

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**FEBRİL NÖTROPENİNİN DEĞİŞİK KLİNİK EVRELERİNDE SERUM
PROKALSİTONİN VE CRP DÜZEYLERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER

Tez danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Celalettin CAMCI

Gaziantep - 2003

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
KISALTMALAR.....	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Kanser ve İnfeksiyon.....	3
2.2 Febril Nötropeni.....	4
2.2.1 Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon kategorileri.....	5
2.2.2 Febril nötropenik hastada risk değerlendirmesi.....	5
2.2.3 Febril nötropenik hastalarda klinik değerlendirme.....	6
2.2.4 Febril nötropenik hastalarda etken bakteriler.....	7
2.2.5 Febril nötropenide empirik tedavi yaklaşımları.....	8
2.3 Prokalsitonin.....	11
2.3.1 Peptid yapısı ve biyosentezi.....	11
2.3.2 PKT ölçümünün klinik önemi.....	12
2.3.3 Tanıda PKT'nin önemi.....	13
2.3.4 PKT ölçümünün primer endikasyonları.....	14
2.3.5 Hemetoloji ve onkolojide PKT kullanım alanları.....	15
2.3.6 Neoplastik hastalıklar ve malignitelerde PKT düzeyleri.....	16
2.3.7 İmmüsupresyon ve nötropenide PKT düzeyleri.....	16
2.4 C-Reaktif protein.....	16
2.4.1 CRP ve Kanser	18
2.4.2 CRP ve İnfeksiyon.....	19
2.4.3 CRP ve Febril Nötropeni.....	20
3. MATERYAL VE METOD.....	22
3.1 Hastalar.....	22
3.2 Metodlar.....	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	43
7. ÖZET.....	44
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	45
9. KAYNAKLAR.....	46

TEŞEKKÜR

Gerek iç hastalıkları asistanlığım sırasında ve gerekse iç hastalıkları uzmanı olduğum 1994 yılından sonraki 9 yıl boyunca onkolojiye gönül vermiş bir insan olarak bu tezi yazıyor olabilmek benim için bir yan dal uzmanlığını bitirmiş olmanın çok ötesinde bir anlam ifade etmektedir. Tıbbi Onkoloji yandalı için önümü açan kendisinden kişisel ve bilimsel çok şey öğrendiğim değerli arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Celalettin CAMCI başta olmak üzere, Prof. Dr. Yavuz ÇOŞKUN ve Prof. Dr. Yalçın KEPEKÇİ hocalarımıza teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bilimsel ve kişisel kimliğimde çok emekleri olan hocalarım Prof. Dr. Fikri İÇLİ ve Prof. Dr. James Edward TALMADGE'a ve on yılı aşkın bir süredir benim başarılarım için her türlü fedakarlıkta bulunan ve bu çalışmanın takibinde katkıları olan sevgili eşim Dr. Nuray BÜYÜKBERBER'e ve beni mutlu eden çocuklarıma şükran duygularımı ifade etmeyi bir görev sayarım.

Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER

KISALTMALAR

CRP	C-Reaktif protein
G-CSF	Granülosit koloni stimüle edici faktör
IL	Interlökin
IL-1	Interlökin-1
IL-2	Interlökin-2
IL-2R	Interlökin-2 reseptörü
IL-6	Interlökin-6
IL-8	Interlökin-8
iv	İntravenöz
KGRP	Kalsitonin gene-related peptid
LPS	Lipopolisakkarit
MODS	Multiple organ disfonksiyon sendromu
PKT	Prokalsitonin
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
SAA	Serum amiloid A
TNF- α	Tümör nekrozis factor-alfa

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Febril nütropeni için MASCC skora sistemi	6
Tablo 2. Hastalara ait yaş, cinsiyet, altta yatan kanser türleri ve evreleri	24
Tablo 3. Klinik periyodlara ait serum PKT düzeylerinin birbirlerine göre istatistiksel anlamlılıkları	26
Tablo 4. Hematolojik ve solid maligniteli hastalara ait serum PKT düzeylerinin farklı periyodlara göre dağılımı	27
Tablo 5. Küçük hücreli akciğer kanseri ve diğer solid maligniteli hastalara ait serum PKT düzeylerinin farklı periyodlara göre dağılımı	28
Tablo 6. Küçük hücreli akciğer kanserli hastalar dışındaki 20 hastanın serum PKT düzeylerinin birbiriyle karşılaştırılması	28
Tablo 7. Hastaların mikrobiyolojik dökümantasyonlarına göre farklı periyodlardaki PKT düzeyleri	30
Tablo 8. Farklı klinik periyodlara ait serum CRP düzeylerinin birbirlerine göre istatistiksel anlamlılıkları	31
Tablo 9. Hematolojik ve solid maligniteli hastalara ait serum CRP düzeylerinin farklı periyodlara göre dağılımı	31
Tablo 10. Hastaların mikrobiyolojik dökümantasyonlarına göre farklı periyodlardaki CRP düzeyleri	32

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Değişik klinik periyodlara göre serum PKT düzeylerinin seyri	26
Şekil 2. Hematolojik ve solid maligniteli hastalara ait serum PKT düzeylerinin farklı periyodlara göre dağılımı	27
Şekil 3. Küçük hücreli akciğer kanseri ve diğer solid maligniteli hastalara ait serum PKT düzeylerinin farklı periyodlara göre dağılımı	28
Şekil 4. Hastaların mikrobiyolojik dökümantasyonlarına göre farklı periyodlardaki PKT düzeylerinin seyri	29
Şekil 5. Değişik klinik periyodlara göre serum CRP düzeylerinin seyri	31
Şekil 6. Hematolojik ve solid maligniteli hastalara ait serum CRP düzeylerinin farklı periyodlara göre dağılımı	32
Şekil 7. Hastaların mikrobiyolojik dökümantasyonlarına göre farklı periyodlardaki CRP düzeylerinin seyri	33

GİRİŞ ve AMAÇ

Kanserli hastalarda enfeksiyonlar, etkin ve süratli bir şekilde tedavi edilmedikleri takdirde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açarlar. Bu hastalarda enfeksiyonun sık gelişiminden sorumlu en önemli risk faktörü otuz yılı aşkın bir süredir nötropeni olarak tanımlanmaktadır. Nötropenin derinliği ve devam süresi arttıkça daha sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir (1, 2). Febril nötropenik hastaları diğer enfeksiyon hastalarından ayıran çok önemli özellikleri vardır. Febril nötropenik hastada enfeksiyonun erken tanısı zordur. Bu hastalarda gerek altta yatan kansere, gerekse kullanılan tedavilere bağlı olarak gelişen savunma bozuklukları ve yetersiz lökosit sayısı nedeniyle mikroorganizmalara karşı yeterli inflamatuvar yanıt ortaya çıkmaz. Bu da normalde ortaya çıkması beklenen enfeksiyona ilişkin klinik ve radyolojik belirti ve bulguların kanserli hastalarda erken saptanamamasına neden olur. Hemen tüm hastalarda ilk ve tek bulgu ateştir (3-6). Yapılan çok geniş hasta serileri içeren karşılaştırmalı, prospektif, randomize çalışmaların sonuçlarına göre febril nötropenide tedavinin kültür sonuçları çıkıncaya kadar geciktirilmesi hastalarda morbidite ve mortaliteyi kabul edilemez ölçüde artırmaktadır (4). Bu nedenle febril nötropenik hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin empirik kullanımı standart tedavi yaklaşımı haline gelmiştir (7-11). Ancak bu standart yaklaşım hastaların büyük bir kısmında gereksiz antibiyotik kullanımına ve buna bağlı artan antibiyotik direncine neden olmaktadır. Diğer yandan febril nötropenik hastaların risk gruplarının belirlenerek tedavilerinin modifiye edilmesi yıllardır üzerinde çalışılan önemli konulardan biri olmuştur. Klinik verileri kullanarak febril nötropenik hastaların düşük yada yüksek riskli olduklarını belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bu skorlama sistemlerine göre, yüksek riskli sayılan hastaların hızlı bozulma ihtimalleri göz önüne alınarak hastanede tedavileri önerilmektedir. Fakat uzun süreli hospitalizasyon, dirençli hastane florası ve nozokomiyal patojenlerle karşılaşma açısından riskin artması anlamına gelmektedir. Bu nedenle

günümüzde düşük riskli hastaların hastanede izlenmemesi veya kısa süreli hospitalizasyonu tercih edilen bir yaklaşımdır (12-17). Ancak, ne yazık ki halen febril nötropeni için düşük ve yüksek risk gruplarını tam olarak tanımlayabilecek güvenilir klinik ve laboratuvar parametreler yoktur (18-24). Yani febril nötropenik hastada enfeksiyonun geç ve yetersiz tanısı, yüksek morbidite ve mortalitesi, empirik tedavi zorunluluğu ve bunun getirdiği önemli sakıncalar gözönüne alındığında bu hastalarda enfeksiyonun erken tanısını destekleyecek ve hastanın risk grubunu belirleyecek daha iyi tanı yöntemleri gereklidir. Hastalarda daha ateşin başlangıcında elde edilecek güçlü parametrelere göre antimikrobiyal tedavinin şekli ve dozunun ayarlanabilmesi tüm bu riskleri ortadan kaldıracaktır.

Enfeksiyonların indüklediği inflamasyon belirleyicilerinin serum düzeylerinin ciddi enfeksiyonların erken tanısında yardımcı olabileceğine ilişkin çalışmalar hızla artmaktadır. Bu prospektif klinik çalışmada literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak aynı hastada febril nötropeni sürecinin 4 farklı klinik periyodunda yeni bir inflamasyon belirleyicisi olan prokalsitonin (PKT) ile konvansiyonel bir belirleyici olan C-reaktif protein (CRP) düzeyleri takip edilerek şu sorulara cevap arandı. Febril nötropenin değişik klinik periyodlarında serum PKT ve CRP düzeyleri nasıl seyretmektedir? Febril nötropenin değişik klinik periyodlarında elde edilen serum PKT ve CRP düzeyleri enfeksiyonun erken tanısında ve hastanın risk grubunun belirlenmesinde yardımcı olabilir mi? Febril nötropenin değişik klinik periyodlarında elde edilen serum PKT ve CRP düzeyleri ile enfeksiyonu destekleyen klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik bulgular arasında ilişki var mıdır? Yeni ve bir inflamasyon belirleyicisi olan PKT'nin klasik bir inflamasyon belirleyicisi olan CRP'e üstünlüğü var mıdır? Serum PKT ve /veya CRP düzeyleri ile febril nötropenin değişik klinik periyodları veya hastanın diğer verileri arasında bulunabilecek bir ilişki erken risk tespitini, yeni tedavi ve takip yaklaşımlarını ve prognoz tayinini mümkün kılacaktır.

GENEL BİLGİLER

KANSER VE ENFEKSİYON

Kanser hastalarında enfeksiyonlar, etkin ve süratli bir şekilde tedavi edilmedikleri takdirde hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açarlar. Enfeksiyonların sık gelişiminden sorumlu en önemli risk faktörü nötropenidir. Enfeksiyonlar çoğu kere, daha önceden sağlıklı kişilerde enfeksiyona neden olmayan fırsatçı mikroorganizmalarla ortaya çıkar ve daha ölümcül seyrederek. Hastaneye yatan hastaların önemli bir kısmı yatışı takiben ilk bir hafta içinde hastane mikroflorasındaki mikroorganizmalarla kolonize olurlar. Kolonizasyon alta yatan hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artar (1-7).

Bu hastalarda konak savunmasındaki bozukluklar nedeniyle mikroorganizmalara karşı yeterli iltihabi yanıt ortaya çıkmaz. Bu da normalde ortaya çıkması beklenen enfeksiyona ilişkin belirti ve bulguların saptanamamasına neden olur. Kanserli hastalarda enfeksiyona ilişkin en sık rastlanan belirti ateştir. Ancak bu hastalarda seyrek de olsa ateşin enfeksiyon dışı nedenlerle de gelişebileceğini akılda tutmak gerekir. Bu nedenler arasında tümör nekrozu, kanama ve kullanılan pirojen etkili ilaçlar sayılabilir. Bazı tümörlerde (Hodgkin hastalığı, hipernefroma gibi) ateşin primer hastalığın seyri sırasında (enfeksiyon dışı nedenlerle) nispeten sık olarak ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Kanserli hastalara primer hastalıklarının tedavisi amacıyla verilen sitotoksik tedaviler bu hastalarda bir yandan gastrointestinal sistem mukozasının bütünlüğünün bozulmasına neden olarak mikroorganizmaların buradan invazyonunu kolaylaştırırken, öte yandan da hastalarda hümmoral ve hüccresel immüitenin zayıflamasına neden olarak enfeksiyonlara eğilimi arttırlar. Kemoterapinin yanısıra hastalara uygulanan intravenöz ve üretral kateterler, endotrakeal entübasyon gibi invaziv işlemler de konak savunma mekanizmalarını zayıflatarak enfeksiyon riskini arttırlar (1-7).

Kanserli hastalarda enfeksiyona eğilim yaratan faktörler

- Nötropeni (mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$), ağır nötropeni (mutlak nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$)
- Altta yatan kanserin kontrolsüz olması
- Hücrel immünite defektleri
- Hümmoral immünite defektleri
- Mukoza ve deri bütünlüğünün bozulması
- Uygulanan invaziv işlemler (kalıcı kateterler vb)
- Obstrüktif olaylar (intrabronşiyal kitleye bağlı obstrüksiyon gibi)

Kanserli hastalarda ciddi enfeksiyona işaret eden bulgular

- Ciddi ($<100/\text{mm}^3$) ve uzun süreli (>10 gün) nötropeni
- Ateş
- Ağır mukozit
- Genel durum bozukluğu
- Belirgin organ disfonksiyonu

FEBRİL NÖTROPENİ

Tanımı:

Mutlak nötrofil lökosit sayısı $<500/\text{mm}^3$ veya nötrofil lökosit sayısı $<1000/\text{mm}^3$ ancak 48 saat içinde $<500/\text{mm}^3$ olması beklenen bir hastanın oral ateşinin bir kez 38.3°C veya en az 1 saat süreyle $38.0-38.2^\circ\text{C}$ arasında olması febril nötropeni olarak tanımlanır (10).

Periferik kanda polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) ve bant nötrofillerin $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesiyle karakterize nötropeni, kanser ve diğer immünosüpresif hastalığı olan kişilerde ciddi enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlar. Bu sayı $0-100/\text{mm}^3$ arasında olduğunda ise ciddi enfeksiyon ve bakteriyemi görülme sıklığı çok yükselmektedir. Nötropenin derecesinin yanısıra, devam süresi de enfeksiyon riski açısından önem taşımaktadır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir (1-7).

FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA ENFEKSİYON KATEGORİLERİ

Febril nütropenik ataklar üç grupta değerlendirilmektedir.

1. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon:
 - a. Sistemik enfeksiyonu olanlar (Bakteriyemi = gösterilmiş kan kültür pozitifliği olanlar)
 - b. Lokalize enfeksiyonu olanlar (Kan kültür pozitifliği dışında diğer kültür pozitiflikleri olanlar = klinik bir odakta mikrobiyolojik olarak etkenin gösterildiği hastalar)
2. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Mikrobiyolojik olarak etkenin gösterilemediği ancak klinik olarak enfeksiyon tanısı alan hastalar,
3. Sebebi açıklanamayan ateş: Klinik ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyonu gösterilememiş sadece ateşi olan hastalar.

