (4,9)
Lenfoid Neoplazi	32 (62,7)	17 (56,7)	49 (60,5)
ALL ³	4 (7,8)	1 (3,3)	5 (6,2)
DBBHL ⁴	9 (17,6)	3 (10)	12 (14,8)
MM ⁵	11 (21,6)	8 (26,7)	19 (23,4)
T Hücreli Lenfoma	1 (1,9)	1 (3,3)	2 (2,5)
Hodgkin Lenfoma	2 (3,9)	1 (3,3)	3 (3,7)
KLL ⁶	2 (3,9)	-	2 (2,5)
Hairy cell Lösemi	1 (1,9)	2 (6,7)	3 (3,7)
Mantle hü. lenfoma	2 (3,9)	1 (3,3)	3 (3,7)
Aplastik Anemi	2 (3,9)	-	2 (2,5)
OKİT⁷	15 (29,4)	-	15 (18,5)
AKİT⁸	3 (5,9)	-	3 (3,7)
1: Akut miyeloid lösemi 2: Miyelodisplastik sendrom 3: Akut lenfoblastik lösemi 4: Difüz büyük B hücreli lenfoma 5: Multipl miyelom 6: Kronik lenfositik lösemi 7: Otolog kemik iliği rransplantasyonu 8: Allojenik kemik iliği transplantasyonu			

Olgu grubunda 58 FN atağının 38'inde (%65,5) en az bir (28'inde birden fazla) yakınma mevcuttu. 20 (%34,5) atakta ise hastalar herhangi bir yakınma ifade etmedi. En sık saptanan yakınmalar gastrointestinal yakınmalar (%41,4) ve solunum yolu yakınmaları (%19) oldu.

Yakınmaların ayrıntılı değerlendirilmesi sonrası ise sırasıyla ishal (%29,3), karın ağrısı (%19) ve öksürük (15,5) yakınmaları karşımıza çıktı. Tüm yakınmalar Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Olgu grubunun ilk değerlendirmedeki yakınmaları

	Olgu grubu (58 atak) n (%)
Yakınma var	38 (65,5)
Solunum yolu yakınmaları	11 (19)
<i>Boğaz ağrısı</i>	2 (3,4)
<i>Burun akıntısı, burun tıkanıklığı</i>	3 (5,2)
<i>Öksürük</i>	9 (15,5)
<i>Balgam</i>	6 (10,3)
<i>Nefes darlığı</i>	1 (1,7)
Gastrointestinal yakınmalar	24 (41,4)
<i>Bulantı, kusma</i>	5 (8,6)
<i>Karın ağrısı</i>	11 (19)
<i>İshal</i>	17 (29,3)
Üriner sistem yakınmaları	5 (8,6)
<i>Dizüri</i>	5 (8,6)
<i>Yan ağrısı</i>	1 (1,7)
Mukozaya ait yakınmalar	8 (13,8)
<i>Ağız içinde ağrılı yara ve yutma güçlüğü</i>	6 (10,3)
<i>Makatta ağrı</i>	2 (3,4)
Deri ve yumuşak dokuya ait yakınmalar	4 (6,9)
<i>Yumuşak dokuda kızarıklık, şişlik, ağrı</i>	2 (3,4)
<i>Kateter çıkış yeri çevresinde kızarıklık</i>	2 (3,4)
Yakınma yok	20 (34,5)
Tüm oranlar FN atak sayısına göre verilmiştir.	

Olgu grubunda 58 ataktan 33'ünde (%56,9) en az bir (12 atakta birden fazla) fizik muayene bulgusu mevcuttu. 25 (%43,1) atakta ise herhangi bir fizik muayene bulgusu saptanmadı. En fazla saptanan fizik muayene bulguları %27,6 ile mukozal bulgular, ardından

%20,7 ile solunum yolu bulguları idi. Bulgular tek tek değerlendirildiğinde ise en sık saptananlar sırasıyla mukozit (%27,6), oral plak (%13,8), takipne (%12,1) ve hipotansiyon (%12,1) oldu. Saptanan tüm fizik muayene bulguları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Olgu grubunun ilk değerlendirmedeki fizik muayene bulguları

	Olgu grubu (58 atak) n (%)
Fizik muayene bulgusu var	33 (56,9)
Solunum yolu bulguları	12 (20,7)
<i>Takipne</i>	7 (12,1)
<i>Ral</i>	5 (8,6)
Kardiyovasküler sistem bulguları	7 (12,1)
<i>Hipotansiyon</i>	7 (12,1)
Gastrointestinal sistem bulguları	6 (10,3)
<i>Batında hassasiyet</i>	6 (10,3)
Üriner sistem bulguları	2 (3,4)
<i>Suprapubik hassasiyet</i>	2 (3,4)
<i>Kostovertebral açı hassasiyeti</i>	2 (3,4)
Mukoza bulguları	16 (27,6)
<i>Mukozit</i>	16 (27,6)
<i>Oral plak</i>	8 (13,8)
Deri ve yumuşak doku bulguları	4 (6,9)
<i>Yumuşak dokuda kızarıklık, şişlik</i>	2 (3,4)
<i>Kateter çıkış yeri çevresinde kızarıklık</i>	2 (3,4)
Fizik muayene bulgusu yok	25 (43,1)
Tüm oranlar FN atak sayısına göre verilmiştir.	

Olgu grubu klinik değerlendirme ve tetkik sonuçlarına göre mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon (MKE), klinik olarak saptanmış enfeksiyon (KSE) ve odağı saptanmamış ateş (OSA) olarak üç alt gruba ayrıldı (Tablo 12). MKE alt grubuna kan, idrar, balgam veya aspirat örneklerinden yapılan kültürlerde üreme saptanan 27 (%46,6) atak dahil edildi. Bir atakta hem idrar hem kan kültüründe üreme saptandı. Kültürlerde üreme

saptanmayan 18 (%31) atakta hastalara klinik bulgular ve diğer tetkik sonuçlarıyla enfeksiyon tanısı koyuldu ve bu ataklar KSE alt grubuna alındı. Herhangi bir enfeksiyon odağı saptanmayan 13 (%22,4) atak ise OSA alt grubuna dahil edildi.

Tablo 12. Olgu grubunun ilk değerlendirmedeki alt grupları

	Olgu grubu (58 atak) n (%)
Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon	27 (46,6)
Bakteriyemi	19 (32,7)
İdrar yolu enfeksiyonu	7 (12,1)
Alt solunum yolu enfeksiyonu	1 (1,7)
Yumuşak doku enfeksiyonu	1 (1,7)
Klinik olarak saptanmış enfeksiyon	18 (31,0)
Odağı saptanmamış ateş	13 (22,4)

Olgu grubunda, 14 atakta birden fazla enfeksiyonun birlikteliği mevcut olmak üzere, 58 atağın 45'inde (%77,6) enfeksiyon saptandı. En sık saptanan enfeksiyonlar %37,9 ile solunum yolu enfeksiyonları oldu. Alt solunum yolu enfeksiyonu %32,7 oranında saptanırken dört (%6,9) atakta şüpheli tanı olarak invaziv fungal enfeksiyon da eşlik etmekteydi. Solunum yolu enfeksiyonlarının ardından %15,5 ile üriner sistem enfeksiyonları gelmekteydi. Saptanan tüm enfeksiyonlar Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Olgu grubunda ilk değerlendirmede saptanan enfeksiyonların dağılımı

	Olgu grubu (58 atak) n (%)
Enfeksiyon var	45 (77,6)
Solunum yolu enfeksiyonları	22 (37,9)
<i>Üst solunum yolu enfeksiyonu</i>	3 (5,2)
<i>Alt solunum yolu enfeksiyonu</i>	19 (32,7)
<i>İnvaziv fungal enfeksiyon (şüpheli)</i>	4 (6,9)
Gastrointestinal sistem enfeksiyonları	5 (8,6)
<i>Enterokolit</i>	4 (6,9)
<i>Kolesistit</i>	1 (1,7)
Üriner sistem enfeksiyonları	9 (15,5)
Mukozal enfeksiyonlar	8 (13,8)
<i>Orofaringeal kandidiyazis</i>	8 (13,8)
Tromboflebit	1 (1,7)
Yumuşak doku enfeksiyonları	2 (3,4)
Kateter ile ilişkili enfeksiyonlar	3 (5,2)
<i>Kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu</i>	2 (3,4)
<i>Kateter çıkış yeri enfeksiyonu</i>	1 (1,7)
Bakteriyemi	19 (32,7)
Sepsis	7 (12,1)
Tüm oranlar FN atak sayısına göre verilmiştir.	

Olgu grubunda ilk değerlendirmede 19 (%32,7) atakta bakteriyemi saptandı. Bu ataklarda %42,1 oranında ishal, %36,8 oranında mukozit ve %31,6 oranında orofaringeal kandidiyazis bulunmaktaydı. Bakteriyemi ile ishal ve mukozit arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,01, p:0,04). Bakteriyemi saptanan ataklardan dokuzunda (%47,4) odak belirlenememişken 10'unda (%52,6) en az bir (üç atakta birden fazla) odak saptandı. En sık saptanan enfeksiyon %26,3 oranıyla alt solunum yolu enfeksiyonu oldu. Ardından %21 oranında olan üriner sistem enfeksiyonu gelmekteydi. İlk değerlendirmede bakteriyemi saptanan hastaların klinik özellikleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Olgu grubunda ilk değerlendirmede bakteriyemi saptanan ataklardaki klinik zellikler

	Bakteriyemi saptanan ataklar (19 atak) n (%)
Belirlenen odak var	10 (52,6)
Alt solunum yolu enfeksiyonu	5 (26,3)
Üriner sistem enfeksiyonu	4 (21)
Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	2 (10,5)
Enterokolit	2 (10,5)
st solunum yolu enfeksiyonu	1 (5,3)
Kolesistit	1 (5,3)
Belirlenen odak yok	9 (47,4)
Sepsis	5 (26,3)
İşhal	8 (42,1)
Mukozit	7 (36,8)
Orofaringeal kandidiyazis	6 (31,6)

Olgu grubunda ilk değerlendirmede, beşinde bakteriyemi olan, yedi (%12,1) atakta sepsis tablosu saptandı. Bir atakta şüpheli invaziv fungal enfeksiyonun eşlik ettiği alt solunum yolu enfeksiyonu ve yumuşak doku enfeksiyonu birlikteliği; bir atakta alt solunum yolu enfeksiyonu ve enterokolit birlikteliği; bir atakta alt solunum yolu enfeksiyonu, enterokolit ve kolesistit birlikteliği; bir atakta da sadece alt solunum yolu enfeksiyonu mevcuttu (Tablo 15). Enfeksiyon odağı belirlenemeyen iki atakta ise bakteriyemi saptandı. Sepsis sonucunda iki hasta kaybedildi.

Tablo 15. Olgu grubunda ilk değerlendirmede sepsis saptanan ataklardaki klinik zellikler

	Sepsis saptanan ataklar (7 atak) n (%)
Belirlenen odak var	5 (71,4)
Alt solunum yolu enfeksiyonu	4 (57,1)
<i>Akciğer invaziv fungal enfeksiyonu</i>	1 (14,3)
Enterokolit	2 (28,6)
Kolesistit	1 (14,3)
Yumuşak doku enfeksiyonu	1 (14,3)
Belirlenen odak yok	2 (42,9)
Bakteriyemi	5 (71,4)
İshal	4 (57,1)
Mukozit	3 (42,9)
Orofaringeal kandidiyazis	2 (28,6)

Elli sekiz FN atağının 12'sinde (%20,7) izlem sürecinde tekrar ateş yüksekliği geliştiği gözlendi. 2. kez olan ateş yüksekliği, sebeplerine göre %41,7 KSE, %33,3 MKE ve %25 OSA olarak dağılım gösterdi (Tablo 16).

Tablo 16. Olgu grubunda 2. kez ateş yüksekliği saptanan hastalardaki alt gruplar

	2. kez ateş yüksekliği saptanan hastalar (12 hasta) n (%)
Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon	4 (33,3)
Bakteriyemi	3 (25)
Alt solunum yolu enfeksiyonu	1 (8,3)
Klinik olarak saptanmış enfeksiyon	5 (41,7)
Odağı saptanmamış ateş	3 (25)

İkinci kez ateş yüksekliği olan 12 hastanın dokuzunda (%75) enfeksiyon tespit edildi. Beş hastada birden fazla enfeksiyonun birlikteliği mevcuttu. %50 ile en sık solunum yolu enfeksiyonları saptandı. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan altı hastanın beşinde invaziv fungal enfeksiyon kliniği de mevcuttu. Bu hastalardan ikisinde indirek mikolojik tanı testi pozitifliği olup olası invaziv fungal enfeksiyon olarak tanımlandı. Akciğer tutulumuyla birlikte bir hastada santral sinir sistemi tutulumu da mevcuttu, ancak mikolojik tanı testi pozitifliği saptanmadı. Üç (%25) hastada bakteriyemi saptandı. Bakteriyemi saptanan üç hastanın ikisinde enfeksiyon odağı belirlenemedi. Altı (%50) hastada sepsis kliniği gelişti ve üç hasta kaybedildi. İkinci kez ateş yüksekliği olan hastalarda saptanan tüm enfeksiyonlar Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Olgu grubunda 2. kez ateş yüksekliği saptanan hastalarda enfeksiyonların dağılımı

	2. kez ateş yüksekliği saptanan hastalar (12 hasta) n (%)
Enfeksiyon var	9 (75)
Solunum yolu enfeksiyonları	6 (50)
<i>Alt solunum yolu enfeksiyonu</i>	6 (50)
<i>İnvaziv fungal enfeksiyon (şüpheli+olası)</i>	5 (41,7)
Gastrointestinal sistem enfeksiyonları	1 (8,3)
<i>Kolesistit</i>	1 (8,3)
Santral sinir sistemi enfeksiyonları	1 (8,3)
<i>Meningoensefalit</i>	1 (8,3)
<i>İnvaziv fungal enfeksiyon (şüpheli)</i>	1 (8,3)
Bakteriyemi	3 (25)
Sepsis	6 (50)

İki haftalık izlem süresince toplam 22 bakteriyemi (bir olguda mükerrer olmak üzere ilk ateş yüksekliğinde 19, ikinci ateş yüksekliğinde üç olguda), 13 sepsis (bir olguda mükerrer olmak üzere ilk ateş yüksekliğinde yedi, ikinci ateş yüksekliğinde altı olguda) tablosu

saptandı. Toplam beş hasta (ilk ateş yüksekliğinde iki, ikinci ateş yüksekliğinde üç hasta) kaybedildi. İki hafta sonunda total mortalite %8,6, sepsis olan olgulardaki mortalite ise %38,5 olarak saptandı.