Kabaca bir rakam vermek gerekirse kanserli nütropenik hastalarda ateşin nedeni yaklaşık %60-80 enfeksiyondur. Bu hastaların %20-25'inde bakteriyemi, %25'inde bakteriyemi dışında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar, %25'inde klinik olarak gösterilmiş enfeksiyonlar ateşin gelişiminden sorumludur. Kalan hastaların büyük çoğunluğunda ateş nedeni saptanamaz (FUO- "Fever of unknown origin"). Ancak bu hastaların önemli bir bölümü empirik olarak başlanan antibakteriyel kemoterapiye yanıt verdiği için, ateşin nedeninin klinik ve mikrobiyolojik olarak gösterilemeyen enfeksiyona bağlı olması olasıdır. Ateşli nütropenik hastaların %5-10'luk bir kısmında ise ateş enfeksiyon dışı nedenlerle gelişir (piretik ilaç kullanımı, tümör nekrozu gibi) (1-7).

FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Febril nütropenik hastalar çeşitli bireysel farklılıkları nedeniyle farklı riskler altındadır. Hastaların hangi risk grubunda olduğunun bilinmesinin takip ve tedavi açısından hayati önemi vardır. Günümüzde halen kesin kriterleri olmamakla birlikte hastaları düşük ve yüksek olarak iki risk grubuna ayırma yönünde çok ciddi çalışmalar ve skorlama sistemleri mevcuttur. Bu konuda halen en geçerli risk skorlama sistemi "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)" dir. Maksimum MASCC skoru 26'dır. Skorun 21 ve üzerinde olması morbidite ve mortalite açısından düşük riski gösterirken altında olması yüksek riski

gösterir. MASCC skoru nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olmak şartıyla nötropeninin derinliğinden ve süresinden bağımsızdır. MASCC skoru 21 ve üzerinde olan hastalar oral alabiliyorlarsa, ek komplikasyon ve hastalıkları yoksa, her an hastaneye ulaşabilme imkanları varsa, sosyo-kültürel durumu uygunsa oral tedaviyle ayaktan izlenebilirler. Ayrıca başlangıçta yüksek riskli iken 3-5 günde intravenöz (iv) tedaviyle ateşi düşen, dökümanente edilememiş enfeksiyonu olan ve bu süre içerisinde düşük riskli gruba inen hastalar oral tedaviyle evine gönderilebilirler. Bunlar dışında kalan yüksek riskli hastaların nötropenileri düzelene dek hastanede yatarak tedavi edilmesi önerilmektedir (24).

Tablo 1. Febril nötropeni için MASCC skorlama sistemi

Özellik	Skor
Semptomların yaygınlığı	
Aseptomatik	5
Hafif semptomlar	5
Orta derecede semptomlar	3
Ağır semptomlar veya ölümcül	0
Hipotansiyon olmaması (Sistolik KB>90 mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik maligniteli olmasına rağmen daha önce fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
Intravenöz replasman gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş<60	2

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA KLİNİK DEĞERLENDİRME

Enfeksiyona ait fizik bulguların çoğunlukla bulunmamasına karşın ateşli nötropenik bir hastada tam bir fizik muayene ihmal edilmemelidir. Kanserli hastalarda ağız içi ve boğaz, sinüsler değişik fungal enfeksiyonlar açısından sık rastlanan yerleşim bölgeleridir. Perianal bölge özellikle apse ve anal fissür açısından araştırılmalıdır. Çok zorunlu olmadıkça nötropenik hastalarda rektal

muayene yapmaktan kaçınmak gerekir. Bu muayene yöntemi hastalarda bakteriyemi riskini artırır. Kemik iliği almak amacıyla yapılan aspirasyon ve biyopsi bölgeleri de olası enfeksiyon odağı açısından dikkatle incelenmelidir. Benzeri şekilde hastalardaki kateter giriş yerleri ve kateterlerin cilt altında yerleştirildikleri tünel traseleri günlük olarak incelenmelidir. Hastaların cildinde saptanan olası enfeksiyon odağı olabilecek lezyonlardan aspirasyon veya biyopsi ile alınan materyalin mikroskopik ve mikrobiyolojik incelemesi ve histolojik incelemesi yapılmalıdır. Hastalarda sık rastlanan enfeksiyon odaklarının başında akciğerler ve distal özefagus gelir. Her ateşli nötropenik hastada standart PA akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir. Özellikle yutma güçlüğü veya odinofaji tanımlayan hastalar özefagoskopi endikasyonu açısından değerlendirilmelidir. İshali olan hastalar dışkı yayması ve kültürün yanı sıra antineoplastik ilaç ve/veya antibiyotik kullanımına bağlı olabilecek *Clostridium difficile* diarezi açısından değerlendirilmeli ve gaitada bu bakteriye ilişkin toksin araştırılmalıdır. Hastaların tam kan sayımları ve rutin biyokimya tetkikleri 3 günde bir (veya gerektiği kadar) tekrar edilmelidir.

Febril nötropenik hastalardaki en önemli laboratuvar incelemesi kan kültürleridir. Hastalardan vakit geçirmeksizin farklı venlerden ve kateter lümenlerinden farklı zamanlarda olmak üzere en az iki (otomatize sistemler için) veya üç (klasik kan kültürü sistemleri için) kan kültürü alınmalıdır. Ayrıca idrar kültürü de hastanın herhangi bir yakınması olmasa da yapılması gereken tetkiklerdendir. Diğer mikrobiyolojik tetkikler hastanın semptom ve bulgularına göre (balgam, katater, katater giriş yeri, dışkı, beyin omurilik sıvısı kültür ve incelemeleri) yapılmalıdır. Sayılan tüm bu fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinin en kısa sürede (tercihen bir kaç saat içinde) yapılması mutlak gereklidir (2, 5, 8-10).

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA ETKEN BAKTERİLER

Nötropenik hastalardaki fatal enfeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenlidir. Bakteriyel enfeksiyon etkenleri arasında gram-pozitif bakterilerin sıklığında 1980'li yılların ortalarından bu yana belirgin bir artış dikkati çekmektedir (25-28). Günümüzde ateşli nötropenik hastalarda saptanan bakteriyemilerin yaklaşık 2/3'ünde gram-pozitif bakteriler etken olarak saptanmaktadır (25). Gram-pozitif mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonların sıklığında artışın başlıca

nedenleri olarak hastalarda kalıcı intravenöz kateterlerin artan oranlarda kullanımı, başlangıçtaki empirik tedavi rejimlerindeki antibiyotiklerin çoğunun Gram-pozitiflere zayıf etki göstermesi, artan profilaktik oral antibiyotik kullanımı ile gastrointestinal floranın baskılanması ve kinolon türevi antibiyotiklerle profilaksi sayılabilir (25-28). Gram-pozitif bakteriyemilerin yaklaşık olarak %80-85'ine koagülaz-negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar, *S. aureus*, enterokok türleri neden olmaktadır. Gram-pozitif bakterilerden stafilokok cinslerinin ortak özelliği metisiline ve diğer tüm β -laktam türevi antibiyotiklere sıklıkla dirençli olmalarıdır (29, 30).

Gram-negatif mikroorganizmaların enfeksiyon etkeni olma sıklığı azalmakla birlikte son yıllarda yeniden artma eğilimindedir. En önemli etkenler arasında *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gelmektedir (25-28).

Daha nadiren rastlanan başka bakteriler de febril nütropenik hastalarda enfeksiyon etkeni olarak saptanmaktadır. *Corynebacterium JK*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacteroides fragilis*, *C. Difficile*, atipik mikobakteriler, *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella* türleri, tüberküloz ve non-tüberküloz mikobakteriler ve *Nocardia* türleri ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler. Splenektomili hastalarda *S. pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* gibi kapsüllü bakterilerle bakteriyemik enfeksiyonların gelişebileceği hatırd tutulmalıdır (25, 28).

Yukarıda sıralanan etkenler, kanserli hastaların tedavilerinin yapıldığı pek çok merkezdeki genel eğilimi yansıtmakla birlikte, bu eğilimin farklı olarak ortaya çıktığı yerler de söz konusudur. Bu nedenle empirik tedavi protokollerinin belirlenmesinde o hastaneye özgü lokal özelliklerin belirlenmesi mutlak gereklidir.

FEBRİL NÖTROPENİDE EMİRİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Başlangıçtaki empirik antibakteriyel tedavi için "Infectious Disease Society of America (IDSA)" ve "European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (EORTC-IATCG)" tarafından esas olarak aşağıdaki tedavi yaklaşımları önerilmektedir (8-10, 31). Bu iki kuruluşun önerileri arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte, bu önerilerin dayandıkları temel noktalar birbirinin aynıdır. Bu konudaki son öneriler 2002 IDSA Klavuzu olarak yayınlanmıştır (10).

Tedavi planlanmasında ilk yapılması gereken hastanın hangi risk grubunda olduğunun belirlenmesidir. Düşük riskli hastalar için oral ve hastane dışında tedavi tercih edilirken, yüksek riskli hastaların en azından düşük risk grubuna inene kadar hastanede ve iv yolla tedavileri esas alınmaktadır.

Antibakteriyel profilaksi:

Nötropenik hastalarda ateş çıkmadan rutin profilaktik antibiyotik uygulaması önerilmemektedir.

Oral Tedaviler:

Düşük risk grubunda solid tümörü veya kronik lösemisi olan hastalar içinde beklenen nötropeni süresi 10 günden kısa olan hastalarda başlangıçtan itibaren oral antimikrobiyal tedavinin etkili olabileceği gösterilmiştir (26-34). Yakın zamanda yayınlanan 2002 IDSA Guideline'ında oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanat kombinasyonu parenteral tedaviye eşdeğer bulunmuştur (10, 32).

1. Monoterapi:

Monoterapi uygulanacak hastanın beklenen nötropeni süresinin 10 günden az olması ve nötrofil lökosit sayısının $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmemesi gereklidir. Bu amaçla antipsödomonal etkili bir β -laktam veya β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonu önerilmektedir.(10, 33).

2. İkili kombinasyon tedavisi:

Bir aminoglikozid antibiyotikle birlikte antipsödomonal etkili bir β -laktam veya β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonu ilaçlardan biri beraber kullanılır. Bu kombinasyondaki aminoglikozid antibiyotiğin günlük toplam dozu bir defada verilebilir. Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır nötropenin (PMNL $<100/\text{mm}^3$) 10 gün veya daha uzun süre devam etmesi beklenir. Kombinasyon tedavisi *P. aeruginosa*'nın etken olma olasılığının yüksek olduğu hastaneler için de iyi bir seçenektir (10, 34).

3. İlk iki tedaviye glikopeptid antibiyotik eklenmesi:

Beklenen derin nötropeni süresi 10 günden fazla olan hastalarda ek olarak ağır mukozit, başlangıçta septik şok, kalıcı kateter tünel enfeksiyonu, hastanın metisiline dirençli stafilokok veya penisiline dirençli pnömokok ile kolonizasyonu gibi durumlar söz konusu ise empirik tedaviye bir glikopeptid antibiyotiğin eklenmesi önerilir. Bu tür bir yaklaşım özellikle ciddi mortalite (~ %20) ile seyreden

streptokokal enfeksiyonların önlenmesi açısından yararlıdır. Ancak glikopeptid antibiyotiklerin kullanımında sayılan endikasyonlara sıkı sıkıya bağlı kalınması ve uygunsuz, aşırı kullanımdan kaçınılması gereklidir (10).

Tedavi modifikasyonları

Başlangıçtaki empirik tedavinin başarısı ilk 72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu süre içerisinde enfeksiyon etkeni izole edilirse, tedavi uygun şekilde modifiye edilebilir. Enfeksiyon etkeni tanımlanamamış düşük riskli erişkinlerde başlangıçta oral antibiyotik tedavisi başlanmış ve komplikasyon gelişmemişse tedaviye aynen devam edilmelidir. Bu hastalarda başlangıçta intravenöz tedavi başlanmış ve komplikasyon gelişmemişse tedavi oral siprofloksasin+amoksisilin-klavulanat ile değiştirilebilir. Eğer hasta başlangıçtan beri yüksek riskli hasta ve intravenöz tedavi başlanmışsa enfeksiyon etkeni tanımlanamamış olmasına rağmen bu süre içerisinde komplikasyon gelişmemişse tedaviye aynen devam edilmelidir.

İlk yetmişiki saatin sonunda ateşi düşen ve ateşe neden olabilecek olası bir enfeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumun iyi olması halinde hastanın parenteral antibiyotikleri kesilerek oral siprofloksasin ve amoksisilin+klavulanik asit kombinasyonu verilebilir. Ancak bu hastalar gereğinde hastaneye kolay ulaşabilecek durumda olmalıdır. Ancak ateşi olmadığı halde yüksek risk grubu özellikleri devam ediyorsa başlangıçtaki parenteral tedavi 7-10 güne tamamlanmalıdır.

İlk yetmişiki saatin sonunda ateşi devam eden hastalarda etken saptanamamışsa fakat genel durumu iyiye başlangıç tedavisi 7. güne kadar sürdürülür. Genel durumunda bozulma saptanan hastalarda 3-5. günde başlangıçtaki empirik tedavide değişiklik yapılması planlanmalıdır. Bu değişiklik aminoglikozid almayan hastalarda tedaviye bu antibiyotiğin eklenmesi ve eğer başlangıçta bir sefalosporin kullanıldıysa bunun yerine bir karbapenem türeviden verilmesi şeklinde de olabilir. Diğer yandan Gram-pozitif bir etken üretilmeden tedaviye glukopeptid eklemenin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (10).

Empirik antifungal tedavi:

Hangi hastalara ne zaman empirik antifungal verilmesi konusunda kesin görüş birliği olmamakla birlikte 5 gün ve daha uzun süreli antibakteriyel tedaviye

cevap vermeyen ve başka bir enfeksiyon odağı saptanamayan hastalarda empirik antifungal tedavi önerilmektedir (10).

Antiviral tedavi: Empirik antiviral tedavi önerilmemektedir.

Tedavi kesme kararı: Nötrofil sayısı birbirini takip eden 2 gün süreyle $500/\text{mm}^3$ ve üzerine çıkmış, enfeksiyon yeri ve etkeni tanımlanamamış hastalarda ateşsiz 48 saat geçirildikten sonra antibiyotikler kesilebilir (10).