İzlem boyunca kan ve kan dışı örneklerden toplam 47 izolat elde edildi. Bu isolatlar arasında %75,7 ile gram negatif mikroorganizmalar baskın grubu oluştuyordu. Tek tek mikroorganizmaların sıklığı değerlendirildiğinde ise ilk sırada *K. pneumoniae* (%34,3), 2. sırada *E. coli* (%24,3), 3. sırada ise KNS (%10,8) yer almaktaydı (Tablo 18). Kan kültürlerinden toplam 24 izolat (20 tanesi ilk ateş yüksekliği sırasında, dört tanesi 2. ateş yüksekliği sırasında) elde edildi. Bu isolatlar arasında da %75 ile gram negatif mikroorganizmalar baskın grubu oluştuyordu. Kandan elde edilen *K. pneumoniae* isolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnci %55,5, siprofloksasin direnci %44,4, karbapenem direnci %33,3; *E. coli* isolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnci %50, siprofloksasin direnci %25; KNS isolatlarında metisilin direnci %75 oranında saptandı (Tablo 20). Kandan izole edilen *K. pneumoniae* suşlarında %11,1, *E. coli* suşlarında %25 oranında GSBL saptandı. Kandan elde edilen bir *P. putida* izolatında piperasilin-tazobaktam, seftazidim, karbapenem, siprofloksasin direnci mevcuttu. İdrar kültürlerinden dokuz, solunum yolu örneği kültürlerinden iki, bir adet abse aspirat kültüründen de iki izolat elde edildi (Tablo 19). Kan dışı örneklerden elde edilen *K. pneumoniae* isolatlarında siprofloksasin, 3. kuşak sefalosporin veya karbapenem direnci saptanmadı. İdrardan elde edilen *E. coli* isolatlarında ise 3. kuşak sefalosporin ve siprofloksasin direnci %80, karbapenem direnci %20 oranında saptandı (Tablo 20). İdrardan izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL oranı %60 olarak saptandı.

Tablo 18. Elde edilen tüm izolatların oranları

Tüm kültürler (37 izolat)	n (%)
Gram negatif	28 (75,7)
<i>K. pneumoniae</i>	12 (34,3)
<i>E. coli</i>	9 (24,3)
<i>S. maltophilia</i>	2 (5,4)
<i>E. aerogenes</i>	1 (2,7)
<i>P. putida</i>	1 (2,7)
<i>S. paucimobilis</i>	1 (2,7)
NF GNB	1 (2,7)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (2,7)
Gram pozitif	9 (24,3)
KNS	4 (10,8)
<i>Enterococcus</i> spp.	2 (5,4)
<i>S. mitis</i>	1 (2,7)
Alfa hemolitik streptokok	1 (2,7)
<i>S. aureus</i>	1 (2,7)
NF GNB: Nonfermentatif gram negatif basil	

Tablo 19. Etken mikroorganizmaların elde edilen bölgeye göre dağılımları

Kan kültürü (24 adet izolat)	n (%)	İdrar kültürü (9 adet izolat)	n (%)	Balgam ve trakeal sekret kültürleri (2 adet izolat)	Aspirat kültürü (2 adet izolat)
Gram negatif	18 (75)	Gram negatif	7 (77,8)	Gram negatif	Gram negatif
<i>K. pneumoniae</i>	9 (37,5)	<i>E. coli</i>	5 (55,6)	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
<i>E. coli</i>	4 (16,7)	<i>K. pneumoniae</i>	1 (11,1)	<i>S. maltophilia</i>	
<i>E. aerogenes</i>	1 (4,2)	<i>P. aeruginosa</i>	1 (11,1)		
<i>P. putida</i>	1 (4,2)				
<i>S. paucimobilis</i>	1 (4,2)				
NF GNB	1 (4,2)				
<i>S. maltophilia</i>	1 (4,2)				
Gram pozitif	6 (25)	Gram pozitif	2 (22,2)		Gram pozitif
KNS*	4 (16,7)	<i>Enterococcus</i>	2 (22,2)		<i>S. aureus</i> [†]
<i>S. mitis</i>	1 (4,2)	spp.			
α hemolitik streptokok	1 (4,2)				
NF GNB: Nonfermentatif gram negatif basil					[†] metisilin duyarlı
* metisilin dirençli üç izolat					

Tablo 20. Tüm kültürlerden elde edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarındaki direnç oranları

Antibiyotik	<i>E. coli</i>				<i>K. pneumoniae</i>		
	Kan izolatları (4)		İdrar izolatları (5)		Kan izolatları (9)		İdrar, solunum örneği ve aspirat izolatları (3)
	D n (%)	O n (%)	D n (%)	O n (%)	D n (%)	O n (%)	D n (%)
Sefotaksim/seftriakson	2 (50)	-	4 (80)	-	5 (55,5)	-	-
Seftazidim	2 (50)	-	4 (80)	-	4 (44,4)	-	-
Ertapenem	-	1 (25)	1 (20)	-	3 (33,3)	-	-
İmipenem/meropenem	-	-	1 (20)	-	3 (33,3)	-	-
Amikasin	-	-	-	-	3 (33,3)	-	-
Siprofloksasin	1 (25)		4 (80)	-	4 (44,4)	1 (11,1)	-
Çok ilaç direnci (ÇİD)*	1 (11,1)				3 (25)		

Olgu grubunun ateş başlangıcında ölçülen CRP, PCT ve PSP'nin ortanca değerleri kontrol grubunun değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 21).

Tablo 21. Olgu ve kontrol grupları arasında CRP, PCT ve PSP 1. ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

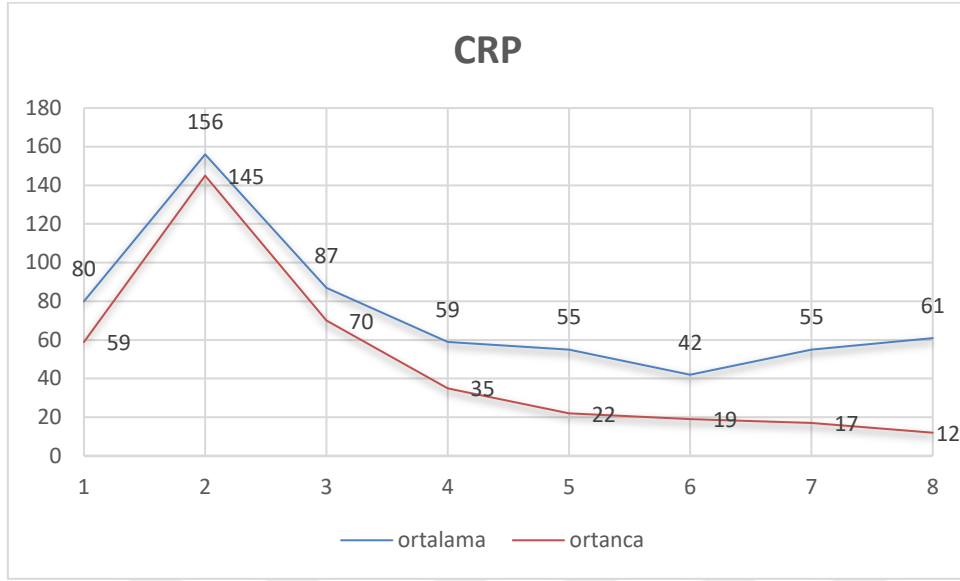
	Olgu grubu (n:58) Ortanca (IQR)	Kontrol grubu (n:30) Ortanca (IQR)	p değeri
CRP	59 (28-108)	8,5 (4-17)	0,001
PCT	0,14 (0,09-0,44)	0,09 (0,03-0,15)	0,002
PSP	747 (556-1449)	323 (255-445)	0,001

IQR (Interquartile range): Çeyrekler arası aralık

Mann Whitney U

Olgu grubundaki hastalara ait her bir biyobelirtecın sonuçları ölçüm zamanına göre değerlendirildiğinde üç biyobelirtecın de en yüksek düzeye 2. ölçümde ulaştığı görüldü (Şekil 5, 6, 7). Her bir biyobelirteç ölçüm zamanına göre ikili olarak analiz edildi. CRP'nin 1. ve 2., 2. ve 3., 3. ve 4., 4. ve 5., 5. ve 6. ölçüm değerleri arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 22). PCT'nin 1. ve 2., 2. ve 3., 3. ve 4., 4. ve 5., 5. ve 6. ölçüm değerleri arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 23). PSP'nin 2. ve 3. ölçüm değerleri arasında anlamlı fark saptandı (Tablo 24).

Şekil 5. Olgu grubunun CRP ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri

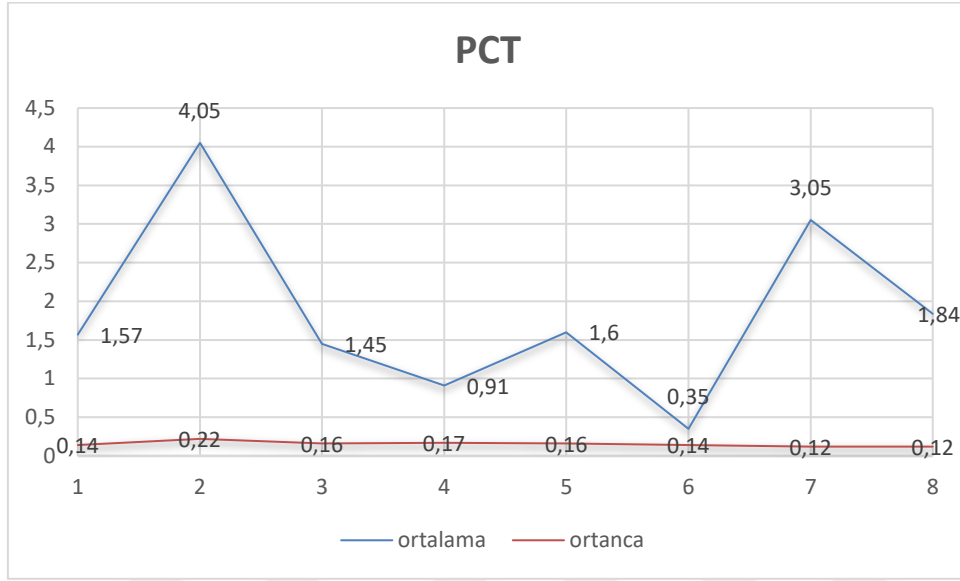


Tablo 22. Olgu grubundaki kişilerin CRP ölçümlerinin karşılaştırılması

	İlk Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	İkinci Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Artanların sayısı	Azalanların sayısı	p değeri
1. ölçüm – 2. ölçüm (n:58)	80,4 $\pm$ 68,3 59 (4,7-307)	156,5 $\pm$ 94,1 145 (12-391)	44	14	0,001
2. ölçüm – 3. ölçüm (n:56)	153,2 $\pm$ 90,9 145 (12-391)	87,8 $\pm$ 76,4 70 (8-312)	2	53	0,001
3. ölçüm – 4. ölçüm (n:50)	88,7 $\pm$ 73,0 77 (8-321)	59,7 $\pm$ 62,6 35,5 (4-313)	10	40	0,001
4. ölçüm – 5. ölçüm (n:42)	67,9 $\pm$ 64,9 41,5 (9-313)	55,4 $\pm$ 74,4 22,5 (3-379)	10	30	0,04
5. ölçüm – 6. ölçüm (n:39)	49,4 $\pm$ 55,5 23 (3-228)	45,1 $\pm$ 55,1 19 (1-213)	11	27	0,03
6. ölçüm – 7. ölçüm (n:32)	51 $\pm$ 58,2 22 (1-213)	55,6 $\pm$ 86,3 17 (0,5-367)	9	22	0,16
7. ölçüm – 8. ölçüm (n:29)	59,2 $\pm$ 89,7 17 (0,5-367)	61,1 $\pm$ 102,6 12 (0,4-430)	8	21	0,27

Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Şekil 6. Olgu grubunun PCT ölçümlerinin ortalama ve ortanca değerleri

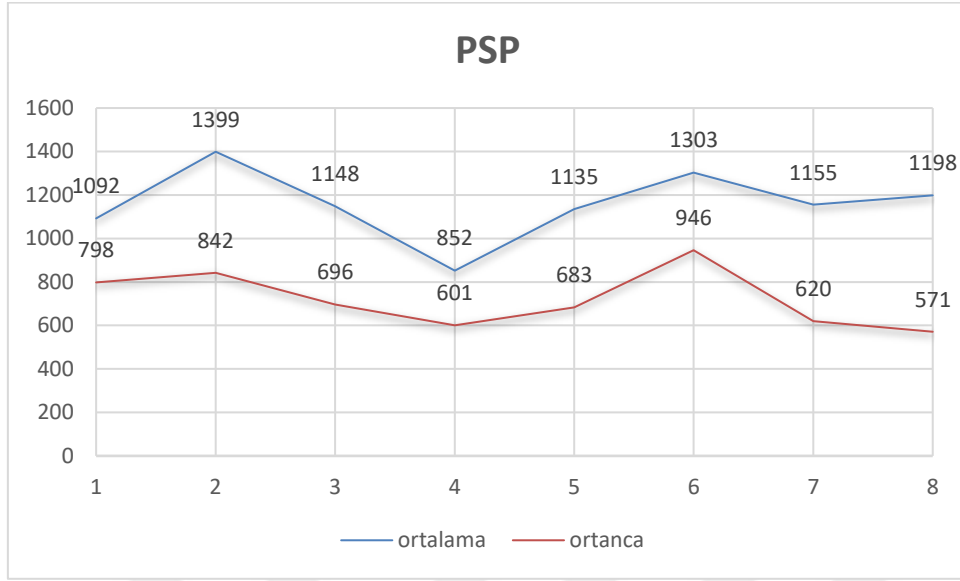


Tablo 23. Olgu grubundaki kişilerin PCT ölçümlerinin karşılaştırılması

	İlk Ortalama ± SS Ortanca (min-max)	İkinci Ortalama ± SS Ortanca (min-max)	Artanların sayısı	Azalanların sayısı	p değeri
1. ölçüm – 2. ölçüm (n:58)	1,57 ± 5,28 0,14 (0,01-31,72)	4,05 ± 11,39 0,22 (0,04-75)	33	18	0,01
2. ölçüm – 3. ölçüm (n:56)	2,78 ± 6,09 0,23 (0,04-26,17)	1,45 ± 3,47 0,16 (0,01-16,04)	9	45	0,001
3. ölçüm – 4. ölçüm (n:50)	1,23 ± 3,26 0,16 (0,01-16,04)	0,91 ± 2,65 0,17 (0,01-16,60)	16	30	0,01
4. ölçüm – 5. ölçüm (n:42)	1,08 ± 2,92 0,17 (0,01-16,60)	1,60 ± 7,72 0,16 (0,04-48,30)	13	25	0,01
5. ölçüm – 6. ölçüm (n:39)	0,39 ± 0,90 0,15 (0,04-5,40)	0,35 ± 0,61 0,14 (0,03-3,00)	9	26	0,03
6. ölçüm – 7. ölçüm (n:32)	0,33 ± 0,56 0,15 (0,03-3,00)	3,05 ± 13,43 0,12 (0,02-75)	16	14	0,51
7. ölçüm – 8. ölçüm (n:29)	3,73 ± 14,87 0,14 (0,02-75)	1,84 ± 7,25 0,12 (0,01-37,20)	11	16	0,27

Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Şekil 7. Olgu grubunun PSP ölçümlerinin ortalamaları



Tablo 24. Olgu grubundaki kişilerin PSP ölçümlerinin karşılaştırılması

	İlk Ortalama ± SS Ortanca (min-max)	İkinci Ortalama ± SS Ortanca (min-max)	Artanların sayısı	Azalanların sayısı	p değeri
1. ölçüm – 2. ölçüm (n:58)	1092 ± 791 798 (266-3271)	1399 ± 1590 842 (207-8427)	33	25	0,29
2. ölçüm – 3. ölçüm (n:56)	1277 ± 1291 843 (207-7550)	1148 ± 1454 696 (259-8550)	20	36	0,01
3. ölçüm – 4. ölçüm (n:50)	1021 ± 1056 696 (259-5653)	852 ± 814 601 (181-4546)	23	27	0,41
4. ölçüm – 5. ölçüm (n:42)	1043 ± 967 681 (181-4546)	1135 ± 1764 683 (281-9897)	20	20	0,70
5. ölçüm – 6. ölçüm (n:39)	881 ± 682 654 (281-2906)	1303 ± 1198 946 (271-5358)	26	13	0,12
6. ölçüm – 7. ölçüm (n:32)	1101 ± 906 769 (271-4161)	1155 ± 1183 620 (224-5311)	16	16	0,91
7. ölçüm – 8. ölçüm (n:29)	956 ± 723 544 (224-2683)	1198 ± 1162 571 (181-3617)	21	8	0,08

Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Biyobelirteçler arası ilişkiyi değerlendirmek üzere yapılan Spearman korelasyon analizi sonucunda her bir değişkenin diğerleriyle orta derecede pozitif yönde korele olduğu ve bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 25).

Tablo 25. CRP, PCT ve PSP arasındaki korelasyonun incelenmesi

	Birinci CRP	Birinci PCT	Birinci PSP
Birinci CRP (Korelasyon Katsayısı) p değeri	-	0,44 (0,001)	0,57 (0,001)
Birinci PCT (Korelasyon Katsayısı) p değeri	0,44 (0,001)	-	0,46 (0,001)
Birinci PSP (Korelasyon Katsayısı) p değeri	0,57 (0,001)	0,46 (0,001)	-

Spearman korelasyon analizi

Olgu grubunun MKE, KSE ve OSA alt gruplarına ait sonuçlar ikili olarak analiz edildi. MKE ve OSA grupları arasında PCT'nin 2. ve 3., CRP'nin ise 3. ölçüm sonuçları için anlamlı fark saptandı (Tablo 26). KSE ve OSA grupları arasında üç biyobelirteçten hiçbirisi için anlamlı fark bulunmadı (Tablo 27). MKE ve KSE grupları arasında ise CRP'nin 2. ve 3. ölçüm sonuçları için anlamlı fark saptandı (Tablo 28). Olgu alt gruplarının ilk üç ölçüm sonuçları Şekil 8, 9 ve 10'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon ve odağı saptanmamış ateş alt grupları arasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon (n:27)	Odağı saptanmamış ateş (n:13)	p değeri
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
CRP (1. ölçüm)	73 (19-131)	45 (37,5-98,5)	0,45
CRP (2. ölçüm)	171 (129-254)	144 (74,5-202)	0,16
CRP (3. ölçüm)	87 (49-140,7)	44,5 (19,7-78,7)	0,02
PCT (1. ölçüm)	0,17 (0,10-0,70)	0,14 (0,06-0,20)	0,38
PCT (2. ölçüm)	0,37 (0,19-3,10)	0,14 (0,08-0,19)	0,04
PCT (3. ölçüm)	0,23 (0,11-1,52)	0,12 (0,07-0,16)	0,01
PSP (1. ölçüm)	799 (587-1607)	644 (532-1230)	0,29
PSP (2. ölçüm)	966 (716-2036)	638 (504-1163)	0,07
PSP (3. ölçüm)	617 (407-1519)	695 (416-973)	0,78

Mann Whitney U

Tablo 27. Klinik olarak saptanmış enfeksiyon ve odağı saptanmamış ateş alt grupları arasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	Klinik olarak saptanmış enfeksiyon (n:18)	Odağı saptanmamış ateş (n:13)	p değeri
	Ortanca (IQR)	Ortanca (IQR)	
CRP (1. ölçüm)	59 (29,5-107,2)	45 (37,5-98,5)	0,65
CRP (2. ölçüm)	98 (49,7-209,2)	144 (74,5-202)	0,56
CRP (3. ölçüm)	38,5 (17,7-108)	44,5 (19,7-78,7)	0,95
PCT (1. ölçüm)	0,13 (0,09-0,87)	0,14 (0,06-0,20)	0,65
PCT (2. ölçüm)	0,28 (0,10-1,17)	0,14 (0,08-0,19)	0,13
PCT (3. ölçüm)	0,18 (0,10-0,59)	0,12 (0,07-0,16)	0,10
PSP (1. ölçüm)	807 (364-1264)	644 (532-1230)	0,89
PSP (2. ölçüm)	979 (734-1628)	638 (504-1163)	0,06
PSP (3. ölçüm)	696 (418-1198)	695 (416-973)	0,94

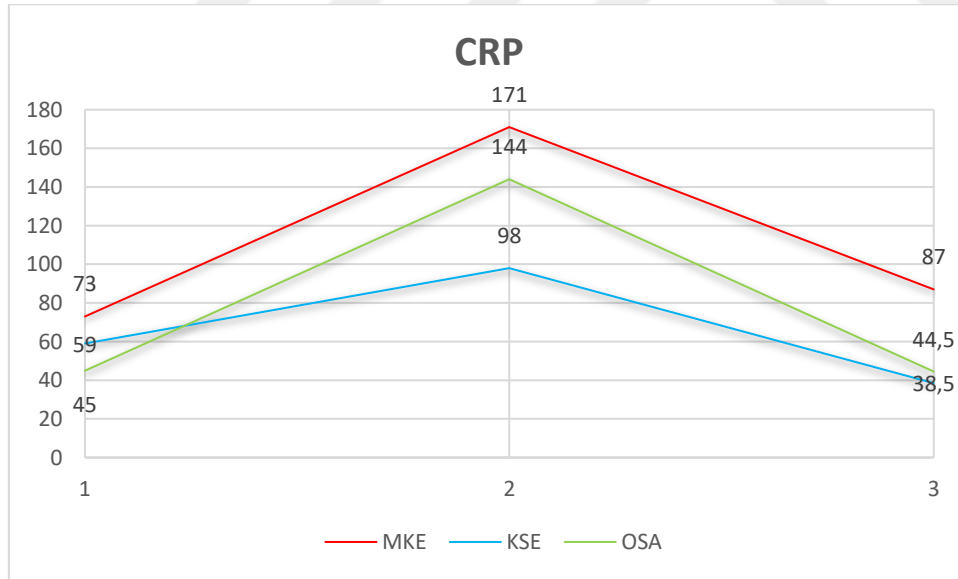
Mann Whitney U

Tablo 28. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon ve klinik olarak saptanmış enfeksiyon alt grupları arasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

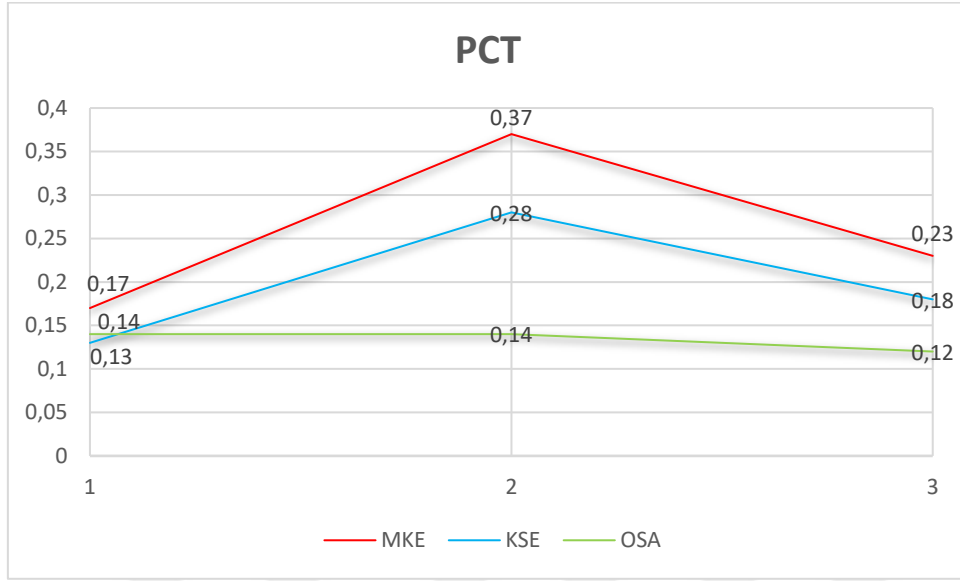
	Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon (n:27) Ortanca (IQR)	Klinik olarak saptanmış enfeksiyon (n:18) Ortanca (IQR)	p değeri
CRP (1. ölçüm)	73 (19-131)	59 (29,5-107,2)	0,71
CRP (2. ölçüm)	171 (129-254)	98 (49,7-209,2)	0,02
CRP (3. ölçüm)	87 (49-140,7)	38,5 (17,7-108)	0,04
PCT (1. ölçüm)	0,17 (0,10-0,70)	0,13 (0,09-0,87)	0,63
PCT (2. ölçüm)	0,37 (0,19-3,10)	0,28 (0,10-1,17)	0,37
PCT (3. ölçüm)	0,23 (0,11-1,52)	0,18 (0,10-0,59)	0,63
PSP (1. ölçüm)	799 (587-1607)	807 (364-1264)	0,18
PSP (2. ölçüm)	966 (716-2036)	979 (734-1628)	0,90
PSP (3. ölçüm)	617 (407-1519)	696 (418-1198)	0,82

Mann Whitney U

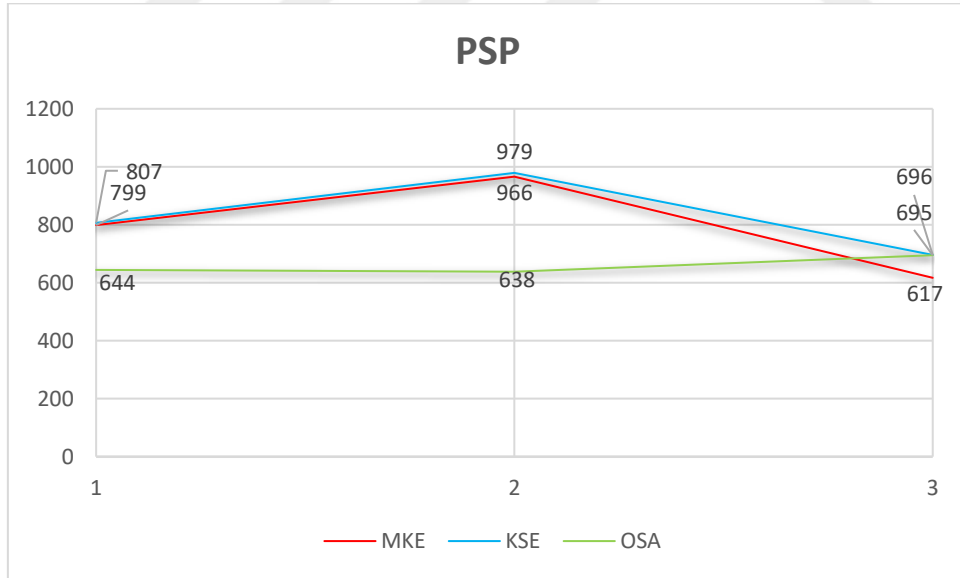
Şekil 8. Olgu alt gruplarında CRP'nin ilk üç ölçümdeki ortalama değerlerinin grafiği



Şekil 9. Olgu alt gruplarının PCT'nin ilk üç ölçümdeki ortalama değerlerinin grafiği



Şekil 10. Olgu alt gruplarının PSP'nin ilk üç ölçümdeki ortalama değerlerinin grafiği



Enfeksiyonu olanlar (MKE + KSE) ile OSA grubu arasında 2. ölçümde PCT ve PSP değerlerinde, 3. ölçümde ise sadece PCT değerlerinde anlamlı fark saptandı (Tablo 29).

Tablo 29. Enfeksiyon ve odağı saptanmamış ateş alt grupları arasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	Enfeksiyon (mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış + klinik olarak saptanmış enfeksiyon) (n:45) Ortanca (IQR)	Odağı saptanmamış ateş (n:13) Ortanca (IQR)	p değeri
CRP (1. ölçüm)	64 (24,5-121)	45 (37,5-98,5)	0,47
CRP (2. ölçüm)	146 (89,5-238)	144 (74,5-202)	0,53
CRP (3. ölçüm)	78,5 (34-137,2)	44,5 (19,7-78,7)	0,14
PCT (1. ölçüm)	0,14 (0,10-0,77)	0,14 (0,06-0,20)	0,42
PCT (2. ölçüm)	0,37 (0,13-1,76)	0,14 (0,08-0,19)	0,01
PCT (3. ölçüm)	0,19 (0,11-0,75)	0,12 (0,07-0,16)	0,02
PSP (1. ölçüm)	799 (558-1475)	644 (532-1230)	0,54
PSP (2. ölçüm)	966 (719-1680)	638 (504-1163)	0,04
PSP (3. ölçüm)	690 (430-1168)	695 (416-973)	0,81

Mann Whitney U

ROC analizi sonucunda enfeksiyon ile OSA ayırımında PCT'nin 2. ve 3., PSP'nin 2. ölçümlerinin tanısal değeri olduğu görüldü. PCT'nin 2. ölçümde 0,18 ng/mL sınır değer ile %72,1 duyarlılık, %61,5 özgüllük; 0,25 ng/mL sınır değer ile %60,5 duyarlılık, %92,3 özgüllük gösterdiği saptandı (EAA:0,74). PSP'nin ise 2. Ölçümde 699 pg/mL sınır değer ile %79,1 duyarlılık, %69,2 özgüllük; 1282 pg/mL sınır değer ile %37,2 duyarlılık, %84,6 özgüllük gösterdiği saptandı (EAA:0,68) (Tablo 30).