PROKALSİTONİN

PEPTİD YAPISI VE BİYOSENTEZİ

Prokalsitonin ilk kez 1984 yılında tanımlanmış 116 aminoasitlik ve 14.5 kDa ağırlığında bir proteindir. *Calc-1* olarak adlandırılmış olan PKT geninin 1989 yılında sekans analizi yapılmış olup 11p15.4 kromozomunda lokalizedir. *Calc-1* geni iki farklı transkript üretir. Birincisi, prePKT'ı kodlar. PrePKT 141 aminoasitlik bir peptid olup 25 aminoasitlik hidrofobik bir sinyal peptidine sahiptir. Tiroidin C hücrelerinde proteolitik bir süreçle N terminal fragmenti (57 aminoasit), kalsitonin (32 aminoasit) ve katalalsin (21 aminoasit) olarak parçalanır. Bu yolak sadece kalsitonin sekresyonunda aktiftir. Bununla birlikte sinyal peptid varlığında öteki hücrelerle glukolizasyon sonrası PKT'in intakt olarak sekresyonu da mümkündür. Artan bilgiler göstermektedir ki PKT ve kalsitonin son derece farklı fonksiyonlara sahiptir. İkinci transkript kalsitonin gene-related peptidi (KGRP) kodlar. KGRP yaygın olarak beyinde sinir dokusunda, kan damarları ve barsakta eksprese edilir ve nörotransmisyonunda, immünomodulasyonda ve vasküler kontrolde rol oynar (35, 36). PKT'nin sellüler orijini konusunda çok açık deliller yoktur. PKT sepsiste kanda vardır ve kalsitoninden bağımsız olarak yükselir (37). Ek olarak PKT tiroidektomize septik hastalarda da yükselmektedir ki bu PKT'nin tek üretim yerinin tiroidin C hücreleri olmadığını açıkça göstermektedir (37). PKT ilk kez medüller tiroid karsinomunda tanımlanmıştır (38). PKT ve ilgili peptidler insan küçük hücreli akciğer kanseri hücre dizilerinin homogenatlarında da tespit edilmiştir. Kalsitonin ve ilgili peptidler insan nöroendokrin akciğer hücrelerinde bulunmaktadır (39). Prokalsitonin mRNA'sı insan periferik kan mononükleer hücrelerince eksprese edilmekte ve bu olay çeşitli proinflatuar sitokinler ve lipopolisakkaridlerce belirgin olarak uyarılmaktadır. Uyarılmamış insan lenfosit ve monositlerinin

yaklaşık 1/3'ü immünolojik olarak tespit edilebilen PKT proteini içermektedir. LPS ile uyarılmış septik şoklu hastaların monositlerinin daha yüksek bazal ve artmış PKT içeriğine sahip olduğuna veya tam aksine LPS uyarısına yetersiz cevap verdiğine ilişkin yayınlar mevcuttur (40, 41). İnsan karaciğer hücrelerinin IL-6 ve TNF- α ile inkübasyonu ile ortamdaki PKT iki kattan fazla, serum amiloid A (SAA) ve CRP ise orta miktarda artmaktadır (42). Sonuç olarak, PKT sekresyonu nerden kaynaklanıyor tam olarak açık değildir. Fakat monositler ve bir akut faz proteini gibi düşünülürse karaciğer aday olarak görünmektedir.

Rekombinant human TNF- α perfüzyonu sonrası 3-5. saatlerde plazma PKT artışı gösterilmiştir. Plazma PKT artışının sitokin pikinden sonra görülüyor olması sitokinler PKT artışında mediatör mü? sorusunu akla getirmektedir (42, 43). Bu sonuç serum PKT düzeylerinin tamamen veya en azından kısmen direkt veya indirekt yollarla TNF- α ve IL-6 tarafından etkilendiğini düşündürmektedir. Bu deneysel çalışmanın ortaya koyduğu bir diğer sonuç PKT sentezinin sitokinlerin varlığında, bakteriyel ürünler olmadan da indüklenebildiğidir.

PKT lenfositlerden prostaglandin ve tromboksan sentezini in vitro inhibe etmektedir. Nylen ve arkadaşları septik hamsterlere rekombinant human PKT verilmesinin mortaliteyi artırdığını in vivo olarak göstermişlerdir (43). Muhtemelen sepsis fizyolojisinde PKT, TNF- α , IL-6 gibi sitokinler ve G-CSF arasında birbirini izleyen ve destekleyen bir rol oynamaktadır.

PKT ÖLÇÜMÜNÜN KLİNİK ÖNEMİ

Inflamatuvar hastalıkların tanısında ve buna karşı oluşan immün cevabın değerlendirilmesinde halen çok sayıda laboratuvar parametresi kullanılmaktadır. Bunlardan daha spesifik olanlar varolan inflamasyonun tipini ve aktivitesini belirlemektedir. Ancak halen günlük rutin tanıda, ciddi inflamasyonu olan hastaların ve tedavi süreçlerinin monitörizasyonunda kullanabildiğimiz çok az sayıda parametre mevcuttur. Varolan az sayıdaki parametre de inflamatuvar durumların ayırıcı tanısında kullanılabilir ve klinik değerlendirmelere katkı sağlayacak özellikte değildir. Prokalsitoninin 1996'da ilk kez rutin kullanıma girmiştir. Ciddi bakteriyel enfeksiyonların tanımlanmasında ve sistemik inflamasyona sekonder komplikasyonların belirlenmesinde PKT uygun bir tanısal

belirleyici gibi görünmektedir. Sepsis, septik şok ve diğer ciddi inflamasyon durumlarında özellikle klinik gidişatın izleminde PKT'nin ucuz ve geleneksel inflamasyon belirleyicileri karşısındaki değeri son yıllarda ilgi çekici bir konu haline gelmiştir (35, 36).

Yapılan deneysel çalışmalarda PKT indüksiyonu için ana uyarıcı bakteriyel endotoksinlerin (LPS) sistemik etkileridir. Viral hastalıklar, lokal ve organ ilişkili enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve neoplastik hastalıklar PKT artışını indüklememektedir. Bu nedenle PKT bakteriyel ve non bakteriyel hastalıkların ayırıcı tanısında ve ek olarak enfeksiyon veya sepsis riski olan hastalarda infeksiyöz komplikasyonların erken belirlenmesinde kullanılabilir. Bu durum özellikle yüksek riskli cerrahiye maruz kalmış hastalarda ve immün baskılanmış hastalarda çok önemlidir. PKT ayrıca sistemik inflamatuvar reaksiyona neden olan ciddi fungal enfeksiyonlarda da artmaktadır. In vivo yarı ömrü 20-24 saattir ve ex-vivo serum veya plazmada yüksek stabiliteye sahiptir. Bu nedenle günde 1 kez ölçümü yeterli takip sağlamaktadır (35, 36).

TANIDA PKT'İN ÖNEMİ

PKT asıl olarak bakteriyel enfeksiyonların tetiklediği sistemik inflamasyon reaksiyonlar, sepsis ve septik şok için tanısal bir belirleyicidir. Sınırlı lokal bakteriyel ve organ enfeksiyonları ve kapsüle olmuş abseler PKT'i çok hafif artırmaktadır. Immüsupresyon ve nötropeni PKT oluşumunu etkilemez yani bu hastalarda da PKT güvenilir bir tanısal belirleyici olarak kullanılabilir. Bakteriyel toksinler PKT indüksiyonunda çok önemli rol oynamaktadır. Etiyolojisinde veya sonrasında bakteriyel endotoksinlerin rol aldığı sistemik inflamasyon, sepsis, septik şok ve multiple organ disfonksiyon sendromu (MODS) tablolarında PKT, 10-100 ng/ml gibi çok yüksek değerlere, hatta bazı vakalarda 1000 ng/ml üzerine çıkabilmektedir. Nonspesifik olarak enfeksiyon dışı nedenlerle PKT artışı olabilmektedir. Büyük cerrahi girişimler veya multiple travma sonrası ve yenidoğanlarda 1. günde 5 ng/ml'i genellikle aşmayan bir PKT artışı görülebilmektedir (35, 36).

PKT indüksiyonu ve plazma düzeyi sistemik inflamasyonun tipi ve yaygınlığıyla yakın ilişkilidir. Altta yatan hastalık ve infekte dokunun anatomik

büyüklüğü çok önemlidir. PKT düzeyi inflamatuvar aktivitenin ciddiyetini ve seyrini yansıtır. Akut inflamasyonun bitişiyile birlikte PKT konsantrasyonu hızla düşer. PKT bu nedenle bakteriyel enfeksiyon kaynağının cerrahi olarak çıkarılmasının takibinde kullanılabilir. Ayrıca septik hastalıkların seyrinde, PKT hastalığın ciddiyetini ve inflamatuvar aktivitenin seyrini yansıtır. PKT sadece sepsisin seyrini değil aynı zamanda tedavi yaklaşımlarının başarısını ve prognozun tayinini belirlemede de yardımcıdır. Sepsisin seyrinde artmış PKT düzeyi arteriyel hipotansiyon ve yetersiz organ perfüzyonu gibi ciddi komplikasyonlarla korelasyon göstermektedir. Ayrıca PKT düzeyi enfeksiyona sekonder oluşan sistemik inflamasyonun ciddiyeti için de bir göstergedir (35, 36).

Bu patofizyolojik özellikleri nedeniyle PKT geniş sistemik enfeksiyon ve sepsis riski taşıyan hastaların monitörizasyonunda, akut inflamasyonun etiolojisini belirlemede ayırıcı tanıda kullanılabilir.

PKT ÖLÇÜMÜNÜN PRİMER ENDİKASYONLARI

1. Sistemik inflamasyona neden olmuş enfeksiyonların tanısında:

Sağlıklı kişilerde PKT plazma konsantrasyonu immünoluminometrik analizlerle ölçülemeyecek kadar düşüktür. Genellikle 0.5 ng/ml üzerindeki PKT değerleri sistemik inflamatuvar reaksiyona neden olmuş bir akut enfeksiyonu göstermektedir. Özellikle çok yüksek PKT değerleri ciddi bakteriyel enfeksiyon ve ciddi sepsis, septik şok gibi septik inflamasyon durumlarında bildirilmiştir. Lokalize enfeksiyonlar, inflamatuvar reaksiyonlar, yüzeysel bakteriyel kolonizasyonlar PKT düzeyinde genellikle artış yapmaz veya hafif bir artışa neden olabilirler (35, 36).

2. Bakteriyel enfeksiyonların seyrinin ve tedavisinin monitörizasyonunda:

Seri PKT ölçümleri tüm ciddi, hayatı tehdit eden bakteriyel enfeksiyonlarda hastalığın seyrinin ve verilen tedavinin başarısının takibinde kullanılabilir. Bu hastalarda artan veya sabit ama aşırı yüksek PKT düzeyleri inflamatuvar aktivitenin devam ettiğini, sepsis ve septik şoka gidişi gösterirken, azalan PKT değerleri inflamatuvar odağın ortadan kaldırıldığını ve uygun antibiyotik rejimini gösterir (35, 36).

3. İnflamatuvar hastalığın ve nedeni bilinmeyen ateşin ayırıcı tanısında:

Yapılan çalışmalarda şu hastalıkların ayırıcı tanısında PKT ölçümlerinin değerli olabileceği bildirilmiştir.

- Akut pankreatitte steril ve infekte nekrozların ayırıcı tanısında,
- Akut pankreatitte biliyer ve toksik etiyolojilerin ayrılmasında,
- Yenidoğan ve çocuklarda bakteriyel ve viral menenjitlerin ayrılmasında,
- Akut respiratuvar distress sendromunda bakteriyel ve non-infektif etiyolojilerin ayrılmasında,
- İmmün baskılanmış hastalarda bakteriyel olan ve olmayan enfeksiyonların ayrılmasında
- Transplantasyon hastalarında akut organ rejeksiyonuyla post-transplant enfeksiyonun ayrılmasında
- Akut inflamasyon bulguları veren otoimmün hastalıklarda bakteriyel etkenin düşünülmesinde (35, 36)

4. Kritik hastaların değerlendirilmesi ve monitörizasyonunda:

- Büyük cerrahi girişim sonrasında,
- Multiple organ travmalı hastalarda enfeksiyonun monitörizasyonunda,
- Organ transplantasyonunu takiben ortaya çıkan enfeksiyonların monitörizasyonunda,
- Yoğun bakım ünitelerinde uzun süre kalan ve uzun süreli mekanik ventilatöre bağlı kalan hastalarda (35, 36)

5. Sepsis, septik şok ve multiple organ disfonksiyonu sendromunda

klirik takip ve prognoz tahmininde:

Artmış ve düşmeyen PKT düzeyleri kötü, azalan PKT düzeyleri kontrol altına alınmış enfeksiyon veya inflamasyonu yani iyi prognozu gösterir (35, 36).

HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİDE PKT KULLANIM ALANLARI

- İmmünsuprese hastaların monitörizasyonunda,
- Kemoterapi sonrası nötropenik hastaların monitörizasyonunda,
- Viral ve bakteriyel enfeksiyonların birbirinden ayrılmasında.
- Onkoloji hastasında tümör lizis veya kemoterapötiklere bağlı ilaç ateşiyle enfeksiyona bağlı ateşin ayırıcı tanısında (35, 36),

NEOPLASTİK HASTALIKLAR VE MALİGNİTELERDE PKT DÜZEYLERİ

Neoplazi ve maligniteli hastalar genellikle normal veya hafifçe yükselmiş PKT düzeylerine sahiptir. Bu hastalarda artmış PKT düzeyi genellikle sistemik bir inflamasyonla birlikte. Bohoun ve arkadaşları, 30 myelom ve Waldenström makroglobulinemili hastanın 24'ünde 0.1 ng/ml altında, 6'sında 0.1-1 ng/ml arasında ve 37 prostat kanserli hastanın 35'inde normal PKT düzeyleri bildirmişlerdir (44). Malign hematolojik hastalıklarda enfeksiyon geliştiğinde altta yatan hastalık PKT sentezini olumsuz yönde etkilememektedir (45, 46). Bazı tümörler paraneoplastik olarak kalsitonin ve prekürsörlerine benzer peptidler sentezleyebilirler. Tiroidin medüller karsinomunda artmış kalsitonin ve prokalsitonin düzeyleri tespit edilmiştir (38). Artmış PKT immünreaktivitesi akciğerin küçük hücreli ve bronşial karsinomunda da tespit edilebilmektedir (39).

İMMÜNSUPRESYON VE NÖTROPENİDE PKT DÜZEYLERİ

İmmünsüpresyon enfeksiyon için predispozisyon yaratır. İmmünsüpresan ilaç alanlar, organ ve kemik iliği transplant hastaları, kemoterapi ve radyoterapi almakta olan hastalarda PKT düzeyleri sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda değerini korumaktadır.

Al-Nawas immün yetmezlikli 122 hastada enfeksiyonun başlangıcında serum PKT düzeylerinin immün yeterli olanlardan farklı olmadığını, ancak enfeksiyonun 3-5. günlerinde immün yeterli hastaların hafifçe daha yüksek serum PKT düzeylerine eriştiğini bildirmektedir (47).

C-REAKTİF PROTEİN

C-reaktif protein (CRP), akut faz reaktanı gibi davrandığı tespit edilen ilk proteindir. CRP, yapısında fosfokolin bulunduran fosfolipidlere, bazı plazma proteinlerine ve apoptotik veya hasarlı plazma membranlarına ve hücrelerin ölümü veya hasarı ile ortaya çıkan bazı küçük ribonükleoprotein partiküllerine bağlanarak klasik kompleman yolağını aktive edebilir ve inflamasyonu tetikler. Böylece sellüler artıkların güvenle temizlenmesini uyarır. CRP sağlam hücreye bağlanmaz. CRP'nin in-vivo polimorfik hücre migrasyonunu ve infiltrasyonunu baskılayıcı kapasitesi anti-inflamatuar etki sağlayabilir (48, 49). Buna karşın CRP, dokuda

hasar yapıcı bir potansiyele de sahiptir. CRP'nin proinflamatuvar etkisi ve bağladığı fosfolipid ve lipoproteinler proatherojenik olabilir. Ayrıca CRP'nin makrofajlardan salınımını uyardığı doku faktörleri de protrombotik olabilirler (49).

CRP normal sağlıklı insanlarda eser bir proteindir. Normal değeri 0.3-1.7 mg/L arasında olup ortalama 0.8 mg/L dir. Seri çalışmalarda 3 mg/L üzerindeki CRP değerlerinin normal olmadığı, bu kişilerde açık olmasa bile subklinik bir patolojinin olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı gibi görünen kişilerdeki yüksek CRP düzeyleri ateroskleroz veya osteoartrit gibi sık görülen fakat subklinik kalan patolojilerle ilgili olabilir. Kadın ve erkekler arasında veya yaşla CRP düzeyleri değişmemektedir (50).

Sağlıklı kişilerde serum konsantrasyonları çok düşük olduğu halde immün yeterli hastalarda akut faz cevabının başlamasıyla serum CRP konsantrasyonu hızla yükselir ve 24 saat içinde 1000 kat artabilir (51). Akut myokard infarktüsü, travma veya cerrahi gibi akut ciddi bir uyarıdan 48 saat sonra 300 mg/L'i aşabilir. Aynı şekilde komplike olmayan bir injurinin veya enfeksiyonun etkili tedavisi de CRP konsantrasyonunu etkili şekilde aynı hızla düşürür (48-51).

CRP'nin sirkülasyondaki yarılanma zamanı 19 saattir ve akut faz cevabı veya ona neden olan olay devam ettikçe yüksekliğini korur. Pıhtılaşma faktörleri, kompleman proteinleri, proteinaz inhibitörleri ve transport proteinleri gibi öteki akut faz reaktanlarının aksine CRP, lokal olarak sekestre edilmez, tüketilmez, fragmente olmaz veya kompleks oluşturmaz. Bu aynı zamanda CRP'nin dolaşımdaki miktarını belirleyen en önemli faktörün onun sentez hızı olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle serum CRP düzeyi akut faz uyarısının yaygınlığını ve aktivitesini çok iyi yansıtır (48-51). Bu özelliği klinik pratikte en sık kullanılan akut faz reaktanı olarak tercih edilmesini sağlamaktadır. İlaçlar veya öteki tedaviler hastalık sürecini etkilemek dışında serum CRP düzeyini etkilemezler. Karaciğerden sentezlenen bir protein olması nedeniyle ciddi hepatosellüler yetmezlikte sentezinin bozulması serum CRP düzeyini etkiler (50)

Enfeksiyonlar, major travmalar, inflamatuvar hastalıklar ve maligniteler yüksek CRP düzeyleriyle birlikte dir. Bu nedenle CRP üretimi non-spesifik bir cevap olarak tanısal amaçlı olarak kullanılamaz. Ancak CRP tam bir klinik değerlendirme ışığında hastanın değerlendirmesinde ek yararlar sağlar. Ateşe neden olan

sitokinler CRP üretimini tetikler ve bu nedenle ateş ile CRP arasında bir ilişki vardır. Ancak CRP'nin termoregülasyon değişikliklerine çok sıkı ayak uydurmadığı bilinmektedir. Bu nedenle CRP konsantrasyonu ile vücut ısısından çok altta yatan uyarının ilişkisi ön plandadır. Ayrıca vücudun inflamasyona cevabının bozulduğu immünsüprese, yaşlı ve yenidoğanlarda da ateşin yokluğuna karşın CRP cevabı vardır (51-53) .

CRP insan serumunda son derece stabil bir proteindir. Aseptik koşullarda, 4⁰C'de 3 yıldan daha uzun bir süre immünreaktivitesinde değişiklik göstermeksizin saklanabilir. Hemolizsiz ve kontamine edilmemiş kan örneği birkaç saat içinde santrifüj edilmelidir. Aynı gün değerlendirilecek serum örnekleri oda ısısında bekletilebilir. Ertesi günü bekleyecek örnekler 4⁰C'de bekletilirken daha uzun süreli saklanacak örnekler dondurulmalıdır (51, 53).

CRP VE KANSER

Kanser hastasında enfeksiyon tanısında CRP'nin kullanılması altta yatan malignite nedeniyle oldukça karışıktır. Çünkü altta yatan malignite zaten hepatositlerden CRP sentezini artırmaktadır. Özellikle yaygın ve metastatik olmak üzere malign tümörlerin çoğunda akut faz cevabı olarak CRP yükselir. İleri evre pankreas kanserinde, non-Hodgkin lenfomada, kolorektal kanserde, metastatik renal kanserde, epiteliyal over kanserinde, "non-small cell" akciğer kanserinde tedavi öncesi ve sonrası takipte yüksek CRP değerlerinin kötü prognozun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (54-60). Prostat karsinomu, mesane karsinomu gibi bazı malignitelerde CRP düzeyi ile tümör yükü ve prognoz arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Meme kanserinde ise CRP'nin prognostik yada prediktif değeri olmadığı gösterilmiştir (61). Nötropenik olmayan solid tümörlü hastalarda CRP'nin bir enfeksiyon belirleyicisi olabileceği konusunda ise çok az çalışma vardır (62). Özellikle nötropenik olmayan kanser hastasında araya giren enfeksiyonların değerlendirilmesinde CRP'nin mutlak değeri altta yatan malignite nedeniyle tam tanımlanamamıştır. Sitotoksik tedavilerin tumor yıkımına bağlı olarak CRP düzeylerini hafifçe yükselttiği tespit edilmiştir (63). Ayrıca CRP, malignitenin progresyon veya regresyonunu göstermede diğer tümör belirleyicileri

kadar duyarlıdır. Ancak non-spesifik bir akut faz reaktanı olması nedeniyle tanı ve takipteki değeri dikkatli ele alınmalıdır.

CRP VE ENFEKSİYON

Sistemik enfeksiyonların çoğu yüksek serum CRP düzeyleri ile birlikte. Genellikle serum CRP konsantrasyonları ile hastalığın ciddiyeti ve tedaviye cevabı arasında mükemmel bir korelasyon vardır. Lokalize, küçük enfeksiyonlar CRP üretimini uyarmaz. Akut sistemik Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlar CRP üretimini en çok uyan enfeksiyonlardır. Sistemik fungal enfeksiyonlar özellikle immün yetmezlikli hastalarda yüksek CRP düzeyleri ile birlikte. Ancak tüberküloz, lepra gibi kronik bakteriyel enfeksiyonlar daha az bir CRP artışıyla birlikte. Komplike olmayan viral enfeksiyonlarda CRP çok hafif yükselebilir veya yükselmez. Bu hastalardaki belirgin CRP yükselmeleri sekonder bakteriyel bir enfeksiyonu akla getirmelidir. İmmün suprese hastalardaki sistemik *Cytomegalo virus* veya *Herpes simplex* enfeksiyonları belirgin CRP cevabına neden olabilirler. Paraziter enfeksiyonlara CRP cevabı konusunda yeterli bilgi yoktur. Fakat malarya özellikle *P. falciparum* enfeksiyonları, ayrıca immünsuprese hastalarda pneumocystis ve toxoplasma enfeksiyonları yüksek CRP düzeyleri ile birlikte (50-53).

CRP değerleri hastanın immünolojik durumuna göre değişiklikler gösterebilir. Bakteriemi sırasında immün yeterli çocuklarla lösemili çocuklar arasında CRP düzeylerindeki artışın benzer olduğu gösterilmiştir (64). Daha önceki çalışmalarda lösemili hastalardaki 100 mg/L eşik değerinin üzerindeki CRP artışlarının nötropenik hastalarda bile nonviral enfeksiyonların güçlü bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (65-67).

Uygun ve yeterli antibiyotik tedavisi ile CRP'nin 24 saat içerisindeki hızlı düşüşü prognostik bir değer taşır ve objektif olarak ortaya konulmamış enfeksiyonun tanısını destekler. CRP'nin normale dönüşü genellikle enfeksiyonun tedavi edildiğini gösterir ve antimikrobiyal tedavinin sonlandırılması için bir fikir verebilir (53). Ek olarak immünsuprese ve özellikle nötropenik hastalarda antibiyotik tedavisinin bitiminde hala sebat eden CRP yüksekliği relaps veya rekürrens enfeksiyonun ön habercisi olabilir (53, 64-67).

Bakteriyel bir enfeksiyonun abse formasyonu gibi komplike hale gelmesi veya antibiyotik tedavisiyle tam eradike edilememesi durumunda CRP yüksek kalabilir veya hızlı düşüş yerine yavaş ve lineer bir düşüş eğilimine girebilir. Böyle bir durumda antibiyotiklerin dozajı, mikroorganizmalar için duyarlılığı veya enfeksiyon dışında altta yatan malignite gibi başka bir patolojinin varlığı düşünülmeli ve sorgulanmalıdır (53, 65-69).

CRP VE FEBRİL NÖTROPENİ

CRP düzeylerinin ölçülmesi, derin nötropenili malign hastalarda enfeksiyonun tanısı ve tedavisinin takibinde uzun yıllar boyu kullanılmıştır (52, 65-72). Seri şekilde ölçülen ve günlerce yüksek kalan CRP düzeylerinin altta yatan tanımlanamayan enfeksiyon riskinin belirlenmesinde ve kötü gidişin belirlenmesinde yardımcı olabileceği bildirilmiştir (65, 68). Çeşitli çalışmalarda nötropenik enfeksiyonun başlangıcından sonra ilk 24 saat içinde CRP düzeylerinin hızlı yükseldiği rapor edilmesine rağmen, febril nötropenide CRP'nin klinik değeri sorgulanmaya başlanmıştır. Yapılan bir çalışmada 89 febril nötropenik atakta CRP, serum amiloid A (SAA) ve diğer akut faz reaktanları araştırılmış ve ne CRP'nin ne de SAA'nın ateş nedeni olarak bakteriyemiye veya major fokal enfeksiyonu veya bir viral enfeksiyonu ayırmakta yardımcı olamadığı gösterilmiştir (73). Bazı araştırmacılar bakteriyel ve invaziv fungal enfeksiyonların tanımlanmasında CRP için spesifite ve sensitivite değerlerinin optimize edilmesi açısından bazı cutoff değerleri bildirmelerine rağmen bu değerler oldukça heterojen görünmektedir (64, 65, 68, 70). Buna rağmen CRP'nin tanısız gücü açısından en çok kabul gören eşik değeri için Manian ve arkadaşlarının çalışması örnek verilebilir. Buna göre febril nötropenin 1. ve 2. günleri arasında CRP'nin 50 mg/L üzerindeki artışlarının enfeksiyon için anlamlı bir gösterge olduğu (sensitivitesi % 48, spesifitesi % 96) bildirilmiştir (65). Sonuç olarak görünen o ki, CRP düzeylerinin takibi febril nötropenin klinik değerlendirilmesine oldukça iyi katkılar sağlayabilir ancak günümüze kadar yapılan klinik çalışmalarda febril nötropenide CRP'nin tam bir kalıbı çıkartılmamıştır.

Son on yılda CRP'nin ölçümü çok pratik hale getirilmiştir. İmmün yeterli hastalarda CRP'nin serum konsantrasyonu inflamasyonun ciddiyetiyle korelasyon gösterir. CRP'nin inflamatuvar bölgede nötrofil yüzeyine bağlanarak lökosit

birikimini azalttığı ve endotelial hücrelerle adhesiv etkileşimini inhibe ettiği gösterilmiştir . Ancak immün yetmezliği olan hastalarda enfeksiyon süresince CRP'nin artışında uygunsuzluk ve yetersizlik olduğuna ilişkin kaygılar vardır. Ancak yaşa ve immün duruma bakmaksızın CRP düzeylerinin değiştiğine ilişkin çalışmalar da vardır. CRP düzeyindeki artış bakteriyemi süresince immün yeterli çocuklarda ve lösemili çocuklarda aynı olduğu gösterilmiştir (64). Lösemili hastalarda yapılan daha eski çalışmalarda 100 mg/L üzerindeki CRP artışının nütropenik bile olsalar kuvvetle nonviral bir enfeksiyonun göstergesi olduğu gösterilmiştir (66, 67)

MATERYAL VE METOD

HASTALAR:

Şubat 2001 ve Kasım 2001 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında yeni hematolojik ve solid malignite tanısı almış ve ilk kez kemoterapi alacak muhtemel febril nötropeni adayı hastalarda prospektif olarak nötropeni gelişmeden önce ve geliştikten sonraki üç farklı klinik periyotta toplanan serum örneklerinde PKT ve CRP düzeyleri eş zamanlı olarak araştırıldı. Çalışma klinik periyodların hepsini tamamlayabilen 24 hastayla bitirildi. Hastaların 19'u erkek, 5'i kadın ortalama yaş $47,8 \pm 18,9$ yıl idi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, altta yatan kanser türleri ve evreleri Tablo 2'de verilmiştir.

Değerlendirme ve takip periyodları:

Her bir hastanın aşağıdaki klinik periyotlarda serum örnekleri toplandı ve etiketlendi.

1. Bazal periyod: Kemoterapi öncesi henüz ateş ve nötropeni yok,
2. Afebril nötropenik periyod: Kemoterapi sonrası nötropeni gelişmiş, fakat henüz ateş yok,
3. Febril nötropenik periyod: Kemoterapi sonrası ateş ve nötropeni var (Bu periyotta ateşin ilk çıkışından itibaren 4 saat içinde henüz antibiyotik başlanmadan tam kan sayımı, kan kültürleri, kan biyokimyası ve inflamasyon belirleyicileri için kan örnekleri alındıktan sonra Cefazidim±Amikacin'den oluşan empirik antibiyotik protokolü başlanmıştır).
4. İyileşme periyodu: Hastanın nötropenisi düzeldikten (nötrofil lökosit sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$) ve ateşsiz 2 gün geçirdikten sonra.

Hastaların günlük sorgulamaları, ateş ve fizik muayene takipleri yapıldı. İlk nötropenik ateş sonrası tüm hastalarda iki ayrı koldan venöz kan, idrar, gaita, burun, boğaz kültürleri dışında gereken vakalarda yara yeri, trakeal aspirat, bronko-alveolar lavaj sürüntü ve kültürleri, varsa asit, plörezi gibi diğer sıvı kültürleri, katater ucu, katater girişi ve tünel sürüntü ve kültürleri yapıldı. Takiben

her febril atakta kan kültürlerine devam edildi. Ayrıca her hastaya haftada 2 kez kan biyokimyasaları, haftada 1 kez PA akciğer grafisi ve klinik bulgu varsa paranazal sinüs grafisi ve abdominal ultrasonografi yaptırıldı. Antibiyotik tedavisine başlanılan hastalarda tedavi protokolleri, ilaç dozları modifikasyon zamanları, kültür ve direkt mikroskopi sonuçları dosyalarına kaydedildi.

Febril nötropeni tanımlaması: Hastalar IDSA 2002 Klavuzu esas alınarak febril nötropenik olarak tanımlandılar (10).

Hasta seçim kriterleri:

Hastalar çalışmaya alınırken yeni tanı almış ve tedavi edilmemiş olma dışında hiçbir başka kriter gözetilmedi. Ancak nötropeninin tüm klinik periyodlarını tamamlayamayan hastalar daha sonra bu çalışmadan çıkarıldı. Yani nötropeni hiç gelişmeyen, nötropeni öncesi ateşi yükselen yada nötropenisi geliştiği halde febril atak yaşamadan düzelenler çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu:

Anamnez ve fizik muayene bulguları ile sağlıklı kararı verilen, yaşları 46.4 ± 11.2 yıl olan, 16'sı erkek, 9'u kadın toplam 25 gönüllü bireyden oluşturuldu. Kontrol grubunda tüm parametreler bir kez çalışıldı.