Tablo 30. Enfeksiyon varlığını ayırt etmede CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçümdeki tanısal değerleri

	EAA (%95 GA)	Sınır değeri	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
CRP (1. ölçüm)	0,54 (0,37-0,72)	38 mg/L 112 mg/L	% 64,3 % 23,8	% 23,1 % 84,6	0,59
CRP (2. ölçüm)	0,57 (0,4-0,74)	74,5 mg/L 193 mg/L	% 83,7 % 34,9	% 23,1 % 76,9	0,40
CRP (3. ölçüm)	0,62 (0,44-0,79)	44,0 mg/L 80 mg/L	% 64,3 % 52,4	% 50 % 80	0,23
PCT (1. ölçüm)	0,56 (0,39-0,74)	0,10 ng/mL 0,48 ng/mL	% 66,7 % 28,6	% 30,8 % 92,3	0,47
PCT (2. ölçüm)	0,74 (0,60-0,89)	0,18 ng/mL 0,25 ng/mL	% 72,1 % 60,5	% 61,5 % 92,3	0,007
PCT (3. ölçüm)	0,72 (0,55-0,89)	0,10 ng/mL 0,16 ng/mL	% 78,6 % 59,5	% 50 % 90	0,02
PSP (1. ölçüm)	0,55 (0,38-0,73)	557 pg/mL 1309 pg/mL	% 78,6 % 33,3	% 38,5 % 84,6	0,52
PSP (2. ölçüm)	0,68 (0,51-0,85)	699 pg/mL 1282 pg/mL	% 79,1 % 37,2	% 69,2 % 84,6	0,04
PSP (3. ölçüm)	0,52 (0,31-0,72)	471 pg/mL 985 pg/mL	% 71,4 % 28,6	% 40 % 80	0,81

Olgu grubunda, ilk değerlendirmede bakteriyemisi olanlar ile olmayanlar arasında üç biyobelirteçten hiçbirinin ilk üç ölçüm sonuçları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 31). ROC analizi sonucunda bakteriyemisi olanlar ile olmayanların ayırımında üç biyobelirteçten hiçbirinin için tanısal değeri olmadığı görüldü (Tablo 32). Bakteriyemisi olanlar ile OSA grubu karşılaştırıldığında PCT'nin 2. ve 3. ölçüm sonuçları anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 33). ROC analizi yapıldığında bakteriyemisi olanlar ile odaksız ateş ayırımında PCT'nin 2. ve 3. ölçümde tanısal değeri olduğu görüldü. 2. ölçüm sonuçlarında 0,25 ng/mL sınır değeri ile %63,2 duyarlılık, %92,3 özgüllük (EAA:0,75) saptandı (Tablo 34).

Tablo 31. Olgu grubundaki kişilerde bakteriyemisi olanlar ve olmayanlar arasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	Bakteriyemi var (n:19) Ortanca (IQR)	Bakteriyemi yok (n:39) Ortanca (IQR)	p değeri
CRP (1. ölçüm)	45 (14,1-92)	59 (36,5-123,5)	0,13
CRP (2. ölçüm)	171 (106-255)	131 (82-206)	0,12
CRP (3. ölçüm)	93 (54-149,5)	47 (25-119)	0,09
PCT (1. ölçüm)	0,12 (0,07-0,28)	0,14 (0,10-0,56)	0,53
PCT (2. ölçüm)	0,37 (0,12-11,2)	0,20 (0,11-1,10)	0,17
PCT (3. ölçüm)	0,19 (0,11-2,59)	0,16 (0,09-0,46)	0,46
PSP (1. ölçüm)	769 (607-1602)	747 (532-1388)	0,66
PSP (2. ölçüm)	833 (674-2089)	845 (603-1382)	0,52
PSP (3. ölçüm)	614 (366-1419)	696 (446-1076)	0,96

Mann Whitney U

Tablo 32. Bakteriyemisi olanlar ile olmayanların karşılaştırılmasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçümdeki tanısal değerleri

	EAA (%95 GA)	Sınır değer	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
CRP (1. ölçüm)	0,39 (0,20-0,51)	49,5 mg/L 103 mg/L	% 50 % 16,2	% 45,9 % 62,2	0,09
CRP (2. ölçüm)	0,61 (0,45-0,77)	126 mg/L 187 mg/L	% 73,7 % 36,8	% 45,9 % 64,9	0,17
CRP (3. ölçüm)	0,63 (0,47-0,78)	69,5 mg/L 131 mg/L	% 70,6 % 35,3	% 54,3 % 80	0,13
PCT (1. ölçüm)	0,52 (0,39-0,61)	0,12 ng/mL 0,56 ng/mL	% 50 % 16,7	% 37,8 % 75,7	0,59
PCT (2. ölçüm)	0,60 (0,43-0,76)	0,18 ng/mL 0,92 ng/mL	% 73,7 % 36,8	% 40,5 % 73	0,22
PCT (3. ölçüm)	0,58 (0,41-0,75)	0,12 ng/mL 0,87 ng/mL	% 70 % 29,4	% 40 % 85,7	0,32
PSP (1. ölçüm)	0,60 (0,39-0,71)	601 pg/mL 1268 pg/mL	% 77,8 % 31,6	% 40,5 % 70,3	0,50
PSP (2. ölçüm)	0,55 (0,38-0,71)	739 pg/mL 1386 pg/mL	% 73,7 % 42,9	% 40,5 % 75,7	0,52
PSP (3. ölçüm)	0,49 (0,32-0,67)	552 pg/mL 1219 pg/mL	% 70,6 % 23,5	% 40 % 80	0,96

Tablo 33. Olgu grubundaki kişilerde bakteriyemisi olanlar ve odağı saptanmamış ateşi olanlar arasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	Bakteriyemi var (n:19) Ortanca (IQR)	Odağı saptanmamış ateş (n:13) Ortanca (IQR)	p değeri
CRP (1. ölçüm)	45 (14,1-92)	45 (37,5-98,5)	0,85
CRP (2. ölçüm)	171 (106-255)	144 (74,5-202)	0,22
CRP (3. ölçüm)	93 (54-149,5)	44,5 (19,7-78,7)	0,05
PCT (1. ölçüm)	0,12 (0,07-0,28)	0,14 (0,06-0,20)	0,89
PCT (2. ölçüm)	0,37 (0,12-11,2)	0,14 (0,08-0,19)	0,01
PCT (3. ölçüm)	0,19 (0,11-2,59)	0,12 (0,07-0,16)	0,04
PSP (1. ölçüm)	769 (607-1602)	644 (532-1230)	0,52
PSP (2. ölçüm)	833 (674-2089)	638 (504-1163)	0,12
PSP (3. ölçüm)	614 (366-1419)	695 (416-973)	0,94

Mann Whitney U

Tablo 34. Bakteriyemi olanlar ile odağı saptanmamış ateşi olanların karşılaştırılmasında CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçümdeki tanısal değerleri

	EAA (%95 GA)	Sınır değer	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
CRP (1. ölçüm)	0,45 (0,24-0,66)	49,5 mg/L 106 mg/L	% 50 % 11,1	% 69,2 % 76,9	0,68
CRP (2. ölçüm)	0,63 (0,43-0,82)	126 mg/L 187 mg/L	% 73,7 % 36,8	% 46,2 % 64,9	0,21
CRP (3. ölçüm)	0,69 (0,49-0,90)	69 mg/L 120 mg/L	% 70,6 % 35,3	% 60 % 80	0,09
PCT (1. ölçüm)	0,51 (0,30-0,72)	0,12 ng/mL 0,37 ng/mL	% 50 % 16,7	% 30,8 % 84,6	0,87
PCT (2. ölçüm)	0,75 (0,58-0,92)	0,18 ng/mL 0,25 ng/mL	% 73,7 % 63,2	% 61,5 % 92,3	0,01
PCT (3. ölçüm)	0,73 (0,54-0,93)	0,12 ng/mL 0,17 ng/mL	% 70,6 % 58,8	% 60 % 90	0,04
PSP (1. ölçüm)	0,58 (0,37-0,79)	614 pg/mL 1230 pg/mL	% 77,8 % 33,3	% 46,2 % 76,9	0,42
PSP (2. ölçüm)	0,66 (0,46-0,85)	721 pg/mL 1386 pg/mL	% 73,7 % 31,6	% 69,2 % 84,6	0,12
PSP (3. ölçüm)	0,51 (0,27-0,74)	531 pg/mL 985 pg/mL	% 70,6 % 23,5	% 50 % 80	0,92

Olgu grubunda ilk değerlendirmede sepsisi olanlarda PCT ve PSP'nin ilk ölçümde, tüm biyobelirteçlerin 2. ve 3. ölçümlerde sepsisi olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (Tablo 35).

Tablo 35. Olgu grubundaki kişilerde sepsis olanlar ve olmayanlar arasında CRP, PCT ve PSP ilk üç ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	Sepsis var (n:6) Ortanca (IQR)	Sepsis yok (n:52) Ortanca (IQR)	p değeri
CRP (1. ölçüm)	108,5 (17,5-212,5)	50 (28-105,5)	0,19
CRP (2. ölçüm)	314 (184-376)	143 (86-197)	0,003
CRP (3. ölçüm)	226 (134-293)	67 (31-105)	0,009
PCT (1. ölçüm)	1,04 (0,10-24,8)	0,13 (0,08-0,34)	0,04
PCT (2. ölçüm)	18,00 (11,2-23,00)	0,19 (0,10-0,62)	0,001
PCT (3. ölçüm)	6,49 (4,36-13,80)	0,15 (0,09-0,36)	0,001
PSP (1. ölçüm)	2038 (896-3016)	738 (548-1309)	0,02
PSP (2. ölçüm)	1383 (1114-3629)	785 (564-1336)	0,01
PSP (3. ölçüm)	1118 (790-5508)	617 (382-962)	0,02

Mann Whitney U

ROC analizi sonucunda sepsis varlığını ayırt etmede PSP'nin ilk ölçümünün, tüm biyobelirteçlerin 2. ve 3. ölçümlerinin tanısal değeri olduğu görüldü (Tablo 36). Birinci ölçümde PSP için 998 pg/mL sınır değeri ile %83,3 duyarlılık, %69,4 özgüllük; 1611 pg/mL sınır değeri ile ise %66,7 duyarlılık, %89,8 özgüllük saptandı (EAA:0,77). İkinci ölçümde CRP için 197 mg/L sınır değeri ile %71,4 duyarlılık, %75,5 özgüllük (EAA:0,83); PCT için 1,4 ng/mL sınır değeri ile %100 duyarlılık, %87,8 özgüllük (EAA:0,97); PSP için 1271 pg/mL ile %71,4 duyarlılık, %71,4 özgüllük saptandı (EAA:0,77).

Tablo 36. Sepsis varlığını ayırt etmede CRP, PCT ve PSP'nin ilk üç ölçümdeki tanısal değerleri

	EAA (%95 GA)	Sınır değeri	Duyarlılık	Özgüllük	p değeri
CRP (1. ölçüm)	0,60 (0,32-0,89)	90 mg/L 156 mg/L	% 66,7 % 33,3	% 67,3 % 89,8	0,38
CRP (2. ölçüm)	0,83 (0,61-1)	183 mg/L 197 mg/L	% 85,7 % 71,4	% 69,4 % 75,5	0,005
CRP (3. ölçüm)	0,92 (0,83-1)	107 mg/L 146,5 mg/L	% 100 % 80	% 66,7 % 89,4	0,002
PCT (1. ölçüm)	0,70 (0,44-0,96)	0,29 ng/mL 1,27 ng/mL	% 66,7 % 50	% 75,5 % 89,8	0,10
PCT (2. ölçüm)	0,97 (0,93-1)	0,92 ng/mL 1,4 ng/mL	% 100 % 100	% 77,6 % 87,8	0,001
PCT (3. ölçüm)	0,97 (0,93-1)	0,87 ng/mL 1,4 ng/mL	% 100 % 100	% 89,4 % 91,5	0,001
PSP (1. ölçüm)	0,77 (0,52-1)	998 pg/mL 1611 pg/mL	% 83,3 % 66,7	% 69,4 % 89,8	0,02
PSP (2. ölçüm)	0,77 (0,63-0,92)	1271 pg/mL 1500 pg/mL	% 71,4 % 42,9	% 71,4 % 79,6	0,01
PSP (3. ölçüm)	0,80 (0,63-0,96)	876 pg/mL 1042 pg/mL	% 80 % 60	% 68,1 % 78,7	0,02

İkinci kez ateş yüksekliği saptanan olgularda her üç biyobelirtece ait ölçüm değerleri günlere göre karşılaştırıldı. Ateşten iki önceki ölçüm sonuçları ile bir önceki ölçüm sonuçları, ateşten bir önceki ölçüm sonuçları ile ateş yüksekliği saptanan güne ait ölçüm sonuçları, ateşten iki önceki ölçüm sonuçları ile ateş yüksekliği saptanan güne ait ölçüm sonuçları ve ateş yüksekliği saptanan güne ait ölçüm sonuçları ile ateşten bir sonraki ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında hiç bir biyobelirteç için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 37, 38, 39, 40). Sadece CRP'nin ateş yüksekliğinden bir önceki ölçüm değerinin ateş yüksekliğinden bir sonraki ölçümde anlamlı yüksekliğe ulaştığı görüldü (Tablo 41).