METODLAR

Serum Çalışmaları:

Alınan venöz kan örnekleri santrifügasyon sonrası hızla ayrıldı ve elde edilen serum örnekleri etiketlenerek çalışma gününe kadar -70°C 'de saklandı.

Serum PKT düzeyi ölçümü:

Serum PKT düzeyi immunoluminometric assay metoduyla, ticari kitler (LUMItest-PCT, Brahms Diagnostica GmbH, Berlin Germany) kullanılarak, Berilux analyser 400 (Behring Werke, Marburg, Germany) cihazıyla üretici firmanın önerilerine uygun olarak ölçüldü. Bu testte ölçülebilir alt limit 0.08 ng/ml 'dir

Serum CRP düzeyi ölçümü:

CRP nefelometrik yöntemle BN II Nephelometer (Behring Diagnostics GmbH, Marburg, Germany) ile, Dade Behring reagent'leri kullanılarak üretici firmanın önerdiği şekilde çalışıldı.

Mikrobiyolojik çalışmalar:

Bactec® 9120 (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Maryland, USA) hemokültür cihazına uygun hemokültür şişelerine alınan venöz kan, ve kesilen katater ucu örnekleri, dışında idrar, gaita, boğaz, bronko alveoler lavaj, asit ve plörezi gibi diğer sıvı örneklerinin direkt mikroskopik ve kültür çalışmaları Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Tıp Merkezi, Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapıldı.

Etik:

Hasta ve hasta yakınlarına ve kontrol grubu gönüllülerine çalışma hakkında açıklama yapılarak rıza formları elde edildi.

İstatistiksel Analizler:

Tüm klinik evrelere ait parametrelerin median değerlerinin ve standart deviasyonlarının hesaplanmasında Microsoft Excel® programı kullanıldı ve sonuçların sunumunda bu değerler verildi. Hastaların farklı periyodlara ait değerlerinin birbirleriyle (paired) ve kontrol grubuyla (unpaired) karşılaştırılmasında Student t-testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Farklı değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman rank testiyle değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS® v10.0 software programı (Statistical Program for Social Science, version 10.0, Chicago, IL, USA) ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. Hastalara ait yaş, cinsiyet, altta yatan kanser türleri ve evreleri

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Tanı	Evre
1	K	62	Küçük hücreli dışı akciğer Ca	IV (Kemik Metastazı)
2	K	58	Küçük hücreli dışı akciğer Ca	IV (Beyin Metastazı)
3	E	66	Küçük hücreli dışı akciğer Ca	IV (Beyin Metastazı)
4	E	56	Küçük hücreli dışı akciğer Ca	IV (Kemik Metastazı)
5	E	58	Küçük hücreli dışı akciğer Ca	IV (Beyin Metastazı)
6	E	67	Küçük hücreli dışı akciğer Ca	IV (Kemik Metastazı)
7	E	62	Küçük hücreli dışı akciğer Ca	IV (Kemik Metastazı)
8	E	54	Küçük hücreli dışı akciğer Ca	IV (Kemik Metastazı)
9	E	56	Küçük hücreli dışı akciğer Ca	IV (Beyin Metastazı)
10	K	58	Küçük hücreli akciğer Ca	IV (Beyin Metastazı)
11	E	66	Küçük hücreli akciğer Ca	IV (Beyin Metastazı)
12	K	28	Küçük hücreli akciğer Ca	IV (Beyin Metastazı)
13	E	28	Mide Adeno Ca	IV (Karaciğer Metastazı)
14	E	56	Prostat Ca	IV (Kemik Metastazı)
15	E	62	Non-Hodgkin lenfoma	III
16	K	67	Non-Hodgkin lenfoma	IV (Kemik iliği Tutulumu)
17	E	18	Akut Myelositer Lösemi	
18	E	67	Akut Myelositer Lösemi	
19	E	50	Akut Myelositer Lösemi	
20	E	21	Akut Myelositer Lösemi	
21	E	38	Akut Myelositer Lösemi	
22	E	18	Akut Myelositer Lösemi	
23	E	16	Akut Lenfoblastik Lösemi	
24	E	16	Akut Lenfoblastik Lösemi	

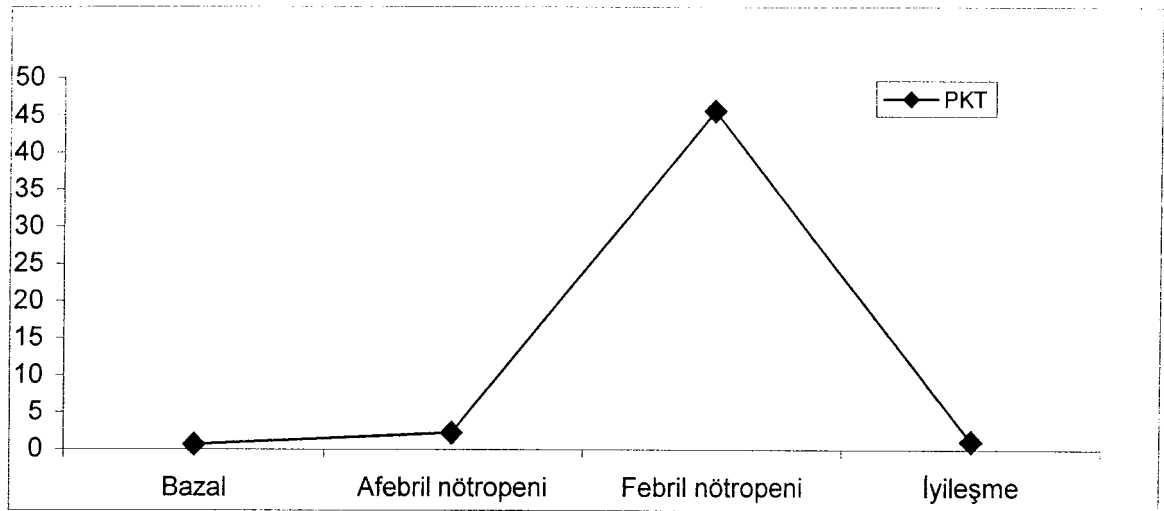
BULGULAR

Kemoterapi öncesi elde edilen bazal değerler ile kontrol grubunun karşılaştırılması sayesinde sadece altta yatan malignitenin PKT ve CRP düzeylerine etkisi gösterilmiş oldu. Afebril nötropenik periyotta elde edilen değerlerle bazal değerlerin karşılaştırılması ile ateşsiz nötropenin PKT ve CRP düzeylerine etkisi ortaya konuldu. Febril nötropenik periyotta henüz empirik antibiyotikler verilmeden elde edilen değerlerin bazal değerlerle karşılaştırılması ile ateşin ve muhtemel bakteriyeminin bu parametreler üzerindeki olası etkisi ortaya konuldu. İyileşme döneminde elde edilen sonuçların bazal değerlerle karşılaştırılması ile PKT ve CRP'nin düzelmiş nötropeni ve klinik bulgular ile korelasyonu gösterilmiş oldu.

PKT:

Kontrol grubunda alt limitin (0,08 ng/ml) üzerinde sadece bir kişide ölçülebilir (0.09 ng/ml) PKT düzeyi tespit edildi. Bazal serum PKT düzeyleri ortalama 0.67 ± 1.23 ng/ml iken kontrol grubunda 0.08 ± 0.0 ng/ml olarak bulundu ($p < 0.001$). Kemoterapi sonrası, afebril nötropenik periyotta serum PKT düzeyleri ortalama 2.20 ± 2.71 ng/ml olarak bulundu. Bu değerler kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p < 0.001$). Afebril nötropenik periyotta elde edilen PKT düzeyleri bazal PKT düzeyleriyle karşılaştırıldığında (2.20 ± 2.71 ng/ml'e karşılık 0.67 ± 1.23 ng/ml) afebril nötropenik periyoda ait PKT düzeylerinin belirgin daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$). Serum PKT düzeyleri febril nötropenik periyotta zirve değerine ulaşarak ortalama 45.55 ± 92.99 ng/ml olarak tespit edildi. Bu değerler, hem kontrol grubu PKT düzeylerinden ($p < 0.001$), hem bazal PKT düzeylerinden (45.55 ± 92.99 ng/ml'e karşılık 0.67 ± 1.23 ng/ml) ($p < 0.001$), hem de afebril nötropenik periyotta elde edilen serum PKT düzeylerinden (45.55 ± 92.99 ng/ml'e karşılık 2.20 ± 2.71 ng/ml) anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). İyileşme periyodundaki serum PKT düzeyleri 1.09 ± 2.20 ng/ml olarak bulundu. Bu değerler kontrol grubuna göre

anlamli yuaksekti ($p < 0.001$). Ancak iyileşme donemi serum PKT duzeyleri, bazal serum PKT duzeylerinden farkli bulunmazken (1.09 ± 2.20 ng/ml'e karşılık 0.67 ± 1.23 ng/ml) ($p > 0.05$), afebril notropeni periyoddan (1.09 ± 2.20 ng/ml'e karşılık 2.20 ± 2.71 ng/ml) ($p < 0.001$) ve febril notropeni periyoddan (1.09 ± 2.20 ng/ml'e karşılık 45.55 ± 92.99) ($p < 0.001$) anlamli daha duşuk bulundu (Şekil 1) (Tablo 3).



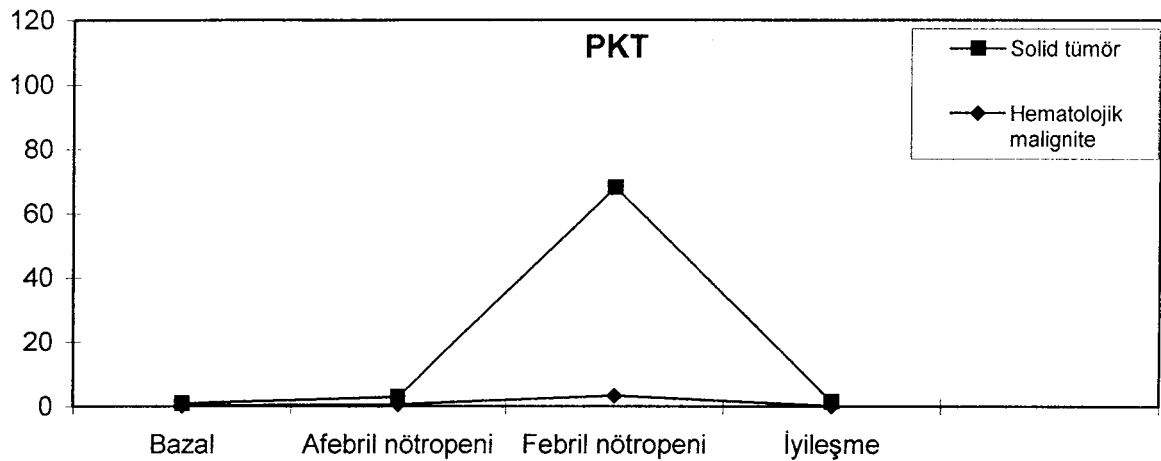
Şekil 1. Değişik klinik periyodlara göre serum PKT düzeylerinin seyri

Tablo 3. Klinik periyodlara ait serum PKT düzeylerinin birbirlerine göre istatistiksel anlamlılıkları

PKT (ng/ml)	Bazal $0,67 \pm 1,23$	Afebril notropeni $2,20 \pm 2,71$	Febril notropeni 45.55 ± 92.99	İyileşme $1,09 \pm 2,20$
Afebril notropeni $2,20 \pm 2,71$	$p < 0.001$			
Febril notropeni 45.55 ± 92.99	$p < 0.001$	$p < 0.001$		
İyileşme $1,09 \pm 2,20$	$p > 0.05$	$p < 0.005$	$p < 0.001$	
Kontrol $0,08 \pm 0,0$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

Altta yatan kanser türüyle serum PKT düzeyi ilişkisi:

Malig niteler hematolojik (lösemi, lenfoma) ve solid tümörler olarak ayrıldıklarında 8 hastadan oluşan hematolojik malig niteler grubuyla 16 hastadan oluşan solid tümörlü hasta grubu karşılaştırıldığında solid tümörlü hasta grubunda özellikle febril nötropenik dönemde olmak üzere ($p<0.001$) diğer tüm periyotlarda serum PKT düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$) (Şekil 2, Tablo 4) .



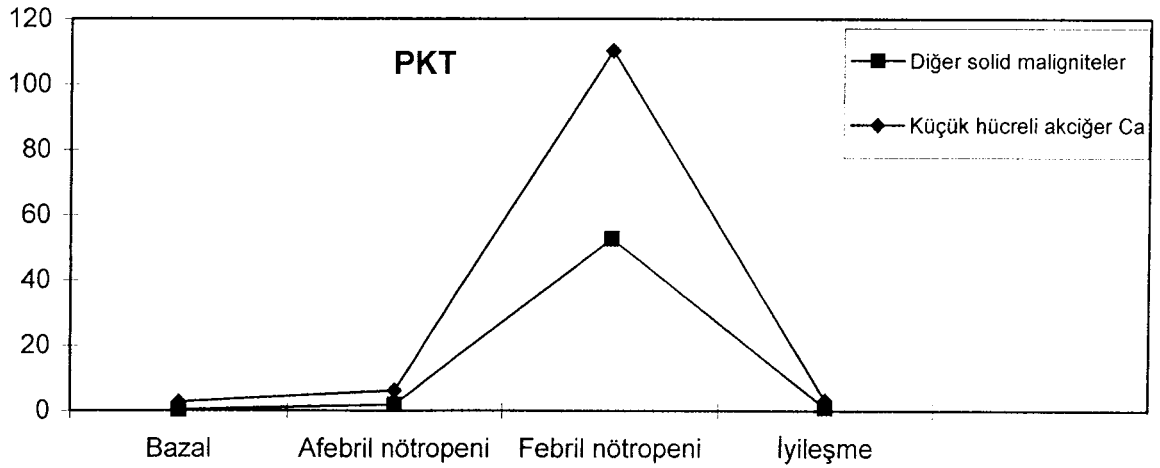
Şekil 2. Hematolojik ve solid maligniteli hastalara ait serum PKT düzeylerinin farklı periyotlara göre dağılımı

Tablo 4. Hematolojik ve solid maligniteli hastalara ait serum PKT düzeylerinin farklı periyotlara göre dağılımı

PKT	Bazal	Afebril Nötropeni	Febril Nötropeni	İyileşme
Hematolojik malignite	0,16±0,08	0,65±0,63	3,37±2,97	0,13±0,07
Solid tümör	0,93±1,45	2,97±3,03	68,04±109,67	1,56±2,58

Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda serum PKT düzeyleri:

Çalışmada farkedilen bir bulgu da küçük hücreli akciğer kanserli 4 hastaya ait özellikle febril nötropenik periyotta olmak üzere tüm klinik periyotlarda görülen çok yüksek PKT düzeyleridir. Küçük hücreli akciğer kanserli hastalar diğer solid malig nitelerle karşılaştırıldığında her periyotta 2-6 kat yüksek PKT düzeyleri göstermişlerdir (Tablo 5, Şekil 3).



Şekil 3. Küçük hücreli akciğer kanseri ve diğer solid maligniteli hastalara ait serum PKT düzeylerinin farklı periyodlara göre dağılımı

Tablo 5. Küçük hücreli akciğer kanseri ve diğer solid maligniteli hastalara ait serum PKT düzeylerinin farklı periyodlara göre dağılımı

PKT	Bazal	Afebril Nötropeni	Febril Nötropeni	İyileşme
Küçük hücreli akciğer Ca	2,71±1,80	6,26±1,30	110,31±68,24	3,18±2,03
Diğer solid maligniteler	0,34±0,68	1,88±2,61	52,67±120,27	1,03±2,59

Küçük hücreli akciğer kanserli hasta sayısı 4 hastayla sınırlı olduğu için yapılacak istatistikler sağlıklı olmamakla birlikte bu 4 hastanın genel değerlendirmelerin dışında tutulması durumunda yani kalan 20 hastayla yapılacak yeniden değerlendirmede oluşan değerler de tamamen farklı olmaktadır (Tablo 6).

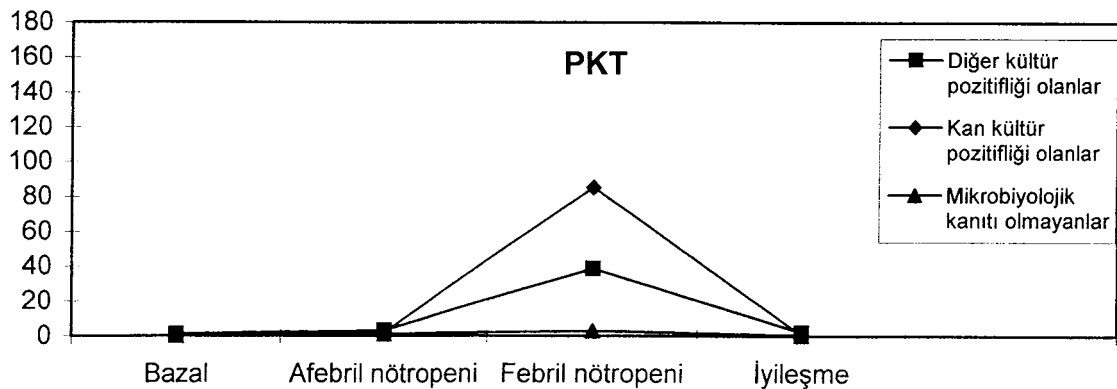
Tablo 6. Küçük hücreli akciğer kanserli hastalar dışındaki 20 hastanın serum PKT düzeylerinin birbiriyle karşılaştırılması

PKT (ng/ml)	Bazal	Afebril nötropeni	Febril nötropeni	İyileşme
Bazal	0,26±0,53	1,39±2,11	31,91±93,09	0,67±2,02
Afebril nötropeni	p<0.01			
Febril nötropeni	p<0.001	p<0.001		
İyileşme	p>0.05	p>0.05	p<0.001	
Kontrol	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

Mikrobiyolojik dökümantasyonla serum PKT düzeyi ilişkisi:

Febril atak sırasında alınan kültür sonuçlarına göre dokuz hastada kan kültür pozitifliği (% 37.5), dokuz hastada diğer kültür pozitiflikleri (% 37.5) saptandı. İki hastada radyolojik olarak pnömoni (% 8.3), iki hastada sadece klinik olarak gastroenterit tespit edilirken (% 8.3), diğer iki hastada (% 8.3) ne mikrobiyolojik, ne radyolojik ne de klinik olarak bir bulgu tespit edilemedi. Yani hastalarımızın % 75'i mikrobiyolojik olarak dökümantate edilebilirken sadece % 8.3'ü nedeni bilinmeyen ateş olarak kaldı. Kan kültür pozitifliği olan iki hastada *S. aureus* ve birer hastada sırasıyla *S. epidermidis*, *S. pneumonia*, *K. pneumoniae* *E. faecium*, *E.coli*, *Salmonella Paratyphi A*, *Candida spp* üredi. Diğer kültür pozitifliği olan üç hastanın balgam kültüründe ve bir hastanın bronko-alveolar lavaj sıvısında *S. pneumonia*, bir hastanın balgam kültüründe *S. aureus*, birer hastanın gaita, idrar ve abse kültüründe *E. coli* ve bir hastanın gaita kültüründe *E. faecalis* üredi.

Farklı klinik periyodlara ait serum PKT düzeyleri mikrobiyolojik dökümantasyonlarına göre kan kültür pozitifliği olanlar, diğer kültür pozitifliği olanlar ve mikrobiyolojik kanıt elde edilemeyenler olarak 3 gruba ayrılarak analiz edildiğinde özellikle febril nötropeni periyodunda kan kültür pozitifliği olan hastaların serum PKT düzeyleri diğer 2 gruptan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Yine febril nötropeni periyodunda diğer kültür pozitifliği olanlarda da mikrobiyolojik kanıtı olmayanlara göre serum PKT düzeyleri belirgin artmış olarak tespit edildi ($p<0.01$) (Şekil 4, Tablo 7).



Şekil 4. Hastaların mikrobiyolojik dökümantasyonlarına göre farklı periyodlardaki PKT düzeylerinin seyri

Tablo 7 . Hastaların mikrobiyolojik dökümantasyonlarına göre farklı periyotlardaki PKT düzeyleri

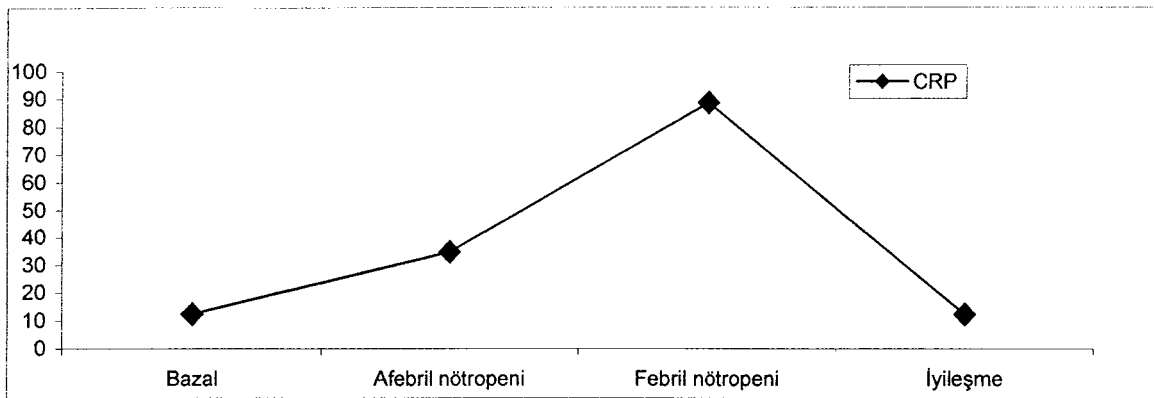
PKT ng/ml	Bazal	Afebril Nötropeni	Febril Nötropeni	İyileşme
Kan kültür pozitifliği olanlar	0,66±1,45	2,02±2,35	85,26±136,90	0,61±1,36
Diğer kültür pozitifliği olanlar	1,05±1,37	3,15±3,43	38,69±66,19	2,05±3,19
Mikrobiyolojik kanıt elde edilemeyenler	0,12±0,01	1,03±1,66	2,89±3,47	0,36±0,52

CRP:

Bazal serum CRP düzeyleri ortalama 12.38 ± 8.94 mg/L iken kontrol grubunda 0.88 ± 0.77 mg/L olarak bulundu ($p < 0.001$). Sadece alta yatan kanserin varlığı serum CRP düzeylerinde de anlamlı yüksekliğe neden olmaktadır. Kemoterapi sonrası, afebril nötropenik periyotta serum CRP düzeyleri ortalama 34.76 ± 33.11 mg/L olarak bulundu. Bu değerler kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p < 0.001$). Afebril nötropenik periyotta elde edilen CRP düzeyleri bazal CRP düzeyleriyle karşılaştırıldığında (34.76 ± 33.11 mg/L'e karşılık 12.38 ± 8.94 mg/L) afebril nötropenik periyoda ait CRP düzeylerinin belirgin daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$). Serum CRP düzeyleri febril nötropenik periyotta zirve değerine ulaşarak ortalama 88.65 ± 47.03 mg/L olarak tespit edildi. Bu değerler, hem kontrol grubu CRP düzeylerinden ($p < 0.001$), hem bazal CRP düzeylerinden (88.65 ± 47.03 mg/L'e karşılık 12.38 ± 8.94 mg/L) ($p < 0.001$), hem de afebril nötropenik periyotta elde edilen serum CRP düzeylerinden (88.65 ± 47.03 mg/L'e karşılık 34.76 ± 33.11 mg/L) anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). İyileşme periyotundaki serum CRP düzeyleri 12.32 ± 8.37 mg/L olarak bulundu. Bu değerler kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p < 0.001$). Ancak iyileşme dönemi serum CRP düzeyleri, bazal serum CRP düzeylerinden farklı bulunmazken (12.32 ± 8.37 mg/L'e karşılık 12.38 ± 8.94 mg/L) ($p > 0.05$), afebril nötropenik periyottan (12.32 ± 8.37 mg/L'e karşılık 34.76 ± 33.11 mg/L) ($p < 0.001$) ve febril nötropenik periyottan (12.32 ± 8.37 mg/L'e karşılık 88.65 ± 47.03 mg/L) ($p < 0.001$) anlamlı daha düşük bulundu (Tablo 8) (Şekil 5).

Tablo 8. Farklı klinik periyodlara ait serum CRP düzeylerinin birbirlerine göre istatistiksel anlamlılıkları

CRP (mg/L)	Bazal 12,38±8,94	Afebril nötropeni 34,76±33,11	Febril nötropeni 88,65±47,03	İyileşme 12,32±8,37
Afebril nötropeni 34,76±33,11	p<0.001			
Febril nötropeni 88,65±47,03	p<0.001	p<0.001		
İyileşme 12,32±8,37	p>0.05	p<0.001	p<0.001	
Kontrol 0,88±0,77	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001



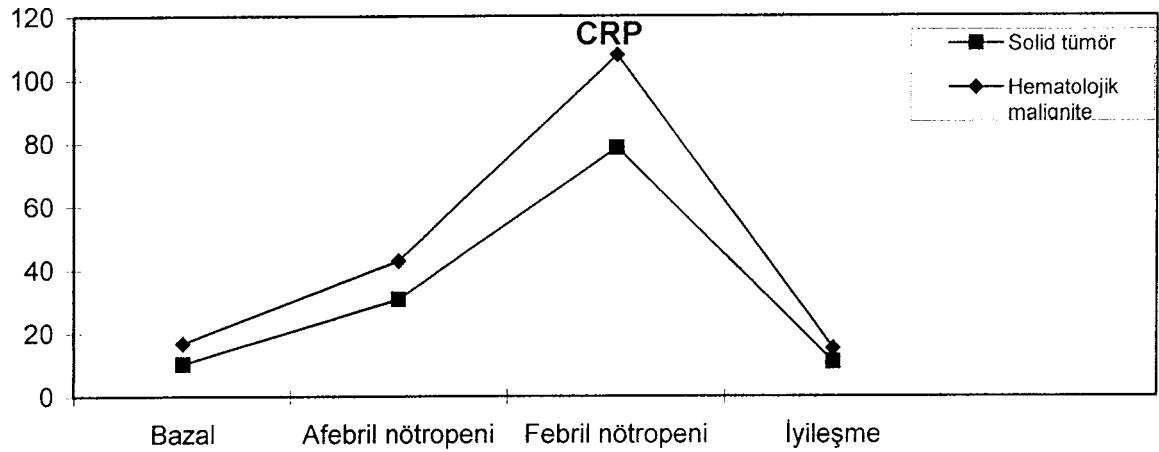
Şekil 5. Değişik klinik periyodlara göre serum CRP düzeylerinin seyri

Alta yatan kanser türüyle serum CRP düzeyi ilişkisi:

Hematolojik maligniteler grubuyla, solid tümörlü hasta grubu karşılaştırıldığında hematolojik maligniteli hasta grubunda tüm klinik periyodlarda serum CRP düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte bu yükseklikler hiçbir evre için istatistiksel anlamlılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 9) (Şekil 6).

Tablo 9. Hematolojik ve solid maligniteli hastalara ait serum CRP düzeylerinin farklı periyodlara göre dağılımı

CRP mg/L	Bazal	Afebril Nötropeni	Febril Nötropeni	İyileşme
Hematolojik malignite	16,73±12,60	42,87±49,36	107,75±37,37	15,16±11,95
Solid tümör	10,21±5,76	30,71±22,16	78,46±49,57	10,90±5,85



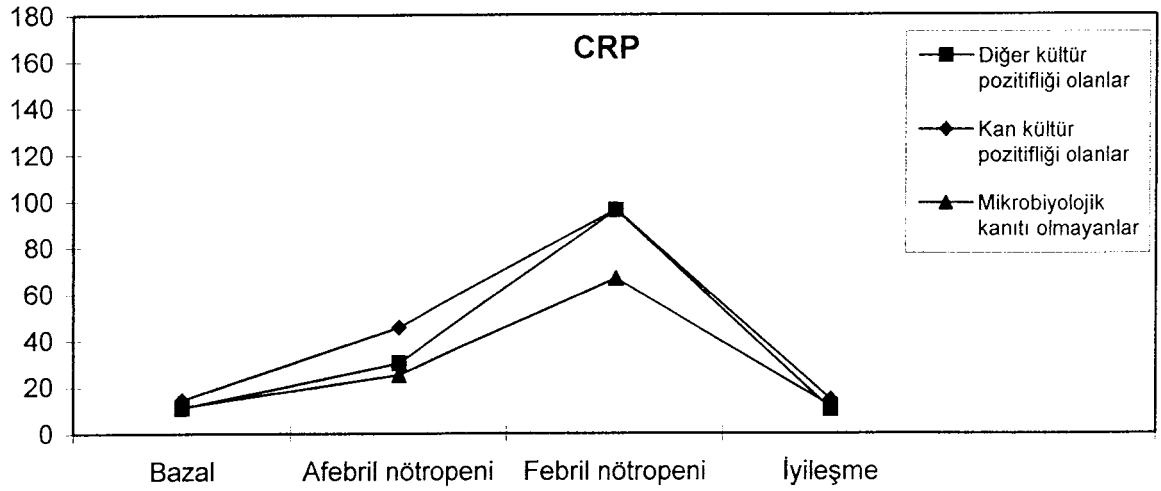
Şekil 6. Hematolojik ve solid maligniteli hastalara ait serum CRP düzeylerinin farklı periyodlara göre dağılımı

Mikrobiyolojik dökümantasyonla serum CRP düzeyi ilişkisi:

Benzer şekilde farklı klinik periyodlara ait serum CRP düzeyleri mikrobiyolojik dökümantasyonlarına göre kan kültür pozitifliği olanlar, diğer kültür pozitifliği olanlar ve mikrobiyolojik kanıt elde edilemeyenler olarak 3 gruba ayrılarak analiz edildiğinde PKT düzeylerindeki eğilimin aksine afebril nütropeni periyodunda kan kültür pozitifliği olanların serum CRP düzeylerinin, diğer kültür pozitifliği olan hastalardan ve mikrobiyolojik olarak enfeksiyon kanıtı olmayan hastalardan anlamlı bir yüksekliğe sahip olduğu görüldü ($p<0.05$). Ancak febril nütropeni periyodunda hem diğer kültür pozitifliği olanların hem de kan kültür pozitifliği olanların serum CRP düzeyleri mikrobiyolojik kanıtı olmayanlara belirgin artmış olarak tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 10) (Şekil 7).