Tablo 37. İkinci kez ateş yüksekliği saptananan olgularda CRP, PCT ve PSP değerlerinin ateşten iki önceki ölçüm sonuçlarıyla bir önceki ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	İki önceki ölçüm (n:12) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Bir önceki ölçüm (n:12) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Artanların sayısı	Azalanların sayısı	p değeri
CRP	84,5 $\pm$ 31,6 98,5 (30-119)	89 $\pm$ 63,8 78 (17-250)	6	6	0,81
PCT	0,41 $\pm$ 0,42 0,27 (0,04-1,57)	0,33 $\pm$ 0,25 0,25 (0,01-0,78)	6	6	0,58
PSP	1154 $\pm$ 1279 587 (359-4093)	1017 $\pm$ 696 859 (522-2906)	8	4	0,13

Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Tablo 38. İkinci kez ateş yüksekliği saptananan olgularda CRP, PCT ve PSP değerlerinin ateşten bir önceki ölçüm sonuçlarıyla ateş yüksekliği olan güne ait ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	Bir önceki ölçüm (n:12) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Ateş olan gün ölçüm (n:12) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Artanların sayısı	Azalanların sayısı	p değeri
CRP	89 $\pm$ 63,8 78 (17-250)	113,3 $\pm$ 75,9 97,5 (22-282)	8	4	0,06
PCT	0,33 $\pm$ 0,25 0,25 (0,01-0,78)	8,62 $\pm$ 21,45 0,41 (0,01-75)	8	3	0,05
PSP	1017 $\pm$ 696 859 (522-2906)	1706 $\pm$ 1610 1076 (518-5358)	8	4	0,28

Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Tablo 39. İkinci kez ateş yüksekliği saptananan olgularda CRP, PCT ve PSP değerlerinin ateşten iki önceki ölçüm sonuçlarıyla ateş yüksekliği olan güne ait ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	İki önceki ölçüm (n:12) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Ateş olan gün ölçüm (n:12) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Artanların sayısı	Azalanların sayısı	p değeri
CRP	84,5 $\pm$ 31,6 98,5 (30-119)	113,3 $\pm$ 75,9 97,5 (22-282)	8	4	0,30
PCT	0,41 $\pm$ 0,42 0,27 (0,04-1,57)	8,62 $\pm$ 21,45 0,41 (0,01-75)	8	3	0,11
PSP	1154 $\pm$ 1279 587 (359-4093)	1706 $\pm$ 1610 1076 (518-5358)	8	4	0,32

Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Tablo 40. İkinci kez ateş yüksekliği saptananan olgularda CRP, PCT ve PSP değerlerinin ateş yüksekliği olan güne ait ölçüm sonuçlarıyla ateşten bir sonraki ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	Ateş olan gün ölçüm (n:11) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Bir sonraki ölçüm (n:11) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Artanların sayısı	Azalanların sayısı	p değeri
CRP	116,4 $\pm$ 78,8 116 (22-282)	161,1 $\pm$ 119,9 145 (19-379)	7	3	0,11
PCT	9,22 $\pm$ 22,39 0,36 (0,01-75)	8,59 $\pm$ 17,13 0,38 (0,04-48,30)	4	6	0,61
PSP	1487 $\pm$ 1167 1076 (518-4161)	2323 $\pm$ 2928 989 (345-9897)	7	4	0,13

Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

Tablo 41. İkinci kez ateş yüksekliği saptananan olgularda CRP, PCT ve PSP değerlerinin ateşten bir önceki ölçüm sonuçlarıyla bir sonraki ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	Bir önceki ölçüm (n:11) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Bir sonraki ölçüm (n:11) Ortalama $\pm$ SS Ortanca (min-max)	Artanların sayısı	Azalanların sayısı	p değeri
CRP	95,5 $\pm$ 62,5 86 (24-250)	161,1 $\pm$ 119,9 145 (19-379)	7	4	0,04
PCT	0,33 $\pm$ 0,26 0,21 (0,01-0,78)	8,59 $\pm$ 17,13 0,38 (0,04-48,30)	8	3	0,10
PSP	1007 $\pm$ 693 859 (522-2906)	2323 $\pm$ 2928 989 (345-9897)	7	4	0,64

Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

İkinci kez ateş yükseliğinde sepsis saptanan altı hasta tek tek incelendiğinde; birinde CRP, PCT ve PSP'nin; ikisinde CRP ve PSP'nin; ikisinde sadece PCT'nin >2 katına çıktığı görüldü (Tablo 42). Sadece PSP'nin tüm hastalarda sepsis olan gündeki ölçüm değerlerinin bir önceki ölçüm değerlerine göre artış eğiliminde olduğu gözlemlendi. İki olguda PSP'nin sepsisten bir önceki ölçüm değerlerinin iki önceki ölçüm değerlerine göre >2 katına çıktığı görüldü.

Tablo 42. İkinci kez ateş yüksekliği saptanan olgulardan sepsis kliniği olanlarda CRP, PCT ve PSP'nin ölçüm zamanına göre sonuçları

		İki önceki ölçüm	Bir önceki ölçüm	Sepsis kliniği olan güne ait ölçüm
CRP	Hasta no: 1	74	58	49
	Hasta no: 2	41	17	79
	Hasta no: 3	75	80	213
	Hasta no: 4 (Bakteriyemi)	119	133	151
	Hasta no: 5 (Bakteriyemi)	105	51	36
	Hasta no: 6 (Bakteriyemi)	38	68	162
PCT	Hasta no: 1	0,30	0,38	0,32
	Hasta no: 2	0,58	0,30	2,05
	Hasta no: 3	7,10	5,40	1,45
	Hasta no: 4 (Bakteriyemi)	0,63	0,66	75
	Hasta no: 5 (Bakteriyemi)	0,42	0,11	16,6
	Hasta no: 6 (Bakteriyemi)	1,50	0,78	0,86
PSP	Hasta no: 1	1995	2683	3617
	Hasta no: 2	<u>475</u>	1230	5358
	Hasta no: 3	601	381	1930
	Hasta no: 4 (Bakteriyemi)	864	904	1542
	Hasta no: 5 (Bakteriyemi)	<u>760</u>	1556	2948
	Hasta no: 6 (Bakteriyemi)	1114	1129	4161

5. TARTIŞMA

Kanser hastalığının izleminde nötropeni ve ateş yüksekliği sık karşılaşılan durumlardır. Blay ve ark. tarafından yüksek doz KT sonrasında %66,7 oranında FN gelişimi gösterilmiştir (2). Enfeksiyon, ateş yüksekliğinin en önemli sebeplerindendir. Nötropeni, enfeksiyon ve komplikasyonlarının gelişme riskini arttırmaktadır. Ancak immunsupresyon durumunda enfeksiyona bağlı olarak farklı klinik şekiller ortaya çıkabilmektedir. Sickles ve ark. 18 aylık süreçte enfeksiyon tanısı koyulmuş tüm kanser hastalarından derin nötropenik olanlarda %98, mutlak nötrofil sayısı 101-1000/mm³ olanlarda %90, >1000/mm³ olanlarda ise %76 oranında ateş yüksekliği saptanmışlardır. Derin nötropenik olan hastalardan pnömoni tanısı koyulanlarda %67 oranında öksürük, %70 oranında akciğer dinleme bulgusu; nötropenik olmayanlarda ise %93 oranında öksürük, %82 oranında akciğer dinleme bulgusu olduğunu belirtmişlerdir (3). Valdivieso ve ark. tarafından yapılan post-mortem pnömoni tanısının kesinleştirildiği çalışmada başlangıçtaki radyolojik incelemede bulgu yokken %14 oranında sonradan ortaya çıktığı, %20 oranında ise hiç radyolojik bulgu gelişmediği saptanmıştır (19). Çalışmamızda pnömonisi olan hastalarda ilk değerlendirmede %31,6 oranında öksürük, balgam ve/veya nefes darlığı gibi yakınmalar, %26,3 oranında fizik muayene bulgusu; idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda ise %37,5 oranında dizüri, %50 oranında piyüri saptanmıştır. Toplamda enfeksiyon tanısı koyulup herhangi bir şikayeti olmayanların oranı %22,2, herhangi bir fizik muayene bulgusu olmayanların oranı %28,8 saptanmıştır. Öykü ve fizik muayene değerlendirmeleri hekimler arası değişkenlik gösterebilmekle birlikte yakın takip önem taşımaktadır. Çalışmamızda pnömoni tanısı koyulan hastalardan %5,3'ünde yakınmalar, %26,3'ünde fizik muayene bulguları sonradan ortaya çıkmıştır.

Enfeksiyon tanısındaki klinik güçlüklerin yanında kültür yöntemi de duyarlılıkla ilgili kısıtlılıklardan dolayı yeterli derecede katkı sağlayamamaktadır. Kültür yönteminin duyarlılığı, alınan örnek miktarı ve sayısı ile ilişki göstermekle birlikte şüpheli tüm odaklardan örnek alınması da mikroorganizmaların tespit edilmesi ihtimalini arttırmaktadır. Kullanılan kültür yöntemi de pozitiflik oranına etki edebilmektedir. Fiori ve ark. tarafından yapılan çalışmada mikroorganizma izole edilmiş olan kan örnekleri, başka bir yöntemle test edildiğinde %17,1 oranında negatif olarak saptanmıştır (112). Sonuç olarak FN'de enfeksiyonun saptanma oranı düşebilmektedir. Gençler ve ark.'nın çalışmasında %30,5 oranında enfeksiyon saptanmışken Robinson ve ark. tarafından bu oran %68,5 olarak

bildirilmiştir (22, 23). Hambach ve ark.'nın çalışmasında enfeksiyon oranı %25,2 olarak saptanmışken, ateşin sebebi ilaç veya greft reddi gibi durumlar olarak belirtilmiş ve enfeksiyon dışı ateş sebeplerinin de kök hücre nakilli hastalarda yüksek oranda olabileceğine dikkat çekilmiştir (4). Çalışmamızda FN ataklarında saptanan enfeksiyon oranı %77,6'dır. Legrand ve ark.'nın çalışmasında ise bu oran %88,3 olmak üzere yukarıda bahsi geçen çalışmalara ve bizim çalışmamıza göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Söz konusu çalışmada MKE'nin %55,4, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış pnömoninin %27,1 oranında olduğu belirtilmiş, ancak üreme saptanan örneklerin dağılımı belirtilmemiştir (16). Dikkate alınması gereken noktalardan biri de Legrand ve ark.'nın çalışmasının yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarla yapıldığıdır. Bu çalışmada daha yüksek oranda enfeksiyon saptanmış olması, yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalarda daha yüksek oranda enfeksiyon varlığıyla ya da solunum yolu örneği alma imkanının daha fazla olmasıyla ilişkili olarak olabilir. Gençler ve ark.'nın çalışmasında ise MKE %17,3 olup %7,7 oranında kan kültür pozitifliği %6,4 oranında idrar kültür pozitifliği olduğu görülmektedir (23). Bu sonuçlar kan dışında şüpheli odaklardan da kültür için örnek alınmasının önemini ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda ise mikroorganizma varlığı %64,7 oranında kan örnekleriyle, %26,5 oranında idrar örnekleriyle kanıtlanmış olup abse ve solunum yolu örneklerinin katkısı %8,8 oranında olmuştur. Bu durum, hastalarımızda balgam varlığının düşük oranda olmasıyla ilişkili olabilir. Ancak bakteriyemi, organa lokalize enfeksiyona sekonder olabileceği gibi mukozal hasar ve enflamasyon nedeniyle primer olarak da ortaya çıkabilmektedir. Çalışmalarda bakteriyemi %7,7-36 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (7, 9-11, 16-18). Primer bakteriyemi Legrand ve ark. tarafından %10 olarak saptanmıştır (11). Çalık ve ark. tarafından ise enfeksiyonların %48,8'inin primer bakteriyemi olduğu belirtilmiştir (19). Çalışmamızda bakteriyemi oranı %32,7, primer bakteriyemi oranı ise %15,5 olarak saptanmıştır. Bakteriyemisi olan hastalarda %36,8 oranında mukozit, %42,1 oranında ishal saptanmış, hem mukozit hem de ishal ile bakteriyemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bakteriyemiye en sık eşlik eden klinik tablolar pnömoni (%26,3) ve üriner sistem enfeksiyonu (%21) iken enterokolit ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu da %10,5 oranlarında saptanmıştır. Pnömonisi olan olguların %22,7'sinde, üriner sistem enfeksiyonu olan olguların ise %44,4'ünde bakteriyemi saptanmıştır. Sickles ve ark. tarafından yapılan çalışmada bakteriyemi, pnömonisi olan hastalardan derin nötropenik olanlarda %55; mutlak nötrofil sayısı 101-1000/mm³ arasında olanlarda %21, >1000/mm³ olanlarda ise %17 oranında

saptanmıştır. Üriner sistem enfeksiyonunu olanlarda ise bu gruplarda sırasıyla %56, %29 ve %13 oranlarında bakteriyemi ortaya çıktığı gösterilmiştir (13). Çalışmamızda %32,7 ile en sık saptanan enfeksiyon pnömoni, ikinci en sık saptanan enfeksiyon ise %15,5 oranında olan üriner sistem enfeksiyonu olmuştur. Ardından orofaringeal kandidiyazis (%13,8) ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları (%8,6) gelmektedir.

Çalışmamızda kan kültürlerinden elde edilen izolatlar arasında %75 ile, tüm izolatlar arasında ise %75,7 ile gram negatif mikroorganizmalar baskın grubu oluşturmaktadır. Dünyada ve ülkemizde FN'de etken mikroorganizmalar arasında gram pozitiflerin de gram negatiflerin de ilk sırada yer alabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (19, 26, 29). Çalışmamızda kan kültürlerinden elde edilen *K. pneumoniae* izolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnci %55,5, siprofloksasin direnci %44,4, karbapenem direnci %33,3; *E. coli* izolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnci %50, siprofloksasin direnci %25; KNS izolatlarında metisilin direnci %75 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda kandan izole edilen *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarındaki siprofloksasin direnci ile *K. pneumoniae* suşlarındaki 3. kuşak sefalosporin direnci ülkemiz surveyans verilerine göre biraz daha düşük saptanmıştır (27). İdrardan izole edilen *E. coli* suşlarında ise 3. kuşak sefalosporin ve siprofloksasin direnci %80, karbapenem direnci %20 oranında saptanmıştır. Kan dışı örneklerden izole edilen *K. pneumoniae* suşlarında siprofloksasin, 3. kuşak sefalosporin veya karbapenem direnci saptanmamıştır. GSBL oranının kandan izole edilen *E. coli* suşlarında %25, idrardan izole edilen *E. coli* suşlarında %60; kandan izole edilen *K. pneumoniae* suşlarında %11,1 olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da FN olgularından elde edilen *E. coli* izolatlarında GSBL oranının %75'e ulaştığı bildirilmektedir (30).

FN'de mortalite oranları %2,5 ile %21,6 arasında değişmektedir (14, 17, 24, 54). Nötropenik hastalarda, enfeksiyon hızlıca ilerleyip sepsis kliniği gelişebilmekte ve başlıca ölüm sebebini oluşturmaktadır. FN'de %2-16,3 oranlarında sepsis/septik şok bildiren çalışmalar mevcuttur (21, 22, 24, 54). Çalışmamızda sepsis; ilk ateş yüksekliği sonrasında %12,1 oranında, izlemde 2. kez ateş yüksekliği olanlarda ise %50 oranında saptanmıştır. Sepsisi olan hastaların %69,2'sinde sepsis bulgularının ateş başlangıcından sonra ilk 24 saatte ortaya çıktığı gözlenmiştir. Sepsiste kan kültür pozitifliği %69,2 oranında saptanmış olup kalan %30,8'inde sadece klinik bulgularla enfeksiyon tanısı koyulmuştur. Çalışmamızdaki total mortalite oranı %8,6, sepsisli hastalardaki mortalite oranı ise %38,4 olarak saptanmıştır.

Azoulay ve ark.'nın çalışmasında mortalite oranları ciddi sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğinde sırasıyla %34.5, %46.5, %84.6 olarak bildirilmiştir (56).