Tablo 10. Hastaların mikrobiyolojik dökümantasyonlarına göre farklı periyodlardaki CRP düzeyleri

CRP mg/L	Bazal	Afebril Nütropeni	Febril Nütropeni	İyileşme
Kan kültür pozitifliği olanlar	14,50±12,19	45,72±45,85	96,33±36,84	14,56±11,72
Diğer kültür pozitifliği olanlar	10,93±5,31	30,15±26,03	96,56±58,32	10,42±5,53
Mikrobiyolojik kanıt elde edilemeyenler	11,37±8,44	25,25±15,18	66,57±44,79	11,80±6,11



Şekil 7. Hastaların mikrobiyolojik dökümantasyonlarına göre farklı periyodlardaki CRP düzeylerinin seyri

Febril nötropenin süresi ile serum PKT ve CRP düzeyi ilişkisi:

Febril nötropenin derinliği ve süresi gözönüne alınarak yapılan değerlendirmede 7 günden uzun nötropenide kalan hastalarla (10 hasta) yedi günden daha kısa süreli nötropenide kalan hastaların (14 hasta) benzer periyodları karşılaştırıldığında ne serum PKT ne de CRP düzeyleri hiçbir klinik evrede istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir.

Febril nötropenin derinliği ile serum PKT ve CRP düzeyi ilişkisi

Hastaların tamamı derin nötropenik hastalar olduğu için bu karşılaştırma yapılmamıştır.

TARTIŞMA

Kanserli hastalarda enfeksiyonlar, etkin ve süratli bir şekilde tedavi edilmedikleri takdirde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açarlar. Kanser hastalarında enfeksiyonların sık gelişiminden sorumlu en önemli risk faktörü nötropenidir (1-7). Yüksek riskli febril nötropenik hastalarda genel yaklaşım nötropeni süresince hospitalizasyon ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin intravenöz yolla empirik kullanımınıdır. Bu strateji son 2002 IDSA (Infectious Disease Society of America) Klavuzunda da aynen korunmuştur (10). Ancak bu standart yaklaşımın sonucu olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin özgürce kullanımı, antibiyotik direncini doğururken, bazı hastaların gereksiz aşırı tedavilerine neden olmaktadır. Uzun süreli hospitalizasyon ise hastanın dirençli hastane florası ve nozokomiyal patojenlere maruziyeti anlamına gelmektedir. Diğer taraftan febril nötropenide tedavinin kültür sonuçları çıkıncaya kadar geciktirilmesi hastalarda morbidite ve mortaliteyi kabul edilemez ölçüde artırmaktadır. Tedaviye derhal başlanması durumunda % 74, 24-48 saat geciktirilmesi durumunda ise % 46 yanıt alınabildiği saptanmıştır (4). Bu nedenlerle daha ateşin başlangıcında enfeksiyonun ciddiyetinin belirlenebilmesi, lokalize enfeksiyonla sistemik ciddi enfeksiyonun veya sepsise gidişin erken ayırtedilebilmesi çok önemlidir. Hastalarda ateşin başlangıcında elde edilecek güçlü parametrelere göre antimikrobiyal tedavinin şekli ve dozunun ayarlanabilmesi tüm bu riskleri ortadan kaldıracaktır. Ancak, ne yazık ki halen febril nötropenik hastada düşük ve yüksek risk gruplarını tam olarak tanımlayabilecek güvenilir klinik ve laboratuvar parametreler yoktur (18-24). Enfeksiyonların indüklediği inflamasyon belirleyicilerinin serum düzeylerinin ciddi enfeksiyonların erken tanısında yardımcı olabileceğine ilişkin çalışmalar hızla artmaktadır.

PKT ticari olarak kitleri üretilmiş, fazla pahalı olmayan tanısal ve prognostik değere sahip güvenilir bir inflamasyon belirleyicisidir. Klinik verilere göre yüksek riskli sayılan febril nötropenik hastalarda ve özellikle sepsis şüphesinde kan kültür

sonuçları beklenmeden 3-4 saat içinde erken tanı ve risk tespitinde ve bu hastaların tedavisinin planlanmasında yararlı olabilir. Serum PKT düzeylerinin özellikle bakteriyel orjinli sistemik enfeksiyonlarda belirgin arttığına ilişkin çok sayıda çalışma yapılmıştır (37, 74-78). Liaudat ve arkadaşları kan kültüründe üreme olan 50 hastayla kan kültürü steril kalan 150 hastanın serum PKT düzeylerini karşılaştırmışlar ve bakteriyemili hastalarda anlamlı PKT yüksekliği bildirmişlerdir (76). Ancak bu çalışmalarda bakteriyemi tanısında serum PKT düzeyinin sensitivitesi düşük bildirilmekte, yalancı negatif ve yalancı pozitiflik %40 üzerinde bulunmaktadır. Sepsis şüpheli hastalarda da yüksek serum PKT düzeylerinin sepsis için önemli bir gösterge olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur (79-86). Serum PKT düzeylerinin sepsis tanısında CRP ve lökosit sayısından daha değerli olduğunu iddia eden çok sayıdaki çalışmanın (74, 78, 81, 87) yanında çalışılan hasta populasyonlarındaki enfeksiyon ve hastalıkların ciddiyetine bağlı olarak ortaya çıkan değişken ve kararsız PKT değerleri nedeniyle rutin PKT ölçümlerinin tanısız ve prognostik değerini sorgulayan raporlar da vardır (88-90). Müller ve arkadaşları 101 yoğun bakım hastasında serum PKT değerlerinin sepsis belirleyicisi olarak CRP ve IL-6'dan daha güvenilir bir parametre olduğunu göstermişlerdir (81). Brunkhorst ve arkadaşları ise sepsis, ciddi sepsis ve septik şok ayırımında serum PKT değerlerinin CRP, kan sayımı ve ateş'ten daha değerli olduğunu bildirmişlerdir (91). Kallio ve arkadaşları nötropenik olmayan kanser hastalarında enfeksiyon tanısında serum PKT düzeyi ölçümlerinin özellikle bakteriyeminin tümör ateşi ve non-bakteriyemik enfeksiyonlardan ayırt edilmesinde güvenilir bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (92).

PKT'nin mononükleer hücreler tarafından da üretildiği belirlendikten sonra nötropenik hastalardaki serum PKT düzeyleri de çalışma konusu haline gelmiştir. Febril nötropenide PKT düzeyleri ile ilgili yayınlanmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların ortak sonucu PKT'nin özellikle sistemik enfeksiyon tanısında anlamlı ve yararlı olduğudur. Ağırlıklı olarak hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda yapılan çalışmalarda nötropenide serum PKT düzeylerinin özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda belirgin yükseldiği gösterilmiştir (45, 46, 89, 93-96). Bernard ve arkadaşlarının 1998'te yayınlanmış çalışmasında febril nötropenik erişkin hastalarda serum PKT düzeyleri bakteriyel enfeksiyonlar için erken bir

belirleyici olarak bildirilmektedir. Bu çalışmaya göre PKT değerleri ateş sonrası ilk saatlerde düşük iken saatler içerisinde hızla artmaktadır (93). Ruokonen ve arkadaşlarının 1999 yılında yayınlanan çalışmasında ise 28 nötropenik vakanın 7 hastalık bakteriyemik alt grubunda ve özellikle Gram-negatif bakteriyemili olgularda Gram-pozitif olanlara göre PKT düzeylerinin belirgin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ruokonen ve arkadaşları febril nötropenide PKT'nin bir enfeksiyon belirleyicisi olarak çok erken dönemde yükselen, sensitif fakat spesifik olmayan bir belirleyici olduğunu bildirmektedir (89). Fleischhack ve arkadaşlarının febril nötropenik pediatrik kanser hastalarında yaptıkları çalışmada da benzer olarak serum PKT düzeyi ölçümlerinin özellikle Gram-negatif bakteriyemili hastalarda erken yükselen kısa yarılanma ömürlü güvenilir bir inflamasyon göstergesi olduğu bildirilmektedir. Fleischhack ve arkadaşları ateş sonrası seri olarak takip edilen serum PKT değerlerinin sistemik bir enfeksiyon için prediktif olabileceğini, hastanın takip ve tedavisinde yardımcı olabileceğini ancak sadece PKT değerleriyle antimikrobiyal tedavinin düzenlenmesinin uygun olmayacağını bildirmektedirler (45). Bunlarla kısmen çelişen Engel ve arkadaşlarının çalışmasında ise febril nötropenik ve bakteriyemik olan 33 vakada Gram-negatif ve Gram-pozitif farklılığı olmaksızın bakteriyemik olmayanlara göre belirgin PKT yüksekliği bildirilmiştir (72). Bizim çalışmamızda da Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteriyemik hastalar arasında anlamlı PKT farklılığı bulunmamıştır. Bu konudaki en iyi dizayn edilmiş, en kapsamlı çalışma Giamarellos-Bourboulis ve arkadaşlarınınca 2001 yılında bildirilmiştir. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak hastalar mikrobiyolojik dökümantasyonlarına ve sepsis kriterlerine göre alt gruplara ayrılmışlar ve bizim çalışmamıza benzer şekilde kemoterapi öncesi ve afebril nötropenik dönemi yaşayabilen hastaların bu dönemlerinde de PKT düzeyleri çalışılmıştır. Bu seri ölçümlerde PKT düzeylerinin özellikle bakteriyemi ve ciddi sepsisli nötropenik hastalarda yükseldiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ateşin ilk günü ölçülen ortalama PKT düzeyleri bakteriyemili hastalarda 8.23 ng/ml iken, ciddi sepsisli hastalarda 2.62 ng/ml, lokalize bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda 0,86 ng/ml ve klinik olarak lokalize enfeksiyonu olan hastalarda 0.57 ng/ml olarak bildirilmiştir. Enfeksiyonun düzelmesiyle hızla azalan PKT düzeyleri, enfeksiyonu kötüleşen hastalarda hızla yükselmektedir (95). Bizim çalışmamızda ise ateşin

yükselmesinden sonraki ilk 4 saat çerisinde bakteriyemili hastalarda 85.26 ng/ml olarak ölçülen ortalama PKT düzeyleri, ciddi lokalize enfeksiyonu tespit edilen hastalarda 38.69 ng/ml, mikrobiyolojik olarak gösterilemeyen klinik ve radyolojik olarak enfeksiyon düşünölen hastalarda ise 2.89 ng/ml olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamız nötropenik olmayan diğer sepsisli ve bakteriyemili hastalarda olduğu gibi nötropenik kanser hastalarında da özellikle ateş sonrası erken dönemde serum PKT düzeylerinin belirgin yükseldiğini göstermektedir. Diğer çalışmalarda vurgulandığı gibi mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış yani hemokültür pozitifliği gösteren hastalarda PKT'nin çok daha değerli olduğunu desteklemektedir. Hemokültür pozitifliği olan yani bakteriyemisi dökümante edilebilmiş hastalarımızda kemoterapi öncesi bazal PKT düzeyi 0.66 ± 1.45 ng/ml iken, afebril nötropeni periyodunda 2.02 ± 2.35 ng/ml'e ve febril nötropeni periyodunda 85.26 ± 136.90 ng/ml gibi çok belirgin yüksek bir değere ulaşmaktadır. Bakteriyemi tespit edilmediği halde, kan kültürü dışındaki kültürlerde üreme tespit edilerek mikrobiyolojik olarak enfeksiyonu dökümante edilebilmiş hastalarda ise bazal periyodda tespit edilen PKT değerleri (1.05 ± 1.37 ng/ml), afebril nötropeni periyodunda anlamlı olarak yükselmiş (3.15 ± 3.43 ng/ml) ve febril nötropeni periyodunda zirve yapmıştır (38.69 ± 66.19 ng/ml). Mikrobiyolojik olarak kanıt elde edilememiş hastalarda ise afebril nötropeni periyodunda 1.03 ± 1.66 ng/ml olarak bulunan serum PKT değeri daha düşük fakat istatistiksel olarak anlamlı bir artışla 2.89 ± 3.47 ng/ml'e çıkmıştır. Her 3 grupta da tespit ettiğimiz afebril nötropeni periyodundaki bu anlamlı PKT yükselmeleri bu periyodu dikkate alan Giamarellos-Bourboulis ve arkadaşlarının çalışmasında gösterilememiştir. Bu çalışmalarla çelişen bazı raporlar da bildirilmiştir. De Bont ve arkadaşları ağırlıklı olarak hematolojik malignitelerden oluşun 49 febril nötropenik hastada serum PKT düzeylerini sepsisli, bakteriyemili veya nedeni açıklanamayan ateşli alt gruplar arasında farklı bulmamışlardır (96).

Bizim çalışmamızda hematolojik maligniteli hastalarla karşılaştırıldığında solid maligniteli hastalara ait özellikle febril nötropeni periyodunda bulunan anlamlı farklılık (3.37 ± 3.59 ng/ml'e karşılık 68.04 ± 109.67 ng/ml) diğer çalışmalarda bildirilmemektedir. Bu farklılığı küçük hücreli akciğer kanserli 4 vakayla açıklamak mümkün değildir. Çünkü bu 4 vaka dışarıda bırakılsa bile febril nötropenik

periyotta diğ er solid malignitelere ait ortalama serum PKT düzeyi 52.67 ng/ml olmaktadır. Hematolojik maligniteli hastalarla karşılaştırıldığında solid maligniteli hastalardaki bu belirgin PKT artışını izah etmek henüz mümkün görünmemektedir. Ancak De Bont ve arkadaşlarının çalışmasında da febril nötropenik periyotta bildirilen ortalama serum PKT düzeyleri oldukça düşüktür ve çalışmaya katılan 49 hastanın sadece 6'sının solid tümör olması ile bu çok düşük serum PKT düzeyleri arasında ilişki olabilir (96). Solid tümörlerde paraneoplastik olarak kalsitonin ve prekürsörlerinin salınabildiği bilinmektedir. Ayrıca solid tümörlerde bulunan nöroendokrin hücre komponentleri veya nöroendokrin organlara metastaz bu artışa neden olabilir (39, 97).

Enfekte hastalarda sürekli sabit kalan yüksek PKT düzeyleri kötü prognoz göstergesi iken antimikrobiyal tedaviyle hızla azalan PKT değerleri iyi prognoz kriteridir (79, 87). Bizim çalışmamızda da bu febril nötropenik atak sonrası iyileş en fakat toplam 2 ay içerisinde kaybedilen dört hastanın febril nötropenik periyoddaki serum PKT düzeyleri 110.31 ± 68.24 ng/ml gibi çok yüksek değerler olarak ölçülmüştür. İlginç olarak çok yüksek değerlere sahip bu dört hastanın üçü küçük hücreli akciğ er kanseri olup hepsinde beyin metastazları mevcuttur. Bu 1986 yılında Cate ve arkadaşlarının bildirdiği özellikle küçük hücreli akciğ er kanserli hastalarda PKT artışıyla ilgili sonuca paraleldir (39). Maruna PKT üretiminin özellikle akciğ erin nöroendokrin hücrelerinde olabileceğini bildirmiştir (97). Bizim çalışmamızda kemoterapi öncesi henüz bir enfeksiyon yokken bazal periyotta tespit ettiğimiz PKT düzeylerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmasının $[(0.67 \pm 1.23$ ng/ml karş ılık 0.08 ± 0.0 ng/ml ($p < 0.001$)] nedeni de bu küçük hücreli akciğ er kanserli vakalara bağlıdır. Çünkü küçük hücreli akciğ er kanserli 4 hasta çıkarılarak kalan 20 hastayla yapılan yeniden değerlendirmede bazal PKT düzeyi ortalama 0,34 ng/ml'e kadar azalmaktadır ki bu değer kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olmakla birlikte bir çok çalışmada patolojik eş ik değer kabul edilen 0.5 ng/ml'nin daha altındadır. Yani altta yatan kanser özellikle küçük hücreli akciğ er kanseri ise bazal serum PKT düzeyi belirgin artmaktayken bu artış diğ er kanserler için anlamlı fakat daha düşük olmaktadır. Sadece hematolojik maligniteli hastaların bazal serum PKT düzeyleri ise 0.16 ng/ml olarak daha düşük bulunmuştur.