FN'de enfeksiyonun tanınmasındaki zorluklar, enfeksiyonun hızlı progresyon riski ve sepsisin yüksek fatalite hızı nedeniyle hem FN'de hem de diğer hasta gruplarında ivedilikle enfeksiyonun farkedilmesi ve uygun tedavinin başlanması önem arz etmektedir. Bu sebeple enflamasyon basamaklarında ortaya çıkan moleküllerin, enfeksiyon tanısında ve takibinde yardımcı test olarak kullanılabilirliği uzun zamandır araştırılmaktadır. Bunların içinde biyobelirteç olarak en sık kullanılanlar CRP ve PCT'dir (47). Ivaska ve ark.'nın nötropenik olmayan hastalarla yaptıkları çalışmasında PCT ve CRP'nin sonuçlarının birbiriyle uyum oranını ilk kez araştırılmıştır. PCT için sınır değeri 0,5 ng/mL, CRP için sınır değeri 40 mg/L belirlenmiştir. Sistemik olmayan enfeksiyonlarda %43 oranında her iki biyobelirtecin de düşük olduğu, %39 oranında sadece CRP'nin, %7 oranında ise sadece PCT'nin yüksek olduğu saptanmış ve sadece CRP'nin yüksek olduğu hastaların oranı sadece PCT'nin yüksek olduğu hastaların oranına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Pnömonide %43 ve pyelonefritte %61 oranında her iki biyobelirtecin de birlikte yüksek olduğu, biri yüksek diğeri düşük şeklindeki uyumsuzluğun istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptanmıştır. Bakteriyemide ise %56 oranında her iki biyobelirteç de yüksek olmakla birlikte sadece PCT'nin yüksek olduğu hastaların oranı %30, sadece CRP'nin yüksek olduğu hastaların oranı %0 olarak saptanmış ve bu oransal fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Geçirilmiş cerrahi sonrası %42 oranında her iki biyobelirteç de yüksek bulunmuş; sadece CRP'nin yüksek olduğu hasta oranı %30, sadece PCT'nin yüksek olduğu hasta oranı %2 olmak üzere aralarındaki oransal farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Semptomların başlangıcından <24 saat sonra yapılan ölçümlerde %60 oranında her iki biyobelirtecin de düşük olduğu; istatistiksel olarak anlamlı fark göstererek %25 oranında sadece PCT'nin, %8 oranında sadece CRP'nin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile her iki biyobelirtecin de ölçüm zamanıyla ilişkili olarak enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı durumlarda yüksekliği; aralarındaki uyumun sistemik olmayan enfeksiyonlar ile enfeksiyon dışı durumlarda CRP lehine, bakteriyemide ise PCT lehine bozulduğu gösterilmiştir (113). PSP, PCT ve CRP'ye göre daha kısa bir geçmişe sahiptir. PSP'nin sepsiste tanısal değerinin olduğu, sepsis kliniği ortaya çıktıktan yaklaşık 6 saat sonra olmak üzere PCT ve CRP'den daha erken yükseldiği gösterilmiştir (7). Salınım ve en yüksek düzeye ulaşma süresinin kısalığı nedeniyle erken tanı için umut vadeden bir biyobelirteç olmuştur (8). Ali ve ark. tarafından nötropenik olmayan

hastalarda yapılan çalışmada başvuru zamanında ve 1. günde yapılan değerlendirmede PSP'nin; sepsis hastalarında enfeksiyon dışı nedenlere bağlı SIRS hastalarına göre PCT ile birlikte anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış, sepsis için tanısal değerinin PCT ile anlamlı fark göstermediği ancak CRP'den yüksek olduğu bulunmuştur (114). Wu ve ark. tarafından yapılan meta-analizde ise sepsis ile enfeksiyon dışı nedenlere bağlı SIRS ayırımında PSP, PCT ve CRP'nin tanısal değer açısından birbirine üstünlüklerinin saptanmadığı belirtilmiştir (115). Enflamatuvar yanıt; uyarının tipi ve şiddeti ile birlikte kişiye özel yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar ve genetik özellikler gibi faktörlerle ilişkili olarak farklılıklar gösterebilmektedir. Çalışmalarda ise çalışmanın tasarımı ve belirlenen sınır değerlerin etkisiyle değişken sonuçlar elde edilebilmektedir. Patofizyolojisinde enflamasyonun önemli rol oynadığı durumlarda biyobelirteçlerin tanısal değerlerinde ve özgüllüğünde düşüş olabilmektedir. Bu sebeplerle ideal biyobelirteç arayışı sürmekle birlikte çalışmalardan elde edilen bilgilerle biyobelirteçlerin kinetiği ve hasta gruplarındaki özellikleri göz önünde bulundurularak en uygun şekilde kullanılmaya çalışılmaktadır.

FN'de CRP ve PCT'nin aksine PSP'nin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda da nötropenik olmayan hastalarla yapılan çalışmalarda olduğu gibi değişken sonuçlar elde edilebilmektedir. Aimoto ve ark. tarafından yapılan çalışmada, nötropenik hastalarda ateş başlangıcında ölçülen CRP değerlerinin kontrol değerlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu, PCT'nin ise 12-24 saatte anlamlı derecede yüksekliğe ulaştığı saptanmış; her iki biyobelirtecine de 24-48 saatte en yüksek düzeye ulaştığı gösterilmiştir (101). Fleischhack ve ark. tarafından ise PCT'nin gram negatif bakteriyemide 1. günde, gram pozitif bakteriyemi ve pnömonide ise 2. günde en yüksek değere ulaştığı saptanmıştır (116). Koh ve ark. tarafından PCT'nin 0-24 saatte, PSP'nin ise ateş başlangıcında ölçülen değerleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Dört hastadan oluşan alt grup altı saat arayla olmak üzere daha yakın takip edilerek, bakteriyemisi olan bir hastada PCT ve PSP'nin 16. saatte, CRP'nin 24. saatte en yüksek düzeye ulaştığı; ateş yüksekliğinin ilaç ateşi olarak değerlendirildiği bir hastada ise sadece PSP'nin yükselmediği gösterilmiştir (9). Çalışmamızda Özdemir ve ark.'nın çalışma sonuçlarıyla benzer şekilde olgu grubunda ateş başlangıcında ölçülen biyobelirteçlerin üçü de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (10). Çalışmamızda 48 saatte bir ölçüm yapıldığından dolayı 24. saat değerleri hakkında yorum yapılamamakla birlikte her üç biyobelirtecine de 48. saatte en yüksek düzeye ulaştığı görülmüştür. Ateş başlangıcında ve 48. saatte ölçülen ortanca değerler CRP için 59

mg/L ve 145 mg/L; PCT için 0,14 ng/mL ve 0,22 ng/mL; PSP için 798 pg/mL ve 842 pg/mL olarak saptanmış; ölçüm zamanına göre aralarındaki fark PCT ve CRP için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken PSP için anlamlı bulunmamıştır. Enflamatuvar uyarı sonrası CRP'nin 6-8 saatte yükseldiği, 48 saatte en yüksek düzeyine ulaştığı; PCT'nin iki-dört saatte kan düzeyi yükseldiği, 12-24 saatte en yüksek düzeyine ulaştığı; PSP'nin ise 2. saatte yükselmeye başladığı, üç saatte en yüksek düzeyine ulaştığı gösterilmiştir (8, 60, 72). Daha önceden belirtildiği gibi ateş başlangıcındaki değerler kontrollere göre yüksek olmakla birlikte olgu grubuna ait ateş öncesi biyobelirteçlerin düzeyi değerlendirilmediğinden, biyobelirteçlerin ateşten bir gün önceki ölçüm değerleriyle ateş günündeki değerleri arasındaki fark ve dolayısıyla hangi biyobelirtecin daha hızlı yanıt verdiğine ilişkin yorum yapılamamaktadır. PSP yarılanma ömrünün üç-beş saat, PCT'nin 24-36 saat, CRP'nin yaklaşık 19 saat olduğu bilinmektedir (8, 60, 72). Koh ve ark.'nın çalışmasında da bakteriyemisi olan bir hastanın izleminde PSP'nin 24 saatte yaklaşık yarıya düştüğü, CRP ve PCT'nin ise daha yavaş düşüş göstererek yaklaşık 3. günde yarıya düştüğü gözlenmiştir (9). Çalışmamızda her üç biyobelirteçte de 48. saat değerlerine göre 96. saatte anlamlı düzeyde düşüş saptanmış, CRP ve PCT değerlerindeki anlamlı düzeyde düşüş 12. güne kadar devam ettiği görülmüştür. CRP ve PCT değerlerinde düşüş saptanan hasta oranı 96. saatten sonra azalmıştır. PSP değerlerinde ise 96. saatten sonra anlamlı düzeyde düşüş olmadığı görülmüştür. Bu sonuçların izlem süresi boyunca 2. kez ateş yüksekliği olup biyobelirteç değerleri yükselen hastalarla ilişkili olabileceği düşünülmüş, bu hastalar ayrıca analiz edilmiştir. Biyobelirteçlerin, korelasyon analizi sonucunda birbiriyle orta derecede pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Baraka ve ark.'nın çalışmasında CRP ve PSP'nin ateş başlangıcında ölçülen değerleri KSE grubunda OSA grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış, ancak PCT değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır (108). Kostic ve ark.'nın çalışmasında PSP ve PCT'nin ateş başladıktan sonraki 12-24 saatte ölçülen değerlerinin lokal enfeksiyon ile OSA grupları arasında anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (110). Von Lilienfeld-Toal ve ark. tarafından yapılan çalışmada ateş başladıktan sonraki 2. günde ölçülen CRP ve PCT değerlerinin pnömoni ile OSA arasında anlamlı fark göstermediği belirtilmiştir (105). Çalışmamızda KSE ve OSA grupları arasında ateş başlangıcında, 48. veya 96. saatte hiçbir biyobelirteç için anlamlı fark bulunmamıştır. Ateş başlangıcındaki değerlendirmede CRP ve PSP sonuçlarımız Baraka ve ark.'nın çalışmasından farklılık göstermekte, 48. saatte yapılan değerlendirmede ise CRP ve PCT sonuçlarımız von Lilienfeld-Toal ve ark.'nın sonuçlarıyla

uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda MKE grubunda PCT'nin 48. ve 96. saat ile CRP'nin 96. saatte ölçülen değerleri OSA grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Enfeksiyonu olanlarda (MKE+KSE) PCT'nin 48. ve 96. saatlerdeki, PSP'nin 48. saatteki değerleri OSA grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. PSP'nin 48. saatte ölçülen değerlerinin MKE [966 pg/mL (IQR: 716-2036)] ve OSA [638 pg/mL (IQR: 504-1163)] ile KSE [979 pg/mL (IQR: 734-1628)] ve OSA grupları arasında anlamlı fark göstermeyip enfeksiyonu olanlar [966 pg/mL (IQR: 719-1680)] ile OSA arasında anlamlı fark gösterdiği görülmüştür. Bu sonucun alt gruptaki olgu sayılarının az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ebihara ve ark. tarafından yapılan çalışmada da ilk 72 saatte yapılan ölçümler sonucunda enfeksiyonu olanlar (bakteriyemi+lokal enfeksiyon) ile olmayanlar arasında PCT için anlamlı fark saptanmış, CRP ve PSP için anlamlı fark saptanmamıştır (117). Çalışmamızda ölçüm zamanına göre farklı sonuçlar elde edilmiş olup PSP enfeksiyonu olanlar ile olmayanlar arasında sadece 48. saatte anlamlı fark göstermiştir. Ebihara ve ark.'nın çalışmasında ise ilk 72 saatte yapılan ölçüm sonuçları birlikte değerlendirilmesinin çalışmalar arasındaki çelişkili sonuca etki eden faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda MKE grubunda sadece CRP'nin 48. ve 96. saatte ölçülen değerleri KSE grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Baraka ve ark.'nın çalışmasında bakteriyemi dışında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon belirtilmemiş olup bakteriyemi ve KSE grupları karşılaştırıldığında ateş başlangıcında ölçülen PCT ve PSP değerlerinin bakteriyemide anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (108). Kostic ve ark. tarafından yapılan çalışmada da bakteriyemi dışında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon belirtilmemiş, bakteriyemide ateş başlangıcından sonraki 12-24 saatte ölçülen PCT ve PSP değerleri lokal enfeksiyona göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Ancak CRP değerleri için anlamlı fark görülmediği belirtilmiştir (110). Von Lilienfeld-Toal ve ark. tarafından yapılan, tüm MKE olan olguların bakteriyemik olduğu belirtilen çalışmada ateş başlangıcından sonraki 2. günde ölçülen CRP değerleri için bakteriyemi ve pnömoni grupları arasında anlamlı fark saptanmadığı ancak PCT değerlerinin bakteriyemide pnömoniyeye göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (105). Koh ve ark.'nın çalışmasında ilk 72 saatte yapılan ölçümler sonucunda bakteriyemi ve KSE grupları arasında PSP ve PCT için anlamlı fark bulunmamıştır (9). Çalışmamızda olgu grubu bakteriyemisi olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayrıldığında hiçbir biyobelirteç için anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bakteriyemisi olanlar ve OSA grupları karşılaştırıldığında PCT'nin 48. ve 96. saatteki ölçüm

değerleri bakteriyemide anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Baraka ve ark.'nın çalışmasında, bakteriyemi ile OSA grupları karşılaştırıldığında, ateş başlangıcında ölçülen PCT, PSP ve CRP değerleri, çalışmamızdan farklı olarak, anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (108). Kostic ve ark. tarafından yapılan çalışmada ateş başlangıcından sonraki 12-24 saatte ölçülen CRP, PCT ve PSP değerleri bakteriyemide OSA'ya göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (110). Von Lilienfeld-Toal ve ark. tarafından yapılan çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak, ateş başlangıcından sonra 2. günde ölçülen CRP değerlerinin bakteriyemi ve OSA grupları arasında anlamlı fark göstermediği, PCT değerlerinin ise bakteriyemide OSA'ya göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (105). Özdemir ve ark.'nın çalışmasında ateş başladıktan sonra ilk 24 saatte ve 24-48 saat arasında yapılan ölçümler sonucunda bakteriyemisi olanlarda olmayanlara göre PSP değerlerinde anlamlı fark bulunmazken PCT'nin 0-24 saat ve 24-48 saat, CRP'nin 0-24 saatteki ölçüm değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (10). Koh ve ark.'nın çalışmasında ilk 72 saatte yapılan ölçümlerde bakteriyemi ve OSA grupları arasında PSP ve PCT değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır (9). Çalışmamızda sepsis kliniği olanlarda olmayanlara göre PSP ve PCT'nin her üç ölçümdeki değerleri, CRP'nin ise 48. ve 96. saatte ölçülen değerleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Urbonas ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak, ateş başlangıcında yapılan ölçümlerde bakteriyemi/sepsis grubunda OSA grubuna göre PCT değerleri anlamlı derecede yüksek saptanmış, PSP değerlerinin anlamlı fark göstermediği bildirilmiştir (118). Özdemir ve ark.'nın çalışmasında 24-48 saatte ölçülen PCT ve CRP değerleri sepsis kliniği olanlarda olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmış, ancak PSP için anlamlı fark saptanmamıştır (10). Koh ve ark.'nın ilk 72 saatteki ölçümlerin değerlendirildiği çalışmasında septik şok tablosu olanlarda PCT değerlerinin diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ancak PSP değerlerinin anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (9). Koh ve ark.'nın çalışma sonuçları, çalışmamızdaki sepsis kliniği olanlarda PSP'nin her üç ölçümde de anlamlı derecede yüksek saptandığı sonuçla çelişki göstermektedir. Kısa yarılanma ömrü olan ve çalışmamızda da 96. saatte 48. saate göre anlamlı düzeyde düştüğü gözlenen PSP'nin, Koh ve ark.'nın çalışmasında geniş ölçüm aralığındaki sonuçlarının biraraya getirilmiş olmasının bu çelişkili sonuçlarla ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda enfeksiyon ile OSA ayırımında 48. saatte PCT'nin 0,25 ng/mL sınır değeri ile %60,5 duyarlılık, %92,3 özgüllük gösterdiği (EAA:0,74); PSP'nin ise 699 pg/mL

sınır değeri ile %79,1 duyarlılık, %69,2 özgüllük gösterdiği saptanmıştır (EAA:0,68). PCT'nin tanısal değeri PSP'ye göre daha yüksek olarak görülmektedir. Baraka ve ark.'nın çalışmasında ise enfeksiyon ile OSA ayırımında, ateş başlangıcında ölçülen, CRP için 41,2 mg/L sınır değeri ile %100 duyarlılık, %64,3 özgüllük (EAA:0,88); PCT için 2,86 ng/mL sınır değeri ile %68,8 duyarlılık %85,7 özgüllük (EAA:0,79); PSP için 951 pg/mL sınır değeri ile %93,8 duyarlılık, %100 özgüllük (EAA:0,99) saptanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak, ateş başlangıcında PCT ve PSP'nin tanısal değeri olduğu saptanmakla birlikte PSP'nin tanısal değerinin PCT'ye göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (108). Ebihara ve ark.'nın çalışmasında ilk 72 saatte yapılan ölçümlerin ROC analizi sonucunda, enfeksiyonu olanlar ile olmayanların ayırımında sadece PCT için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilerek PSP ve CRP'nin aksine PCT'nin tanısal değerinin olduğu saptanmıştır (117). Çalışmamızda bakteriyemisi olanlar ile olmayanların ayırımında üç biyobelirtecine de tanısal değeri olmadığı ancak bakteriyemisi olanlar ile OSA ayırımında PCT 48. saatte 0,25 ng/mL sınır değeri ile %63,2 duyarlılık, %92,3 özgüllük (EAA:0,75) saptanmıştır. PCT'nin aksine PSP ve CRP'nin tanısal değeri olmadığı görülmüştür. Bakteriyeminin ayırt edilebilmesi için Baraka ve ark.'nın çalışmasında ateş başlangıcında yapılan ölçümler sonucunda, CRP için 105 mg/L sınır değeri ile %77,8 duyarlılık, %66,7 özgüllük (EAA:0,75); PCT için 2,86 ng/mL sınır değeri ile %100 duyarlılık %81 özgüllük (EAA:0,92); PSP için 1014 pg/mL sınır değeri ile %100 duyarlılık, %85 özgüllük (EAA:0,95) saptanmış, PSP'nin CRP'ye göre tanısal üstünlüğü olduğu ancak PSP ile PCT arasında tanısal açıdan fark olmadığı belirtilmiştir (108). Söz konusu çalışmada, çalışmamızdan farklı olarak ateş başlangıcında üç biyobelirtecine de tanısal değerinin olduğu saptanmıştır. Kostic ve ark.'nın çalışmasında ateşten sonraki 12-24 saatte yapılan ölçümler sonucunda, bakteriyeminin ayırt edilebilmesi için PCT'nin 1,6 ng/mL sınır değeri ile %72,7 duyarlılık, %100 özgüllük gösterdiği (EAA:0,9); PSP'nin 410 pg/mL sınır değeri ile %82 duyarlılık, %84 özgüllük gösterdiği (EAA:0,85) saptanmış, PCT'nin daha yüksek performans gösterdiği belirtilmiştir (110). Çalışmamızda sepsisi olanlar ile olmayanların ayırımında ateş başlangıcında PSP'nin 998 pg/mL sınır değeri ile %83,3 duyarlılık, %69,4 özgüllük; 1611 pg/mL sınır değeri ile ise %66,7 duyarlılık, %89,8 özgüllük gösterdiği saptanmıştır (EAA:0,77). 48. saatte ise PSP 1271 pg/mL sınır değeri ile %71,4 duyarlılık, %71,4 özgüllük (EAA:0,77); CRP 197 mg/L sınır değeri ile %71,4 duyarlılık, %75,5 özgüllük (EAA:0,83); PCT ise 1,4 ng/mL sınır değeri ile %100 duyarlılık, %91,5 özgüllük (EAA: 0,97) göstermiştir. Sepsisin ayırt edilmesinde ateş başlangıcında PSP üstün konumda iken, 48. saatte PCT'nin

tanısal değeri daha yüksek saptanmıştır. Urbonas ve ark. tarafından bakteriyemi/sepsiste, çalışmamızdan farklı olarak PCT'nin ateş başlangıcında tanısal değerinin olduğu saptanmıştır. Söz konusu çalışma sonuçları; PCT'nin %83 duyarlılık, %50 özgüllüğe sahip olan 0,27 ng/mL sınır değerinin tarama, %50 duyarlılık, %92 özgüllüğe sahip olan 0,65 ng/mL sınır değerinin ise tanısal amaçla kullanılabileceği şeklinde yorumlanmıştır (EAA:0.79) (118).

Biyobelirteçlerin erken tanıdaki yerini değerlendirmek üzere çalışmamızda izlem süresince 2. kez ateş yüksekliği olan hastalar incelenmiştir. Bu hastaların ateş yüksekliği olan güne ait ölçüm sonuçları, ateşten 48 saat ve 96 saat önceki ölçüm sonuçlarıyla; ateşten 48 saat önceki ölçüm sonuçları, ateşten 96 saat önceki ölçüm sonuçlarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sadece CRP değerlerinin ateşten 48 saat sonra ateşten 48 saat öncesine göre ölçümde anlamlı yüksekliğe ulaştığı görülmüştür. Çalışmamızda ateş başlangıcında tanısal değeri olduğu saptanmış olan PSP'nin, 2. ateş yüksekliğinde sepsis saptanan altı hastanın tamamında 998 pg/mL olarak belirlenmiş sınır değerin üzerinde olduğu görülmüştür. Çalışmamızda EAA:0,70 (0,44-0,96) olmak üzere PCT'nin tanısal değeri olmadığı saptanmış olmakla birlikte PCT değerlerinin; 2. ateş yüksekliğinde sepsis olan altı hastanın tamamında %66,7 duyarlılık %75,5 özgüllük gösterdiği saptanan 0,29 ng/mL'nin, dördünde %50 duyarlılık %89,8 özgüllük gösterdiği saptanan 1,27 ng/mL'nin üzerinde olduğu gözlenmiştir. Koizumi ve ark. tarafından KT uygulaması sonrası düzenli izlem yapılarak ateş yüksekliği olmayanlarda da PSP düzeylerinin dalgalı seyredebildiği görülmüş, ancak yükselmiş değerlerin bir önceki ölçüme göre oransal farkının ateş yüksekliği ve bakteriyemisi olanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ateş yüksekliği olup bakteriyemi saptanmış olgularda ateş başlangıcındaki değerin, ateş ortaya çıkmadan önceki son ölçüm değerine göre artış oranı ölçümler arasındaki gün farkına bölünerek günlük artış oranı hesaplanmıştır. Ateş yüksekliği olmayanlarda aynı işlem en yüksek değer ile bundan bir önceki ölçüm değeri için yapılmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda ateş yüksekliği ve bakteriyemisi olanlarda günlük artış oranının ortalama %44 olduğu, ateş yüksekliği olmayanlarda ise ortalama %27 olduğu saptanmıştır. Bu oranın; ateş yüksekliği ve bakteriyemisi olan 11 hastadan onunda, ateş yüksekliği olmayan dört hastanın birinde %27'nin üzerinde olduğu görülmüştür (102). Çalışmamızda 2. ateş yüksekliğinde sepsis saptanan hastalara ait sepsis günündeki PSP değerlerinin, ateşten 48 saat önceki değerlere göre %34,8-406 oranında arttığı dolayısıyla günlük artış oranlarının %17,4-203 olduğu saptanmıştır. Sepsisi olan altı hastadan beşinde günlük artış oranı %27'nin üstünde

saptanmıştır. Bu sonuçlar Koizumi ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. Ancak bu yöntemde PSP'nin düzenli artış gösterdiği varsayılmaktadır. Çalışmamızdaki 2. ateş yüksekliğinde sepsis saptanan hastalardan birinde CRP, PCT ve PSP'nin; ikisinde CRP ve PSP'nin, birinde sadece PCT'nin sepsisten 48 saat önceki değerlere göre >2 katına çıktığı görülmüştür. Ateş ve sepsis bulguları ortaya çıkmadan 48 saat önceki değerler, 96 saat önceki değerler ile karşılaştırıldığında CRP'nin iki, PCT'nin iki, PSP'nin ise beş hastada artış gösterdiği saptanmıştır. Ancak bu ölçümlerde sadece PSP'nin, iki hastada, >2 katına çıktığı görülmüştür. Koizumi ve ark.'nın çalışmasında da bir hastanın sonuçları paylaşılarak PSP'nin, CRP'nin aksine ateş ve bakteriyemiden bir önceki gün yükseldiği gösterilmiştir (102).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamızda PSP'nin veya diğer biyobelirteçlerin ateş başlamadan veya sepsis bulguları ortaya çıkmadan önce öngöründe yararlı olduğunu destekleyen istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamıştır. Ancak ateş başlangıcında CRP ve PCT'nin aksine PSP'nin sepsisi ayırt etmede tanısal değeri olduğu saptanmış, 48. saatte ise PCT'nin tanısal değeri PSP ve CRP'ye göre daha yüksek saptanmıştır. Enfeksiyon ile OSA ayırımında PCT'nin 48. ve 72. saattlerdeki, PSP'nin 48. saatteki ölçüm sonuçlarının tanısal değeri olduğu görülmüştür. Bakteriyemisi olanlar ile olmayanların ayırımında üç biyobelirtecine de tanısal değeri olmadığı; bakteriyemi ile OSA ayırımında ise PSP ve CRP'nin tanısal değeri olmadığı, ancak PCT'nin ateş başlangıcından sonra 48. ve 72. saatte tanısal değerinin olduğu saptanmıştır. Biyobelirteçlerin farklı salınım zamanları ve yarı ömürleri göz önünde bulundurularak kısa aralıklarla izleminin ve bu sonuçların klinik ile birlikte değerlendirilmesinin daha anlamlı olduğu düşünülmektedir.

Kontrol grubunda hedeflenen sayıya ulaşılamaması; olgu grubunda günlük ölçüm yapılmamış olması, bakteriyemi ve sepsis saptanan atak sayısının düşük olması, ateş yüksekliği öncesi ölçüm yapılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarından olmakla birlikte 2. kez ateş yüksekliği saptanmış ataklarda ateş öncesi ölçüm sonuçları değerlendirilebilmiştir. Ancak 2. kez ateş yüksekliği saptanan atak sayısının da düşük olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

EK-1

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/16-03	Tarih:28.06.2018
	Doç.Dr. Ziya Kuruüzüm'ün sorumlusu olduğu "Febril Nöropenik Hastaların Takibinde Presepsinin Yeri" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	AP Şişman
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	Gül Ergör
Prof.Dr.Nejat SARIOŞMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Ayşe
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Müge
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	S.Özkardeşler
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	Sülen
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	Bilge
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Ayhan
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	Murat
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	M.Özkul

EK-2

DEÜ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BOF)

Sizi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülen “ Febril Nötropenik Hastaların Takibinde Presepsinin Yeri” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Nötropeni ve ateş hematolojik maligniteli hastalarda hastalığa ve kemoterapiye bağlı en sık görülen komplikasyonlardandır. Presepsin bakteriyel enfeksiyon erken tanısında duyarlı bulunan bir yöntemdir. Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, febril nötropenide presepsinin bakteriyel enfeksiyon erken tanısındaki etkinliğini araştırmaktır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya tedaviniz ve klinik izlemenizde hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

İzniniz doğrultusunda 5 ml kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kan örneğinde presepsin düzeyi ölçülecektir. Kan alımında sağlığınıza zarar verici, sağlığınıza tehdit edici bir uygulama yapılmamakta ve sonrasında bir sağlık kuruluşuna başvurmanızı gerektirecek durum oluşmamaktadır.

Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacak, masraflar size veya bağlı olduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumu’na ödetilmeyecektir. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla

kullanılacaktır ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Telefon:

İmza

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı:

Adres:

Telefon:

İmza

KAYNAKLAR

- 1) Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.
- 2) Blay JY, Chauvin F, Le Cesne A, Anglaret B, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 1996 Feb;14(2):636-43.
- 3) Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975;135:715–20
- 4) Hambach L, Eder M, Dammann E, Schrauder A, et al. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2002;87:643–51.
- 5) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 52, Issue 4, 15 February 2011, Pages e56–e93.
- 6) Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1443-1453.
- 7) Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. 2005 Oct;11(5):234-8.
- 8) Nakamura M., Takeuchi T, Naito K, Shirakawa K, et al. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model. *Critical Care* March 2008 Vol 12 Suppl 2, P194.
- 9) Koh H, Aimoto M, Katayama T, Hashiba M et al. Diagnostic value of levels of presepsin (soluble CD14-subtype) in febrile neutropenia in patients with hematological disorders. *J Infect Chemother*. 2016 Jul;22(7):466-71.
- 10) Özdemir Z C, Düzenli-Kar Y, Canik A, Küskü-Kiraz Z et al. The predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, presepsin, and soluble-triggering receptor expressed on myeloid cell levels in bloodstream infections in pediatric patients with febrile neutropenia. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2019; 61: 359-367.
- 11) Gates D, Horner V, Bradley L, et al. Temperature Measurements: Comparison of Different Thermometer Types for Patients With Cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2018 Dec 1;22(6):611-617.
- 12) Onur OE, Guneyssel O, Akoglu H, et al. Oral, axillary, and tympanic temperature measurements in older and younger adults with or without fever. *Eur J Emerg Med*. 2008 Dec;15(6):334-7.
- 13) Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005 May 1;103(9):1916-24.
- 14) Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:721–8
- 15) Truong J, Lee EK, Trudeau ME, Chan KK. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016 Apr;27(4):608-18.

- 16) Legrand M, Max A, Peigne V, et al: Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 40:43-49, 2012.
- 17) Greco R, Barbanti MC, Mancini N, et al. Adjuvant role of SeptiFast to improve the diagnosis of sepsis in a large cohort of hematological patients. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Apr;53(4):410-416. doi: 10.1038/s41409-017-0039-7.
- 18) Bodey GP. The treatment of febrile neutropenia: from the Dark Ages to the present. *Support Care Cancer* 1997; 5:351–7.
- 19) Valdivieso M, Gil-Extremera B, Zornosa J, Rodriguez V, et al. Gram-negative bacillary pneumonia in the compromised host. *Medicine* 1977;56:241–54.
- 20) Stojnik K, Mhkovic-Hergouth K, Jezersek Novakovic B, seruga B. Outcome of severe infections in afebrile neutropenic cancer patients. *Radiol Oncol*. 2016 Dec 1; 50(4): 442–448.
- 21) Verlinden A, De Vroey V, Goossens H, Roelant E et al. Comparison of the Power of Procalcitonin and C-Reactive Protein to Discriminate between Different Aetiologies of Fever in Prolonged Profound Neutropenia: A Single-Centre Prospective Observational Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019; 11(1): e2019023.
- 22) Robinson J O, Lamothe F, Bally F, Knaup M et al. Monitoring Procalcitonin in Febrile Neutropenia: What Is Its Utility for Initial Diagnosis of Infection and Reassessment in Persistent Fever? *PLoS One*. 2011; 6(4): e18886.
- 23) Gençer S, Salepçi T, Ozer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect*. 2003 Jul;47(1):65-72.
- 24) Calik S, Ari A, Bilgir O, Cetintepe T. et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J*. 2018 Sep;39(9):878-885.
- 25) Ito Y, Shindo Y, Kobayashi D, Ando M, et al. Molecular Epidemiological Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* Associated with Bacteremia among Patients with Pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2015 Mar; 53(3): 879–886.
- 26) Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29:490–4.
- 27) Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S25-31.
- 28) Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 1;33(7):947-53.
- 29) Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, et al. Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in the USA, Canada, and Latin America. SENTRY Participants Group. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13:257–71.
- 30) Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36(9):1103-10.
- 31) Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore D. M, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. 2014 Apr;68(4):321-31.

- 32) WHO (World Health Organization) Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance network (CAESAR) Annual report 2019. URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/418863/53373-WHO-CAESAR-annual-report-2019.pdf (29.01.2020)
- 33) T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2016 Raporu URL: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Mikrobiyoloji_Referans_Laboratuvarlari_ve_Biyolojik_Urunler_DB/uamdss/yillik_raporlar/UAMDSS_2016_Rapor.pdf?type=file (29.01.2020)
- 34) Ö. Güzel Tunçcan, E. Şenol, N. Sarı, et al. Hematolojik Maligniteli Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Sıklığı ve Direnç Paternleri. 8. Febril Nötropeni Sempozyumu kitap/155-156.
- 35) Kurtaran B, Candevir A, Kibar F, İnal A. S, et al. Hematoloji ve Onkoloji Ünitelerinde 2007 Yılı Enfeksiyon Tanıları ve Etken Mikroorganizmalar. 8. Febril Nötropeni Sempozyumu kitap/155-156.
- 36) Batur S, Abacıoğlu H, Öngen B. Enfeksiyon Patogenezi ve Bağışıklık. 1.Baskı, İstanbul 2015.
- 37) Ward NS, Levy MM. Sepsis Definitions, Pathophysiology and the Challenge of Bedside Management. Springer International Publishing AG Gewerbestrasse 11 CH-6330 Cham (ZG), Switzerland, 7–70.
- 38) Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation. Nat Immunol. 2017 Jul 19;18(8):826-831.
- 39) Kirkebøen KA, Strand OA. The role of nitric oxide in sepsis--an overview. Acta Anaesthesiol Scand. 1999 Mar;43(3):275-88.
- 40) Szotowski B, Antoniak S, Poller W, Schultheiss HP, et al. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. Circ Res. 2005 Jun 24; 96(12):1233-9.
- 41) Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. Nat Rev Nephrol. 2018 Apr 24. doi: 10.1038/s41581-018-0005-7.
- 42) Anderson P. Post-transcriptional control of cytokine production. Nat Immunol. 2008 Apr; 9(4):353-9.
- 43) Couper K.N, Blount D.G, Riley E.M. IL-10: The Master Regulator of Immunity to Infection. J Immunol May 1, 2008, 180 (9) 5771-5777.
- 44) van Maren W. W. C, Jacobs J. W. M, de Vries I. J. M, Nierkens S et al. Toll-like receptor signalling on Tregs: to suppress or not to suppress? Immunology. 2008 Aug; 124(4): 445–452.
- 45) Shen XF, Cao K, Jiang JP, Guan WX, et al. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. J Cell Mol Med. 2017 Sep;21(9):1687-1697.
- 46) Roquilly A, McWilliam HEG, Jacqueline C et al. Local Modulation of Antigen-Presenting Cell Development after Resolution of Pneumonia Induces Long-Term Susceptibility to Secondary Infections. Immunity. 2017 Jul 18;47(1):135-147.e5.
- 47) Pinsky MR. Sepsis: a pro- and anti-inflammatory disequilibrium syndrome. Contrib Nephrol. 2001;(132):354-66.
- 48) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-10.

- 49) Fairfax BP, Humburg P, Makino S, Naranbhai V, et al. Innate immune activity conditions the effect of regulatory variants upon monocyte gene expression. *Science*. 2014;343:1246949.
- 50) Ter Horst R, Jaeger M, Smeekens SP, Oosting M, et al. Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses. *Cell* (2016) 167(4):1111e–24e.
- 51) Heinekamp T, Schmidt H, Lapp K, Pätz V, et al. Interference of *Aspergillus fumigatus* with the immune response. *Semin Immunopathol*. 2015 Mar;37(2):141-52.
- 52) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-874.
- 53) Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Septicemia in U.S. Hospitals, 2009. URL: <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf> (29.01.2020)
- 54) Kim M, Ahn S, Kim WY, Sohn CH, et al. Predictive performance of the quick Sequential Organ Failure Assessment score as a screening tool for sepsis, mortality, and intensive care unit admission in patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2017;25:1557–62.
- 55) Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2019 May;98(5):1051-1069.
- 56) Azoulay E, Mokart D, Pène F, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 1;31(22):2810-8.
- 57) Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of the pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561–71
- 58) Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1112–1113.
- 59) D G Haider, N Leuchten, G Schaller, G Gouya et al. C-reactive protein is expressed and secreted by peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol*. 2006 Dec; 146(3): 533–539.
- 60) Shine B, de Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassays for C-reactive protein. *Clin. Chim. Acta*. 1981;117:13–23.
- 61) Nimptsch K, Aleksandrova K, Boeing H, Janke J, et al. Association of CRP genetic variants with blood concentrations of C-reactive protein and colorectal cancer risk. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136(5): 1181–1192.
- 62) Khaothiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004 Nov-Dec;28(6):410-5.
- 63) Fonseca F. A. H, de Oliveira Izar M. C. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 Apr; 71(4): 235–242.
- 64) Mark B. Pepys and Gideon M. Hirschfield. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun 15; 111(12): 1805–1812.

- 65) Deftos LJ, Roos BA, Bronzert D, Parthemore JG. Immunochemical heterogeneity of calcitonin in plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975 Mar;40(3):409-12.
- 66) Jacobs JW, Lund PK, Potts Jr JT, Bell NH, et al. Procalcitonin is a glycoprotein. *J Biol Chem* 1981; 256:2803–7.
- 67) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
- 68) Linscheid PI, Seboek D, Nylen ES, Langer I, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* 2003 Dec;144(12):5578-84.
- 69) Müller B. et al. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. *J Clin Endocrin Metab.* 2001;86:396-404.
- 70) Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med.* 2002 Sep;30(9):2091-5.
- 71) Liappis AP, Gibbs KW, Nylen ES, et al. Exogenous procalcitonin evokes a pro-inflammatory cytokine response. *Inflamm Res.* 2011 Feb;60(2):203-7.
- 72) Whang KT, Vath SD, Becker KL, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock.* 2000 Jul; 14(1):73-8.
- 73) Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Theobald JP, Finseth MS, et, al. Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009. 94 861–868.
- 74) Bertsch T, Richter A, Hofheinz H, Bohm C, et al. Procalcitonin. A new marker for acute phase reaction in acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Chir* 1997;382:367–72.
- 75) Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998;24(7):680–684.
- 76) Kafkas N, Venetsanou K, Patsilinos S. et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2008;10:30–36.
- 77) Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G. et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2003;29:1384–1389.
- 78) IUIS-WHO Nomenclature Subcommittee. Nomenclature for clusters of differentiation (CD) of antigens defined on human leukocyte populations. *Bull World Health Organ.* 1984; 62(5): 809–815.
- 79) Maliszewski C. R., Ball E. D., Graziano R. F., Fanger M. W. Isolation and characterization of My23, a myeloid cell-derived antigen reactive with the monoclonal antibody AML-2-23. *J Immunol.* 1985 Sep;135(3):1929–1936.
- 80) Antal-Szalmas P, Van Strijp JAG, Weersink AJL, Verhoef J, et al. Quantification of surface CD14 on human monocytes and neutrophils. *J Leukoc Biol.* 1997;61:721–728.
- 81) Jersmann H. P. A., Hii C. S. T, Hodge G.L, Ferrante A. Synthesis and Surface Expression of CD14 by Human Endothelial Cells. *Infect Immun.* 2001 Jan; 69(1): 479–485.
- 82) Sugawara et. al Heterogeneous expression and release of CD14 by human gingival fibroblasts: characterization and CD14-mediated interleukin-8 secretion in response to lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 1998 Jul;66(7):3043-9.
- 83) Su et al. CD14 expression and production by human hepatocytes. *J Hepatol.* 1999 Sep;31(3):435-42.

- 84) Guillot L, et al. Response of human pulmonary epithelial cells to lipopolysaccharide involves Toll-like receptor 4 (TLR4)-dependent signaling pathways: evidence for an intracellular compartmentalization of TLR4. *J Biol Chem*. 2004;279:2712–8.
- 85) Funda D. P, Tučková L, Farré M. A, et al. CD14 Is Expressed and Released as Soluble CD14 by Human Intestinal Epithelial Cells In Vitro: Lipopolysaccharide Activation of Epithelial Cells Revisited. *Infect Immun*. 2001 Jun; 69(6): 3772–3781.
- 86) Bufler P, Stiegler G, Schuchmann M, et al. Soluble lipopolysaccharide receptor (CD14) is released via two different mechanisms from human monocytes and CD14 transfectants. *Eur J Immunol*. 1995 Feb;25(2):604-10.
- 87) Ida von Schéele, Larsson K., Palmberg L. Interactions between alveolar epithelial cells and neutrophils under pro-inflammatory conditions. *Eur Clin Respir J*. 2014; 1: 10.3402/ecrj.v1.24545.
- 88) Landmann R, Knopf HP, Link S, Sansano S, et al. Human monocyte CD14 is upregulated by lipopolysaccharide. *Infect Immun*. 1996 May;64(5):1762-9.
- 89) Haziot et al. The monocyte differentiation antigen, CD14, is anchored to the cell membrane by a phosphatidylinositol linkage. *J Immunol*. 1988 Jul 15;141(2):547-52.
- 90) Wright et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*. 1990 Sep 21;249(4975):1431-3.
- 91) Kim SJ, Kim HM. Dynamic lipopolysaccharide transfer cascade to TLR4/MD2 complex via LBP and CD14. *BMB Rep*. 2017 Feb;50(2):55-57.
- 92) Cleveland MG, Gorham JD, Murphy TL, Tuomanen E, et al. Lipoteichoic acid preparations of grain-positive bacteria induce interleukin-12 through a CD14-dependent pathway. *Infection and Immunity*. 1996;64:1906–1912.
- 93) Kol A, Lichtman AH, Finberg RW, Libby P, et al. Cutting edge: heat shock protein (HSP) 60 activates the innate immune response: CD14 is an essential receptor for HSP60 activation of mononuclear cells. *J Immunol* 2000; 164:13–17.
- 94) Endo S, Inada K, Kasai T, Takakuwa T et al. Soluble CD14 (sCD14) levels in patients with multiple organ failure (MOF). *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1994 Apr;84(1):17-25.
- 95) Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T et al. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin Chem Lab Med*. 2011 May;49(5):937-9.
- 96) Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, Mallet-Coste T et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta*. 2015 Oct 23;450:97-103.
- 97) Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, et al. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clin Chim Acta*. 2014 Jan 1;427:34-6.
- 98) Caglar F., Opan S., Cebe H. et al. Presepsin (sCD14-ST): could it be a novel marker for the diagnosis of ST elevation myocardial infarction? *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2017; 2: e3–e8.
- 99) Franeková J, Sečník P Jr, Lavříková P, Kubíček Z et al. Serial measurement of presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein in the early postoperative period and the
- 100) Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, et al. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;79:1426–1430.

- 101) Aimoto M, Koh H, Katayama T, Okamura H, et al. Diagnostic performance of serum high-sensitivity procalcitonin and serum C-reactive protein tests for detecting bacterial infection in febrile neutropenia. *Infection*. 2014;42:971-9.
- 102) Koizumi Y, Shimizu K, Shigeta M, et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 5;17(1):27.
- 103) Koh H, Aimoto M, Katayama T, Hashiba M et al. Diagnostic value of levels of presepsin (soluble CD14-subtype) in febrile neutropenia in patients with hematological disorders. *J Infect Chemother*. 2016 Jul;22(7):466-71.
- 104) Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, et al. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 468– 473.
- 105) Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 539–544.
- 106) Arif T, Phillips RS. Updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Oct;66(10):e27887.
- 107) Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F et al. The Role of Procalcitonin in Febrile Neutropenic Patients: Review of the Literature. *Infection* 2008; 36: 396–407
- 108) Baraka A., Zakaria M. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with haematological malignancies. *Int J Hematol*. 2018 Aug; 108(2):184-191.
- 109) Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol*. 2015 May; *Infect* 21:474-481.
- 110) Kostic I, Gurrieri C, Piva E. et al. Comparison of Presepsin, Procalcitonin, Interleukin-8 and C-Reactive Protein in Predicting Bacteraemia in Febrile Neutropenic Adult Patients with Haematological Malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019 Sep 1;11(1): e2019047.
- 111) <https://www.pathfast.eu/principle-precision> (20.02.2020)
- 112) Fiori B, D’Inzeo T, Di Floro V, De Maio F, et al. Performance of two resin-containing blood culture media in detection of bloodstream infections and in direct matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) broth assays for isolate identification: clinical comparison of BacT/Alert Plus and Bactec Plus systems. *J Clin Microbiol*. 2014 Oct;52(10):3558-67
- 113) Ivaska L, Elenius V, Mononen I, Ruuskanen O, et al. Discrepancies between plasma procalcitonin and C-reactive protein levels are common in acute illness. *Acta Paediatr*. 2016 May;105(5):508-13.
- 114) Ali F. T, Ali M. A. M, Elnakeeb M. M, Bendary H. N. M. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clin Chim Acta*. 2016 Sep 1;460:93-101.
- 115) Wu CC, Lan HM, Han ST, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017 Sep 6;7(1):91.

- 116) Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, et al. Procalcitonin in paediatric 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 II. *Br J Haematol* 2000; 111: 1093–1102.
- 117) Ebihara Y, Kobayashi K, Ishida A. et al. Diagnostic performance of procalcitonin, presepsin, and C-reactive protein in patients with hematological malignancies. *J Clin Lab Anal*. 2017 Nov;31(6).
- 118) Urbonas V, Eidukaitė A, Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine*. 2013 Apr;62(1):34-7.