PKT ölçümlerinde başlıca problemin değerler arasındaki çok geniş aralıklar olduğu görülmektedir. Bu nedenle uygun bir eşik değeri belirlemek veya bulunan değerlere göre belli tanılar için spesifite ve sensitivite değerleri vermek henüz çok uygun görünmemektedir. Nötropenik olmayan hastalarda yapılan ilk çalışmalarda bakteriyel ve non-bakteriyel durumları ayırmada serum PKT eşik değerleri 0.5-5 ng/ml arasında bildirilmekteydi (47, 74, 87). Giamarellos-Bourboulis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada nötropenik hastalarda 0.5-1.0 ng/ml arasındaki PKT değerleri lokalize enfeksiyonu, >1.0-1.5 ng/ml arasındaki PKT değerleri muhtemel bakteriyemiye, >2.0 ng/ml üzerindeki değerler septik cevabı destekleyebilir ve >2.0 ng/ml ciddi sepsis ile lokalize enfeksiyonun ayırıcı tanısı için uygun bir eşik değeri olabilir denilmektedir (95). Ancak bizim çalışmamızda bu eşik değerleri çok düşük kalmakta ve yüksek standart sapmalar nedeniyle böyle değerler vermek mümkün olmamaktadır. Zaten Giamarellos-Bourboulis ve arkadaşlarının çalışmasında da febril nötropenik periyotta elde edilen serum PKT düzeyleri 0.09-297.63 ng/ml gibi çok aşırı geniş bir aralıkta değişebilmektedir (95).

Çalışmamızı farklı kılan her bir parametrenin seri ölçümünün yapılmış olması yani çalışmadaki her bir hastanın dört farklı kliniği yaşamış olmasıdır. Bu klinik evrelerden en önemlisi nötropeni gelişmiş fakat henüz ateşin yükselmemiş olduğu evredir. Ancak bu çalışmada afebril nötropenik periyotta ölçülen serum PKT düzeyleri çok değişkenlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda bazal periyod için 24 hastanın 20'sinde PKT değerleri 0-0.5 ng/ml arasındadır ve kalan 4 hastanın üçü küçük hücreli akciğer kanseridir. Afebril nötropeni periyodu için bir değer aralığı belirlemek mümkün görünmemektedir. Febril nötropenik periyod için eşik değer olarak 1.5 ng/ml alınacak olursa 21 hasta bu değerlerin üzerindedir. Yani solid tümörlü hastalar özellikle afebril nötropeni periyodunda homojen değerlere sahip değillerdir. Hematolojik maligniteli 8 hasta için bu değerlendirme ayrıca yapıldığında bazal periyotta yedi hasta 0-0.25 ng/ml arasında afebril nötropenik periyotta yine 7 hasta 0.25-1.5 ng/ml arasında, ve febril nötropenik periyotta yine yedi hasta 1.5 ng/ml ve üzerinde serum PKT düzeylerine sahiptir. Bu sonuçlara göre hematolojik maligniteli hastalarda tüm periyodlar için PKT düzeyleri kararlı ve güvenilir bir artış göstermektedir.

Kültür sonuçlarına göre değerlendirildiğinde hemokültür pozitifliği olan 9 hastanın sekizi bazal periyod için 0.5 ng/ml altında değerlere sahip iken, afebril nötropeni periyodunda bir değer aralığı belirlemek mümkün görünmemektedir. Febril nötropeni periyodunda ise hastaların hepsi 2 ng/ml üzerinde değerlere sahiptir. Lokalize enfeksiyonu olan (kan kültürü dışındaki diğer kültürlerde üremesi olan) toplam 9 hastanın beşinde febril nötropeni periyodunda ölçülen serum PKT düzeyleri 2 ng/ml'nin altındadır. Diğer 4 hasta 2 ng/ml üzerinde değerlere sahip olup bu 4 hastanın ikisi küçük hücreli akciğer kanseri, biri beyin metastazı olan küçük hücreli dışı akciğer kanseridir. Gerek bu sonuçlara ve gerekse yukarıda tartışılan diğer sonuçlara bakılırsa serum PKT düzeylerinin lokalize enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyondan ayırmadaki spesifite ve sensitivitesini etkileyen en önemli unsur altta yatan küçük hücreli akciğer kanseri gibi nöroendokrin kökenli bir tümör veya diğer solid tümörlerin beyin metastazlarıdır. Solid tümörlerde bu hastalıkların değerlendirilmesinde serum PKT düzeylerinin değeri araştırılmaya muhtaçtır. Bunun yanında hematolojik maligniteler için serum PKT aralıkları daha dar ve sonuçlar daha güvenilir gözükmemektedir.

CRP kanser hastalarında en iyi bilinen inflamasyon belirleyicilerindendir. Febril nötropenide de CRP artışı eskiden beri iyi bilinmekte ve klinik olarak kullanılmaktaydı (65, 67). Daha önce yapılmış çok sayıdaki çalışmada nötropenik olan ve olmayan hastalardaki farklı enfeksiyonlarda serum CRP düzeyleri arasında farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalara bakarak CRP için prediktif eşik değer belirlemek mümkün görünmemektedir. İnflamasyonun başlangıcından 24 saat sonra artması ve alttaki malignite ve doku hasarının derecesiyle serum konsantrasyonunun artış göstermesi CRP için önemli dezavantajlardır (70-73, 98). Manian ilk kez 1995'te nötropenik hastalarda seri olarak günlük CRP tayımları ile dökümanite edilmiş enfeksiyonu olan hastalarda ateşin 1. gününde sensitivite ve spesifite olarak CRP düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu gösterdi (65). Ancak daha önce yapılan çalışmalarda ve Manian'ın çalışmasında ateş öncesi CRP artışı bildirilmemiştir. Yani CRP'nin febril nötropeni için prediktif bir değeri gösterilememiştir (65, 71, 72, 98). Engel ve arkadaşlarına göre CRP'nin sensitivite ve spesifitesi düşüktür (72).

Bizim çalışmamıza göre altta yatan kanserin varlığı serum CRP düzeylerinde anlamlı yüksekliğe neden olmaktadır. Bazal serum CRP düzeyleri ortalama 12.38 ± 8.94 mg/L iken kontrol grubunda 0.88 ± 0.77 mg/L olarak bulundu ($p < 0.001$). Bazal periyod için 24 hastanın 23'ü 3-20 mg/L aralığında değişen CRP düzeylerine sahiptir. Afebril nötropenik periyotta elde edilen CRP düzeylerinin bazal CRP düzeylerinden belirgin daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$). Afebril nötropenik periyod için yirmidört hastanın onaltısı 20-50 mg/L aralığında değişen CRP düzeylerine sahiptir. Serum CRP düzeyleri febril nötropenik periyotta zirve değerine ulaşarak ortalama 88.65 ± 47.03 mg/L olarak tespit edildi. Bu değerler tüm diğer periyotlardan anlamlı yüksekti. Febril nötropenik periyod için yirmidört hastanın yirmisi 50 mg/L'nin üzerinde CRP düzeylerine sahiptir. Febril nötropeni periyodunda hem diğer kültür pozitifliği olanların hem de kan kültür pozitifliği olanların serum CRP düzeyleri mikrobiyolojik kanıtı olmayanlara göre belirgin artmış olarak tespit edildi ($p < 0.05$). Ancak bakteriyemik hastalarla lokalize enfeksiyonu olan hastalar arasında CRP düzeyleri farklı değildi. Diğer yandan, CRP hematolojik ve solid maligniteli hastalarda farklı periyotlarda farklı bulunmamıştır. Özet olarak; sadece altta yatan maligniteye bağlı CRP belirgin yükselbilmektedir. Afebril nötropeni periyodunda da CRP düzeylerinde ilk dönemde görülen yükselme artarak devam etmektedir.

Sonuç olarak, PKT alttaki tümör varlığından CRP'e göre daha az etkilenmektedir. Bu nedenle serum PKT düzeyleri özellikle küçük hücreli akciğer kanseri gibi nöroendokrin hücreli maligniteler dışındaki nötropenik kanser hastalarında ve özellikle hematolojik maligniteli hastalarda daha spesifik bir sistemik enfeksiyon belirleyicisi olabilir. Bakteriyemik hastalarda PKT cevabı çok belirgindir. Ateşin hemen başlangıcında ölçülecek serum PKT düzeyleri ile sistemik enfeksiyonların erken tespiti mümkün görünmektedir. 1,5-2 ng/ml üzerindeki değerler bakteriyemi ve ciddi komplikasyonlar için uyarıcı olabilir. Bakteriyemiyle serum PKT artışı arasındaki bu sıkı birliktelik belki diğer laboratuvar ve klinik parametrelerle bir araya getirilerek değerlendirilirse ve hastalar daha iyi kategorize edilebilirlerse, PKT klinik uygulamalarda daha güvenilir ve etkin bir parametre olarak kullanılabilir. CRP özellikle solid tümörlerde afebril nötropeni periyodunda belirgin artmaktadır. Bu periyotta bazal değerine göre yükselmeye

devam eden CRP düzeyleri (özellikle 20-50mg/L arasındaki değerler) yükselecek ateşin erken habercisi olabilir ve bu hastaların daha yakın takibi uygun olabilir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

PKT alttaki tümör varlığından CRP'e göre daha az etkilenmektedir. Bu nedenle serum PKT düzeyleri özellikle nöroendokrin hücre kökenli maligniteler dışında ve özellikle hematolojik maligniteli nötropenik kanser hastalarında spesifik bir sistemik enfeksiyon belirleyicisi olabilir. Bakteriyemik hastalarda PKT cevabı çok belirgindir. Ateşin hemen başlangıcında ölçülecek serum PKT düzeyleri ile sistemik enfeksiyonların erken tespiti mümkün görünmektedir. 1,5-2 ng/ml üzerindeki değerler bakteriyemi ve ciddi komplikasyonlar için uyarıcı olabilir. Bakteriyemiyle serum PKT artışı arasındaki bu sıkı birliktelik belki diğer laboratuvar ve klinik parametrelerle bir araya getirilerek değerlendirilirse ve hastalar daha iyi kategorize edilebilirlerse, PKT klinik uygulamalarda daha güvenilir ve etkin bir parametre olarak kullanılabilir. CRP özellikle solid tümörlerde afebril nötropeni periyodunda belirgin artmaktadır. Bu periyodda bazal değerine göre yükselmeye devam eden CRP düzeyleri (özellikle 20-50mg/L arasındaki değerler) yükselecek ateşin erken habercisi olabilir ve bu hastaların daha yakın takibi uygun olabilir.

ÖZET

Febril nötropenik hastada enfeksiyonun geç ve yetersiz tanısı, yüksek morbidite ve mortalitesi, empirik tedavi zorunluluğu ve bunun getirdiği önemli sakıncalar gözönüne alındığında bu hastalarda sistemik ve ciddi enfeksiyonun erken tanısını destekleyecek ve hastanın risk grubunu belirleyecek daha iyi tanı yöntemleri gereklidir. Hastalarda daha ateşin başlangıcında elde edilecek güçlü parametrelere göre antimikrobiyal tedavinin şekli ve dozunun ayarlanabilmesi tüm bu riskleri ortadan kaldıracaktır. Bu amaçla daha önce hiç bir tedavi almamış değişik maligniteleri olan hastalarda kemoterapi öncesi, kemoterapi sonrası afebril nötropenik periyotta, febril nötropenik periyotta ve ateşin düşüp nötropenin düzeldiği iyileşme periyodunda olmak üzere dört değişik klinik evrede toplanan serum örneklerinde PKT ve CRP düzeyleri çalışıldı. Febril nötropenik periyotta bakteriyemik hastalarda 85.26 ng/ml olarak ölçülen ortalama PKT düzeyleri, ciddi lokalize enfeksiyonu tespit edilen hastalarda 38.69 ng/ml, mikrobiyolojik olarak gösterilemeyen fakat klinik ve radyolojik olarak enfeksiyon düşünülen hastalarda ise 2.89 ng/ml olarak bulunmuştur. Yapılan analizlerde küçük hücreli akciğer kanserli vakaların her periyotta çok yüksek PKT düzeylerine sahip olduğu için değerlendirmeleri etkilediği tespit edilmiştir. Bu nedenle serum PKT düzeyleri nöroendokrin hücre kökenli maligniteler dışında ve özellikle hematolojik maligniteli nötropenik kanser hastalarında daha spesifik bir sistemik enfeksiyon belirleyicisi olabilir. Bu grup hastalar dışarıda bırakılırsa serum PKT düzeyleri CRP'e göre altta yatan kanserden daha az etkilenmektedir. Bizim sonuçlarımıza göre 0.5 ng/ml üzerindeki değerler altta yatan kanserden bağımsızdır ve 1,5-2 ng/ml üzerindeki değerler bakteriyemi ve ciddi komplikasyonlar için uyarıcı olabilir. Bakteriyemiyle serum PKT artışı arasındaki bu sıkı birliktelik belki diğer laboratuvar ve klinik parametrelerle bir araya getirilerek değerlendirilirse ve hastalar daha iyi kategorize edilebilirlerse, PKT klinik uygulamalarda daha güvenilir ve etkin bir parametre olarak kullanılabilir. Diğer taraftan afebril nötropeni periyodunda bazal değerine göre yükselmeye devam eden CRP düzeyleri (özellikle 20-50 mg/L arasındaki değerler) yükselecek ateşin erken habercisi olabilir ve bu hastaların daha yakın takibi uygun olabilir.

SUMMARY

In febrile neutropenic patients, more reliable diagnostic methods are needed to define the risk groups and to support the early diagnosis of serious infections. The late diagnosis of the infections in high morbidity and mortality and the necessity of empirical treatment are the significant drawbacks in febrile neutropenia. A strong parameter at the start of the fever may change the form and dosage of antimicrobial treatment. Procalcitonin (PCT) and CRP was evaluated in patients with various malignancies who did not receive prior treatment in four different clinical periods; prior the chemotherapy, afebrile neutropenic period after chemotherapy, febrile neutropenic period and afebrile recovery period. PCT levels were found to be 85.26 ng/ml in patients with bacteremia, 38.69 ng/ml in patients with localised infections and 2.89 ng/ml in patients without microbiologically documented infections however in the presence of strong evidence for clinical and radiological findings. In the data analysis, very high PCT levels in small cell lung cancer patients were detected to affect the results with statistical significance. Therefore PCT may be a marker of systemic infection in cancer patients especially in hematological malignancies but not in the group of neuroendocrine tumors. Excluding the group of small cell lung cancer patients, serum PCT levels were found to be less affected than CRP as the underlying cancer was concerned. Our results revealed that a PCT level above 0.5 ng/ml was independent from the underlying cancer and levels above 1.5-2 ng/ml were warning signs of bacteremia and serious complications. PCT will be a more reliable and efficient marker in case of evaluation together with other clinical and radiological findings in some categorized patients. The elevated PCT levels with laboratory and clinical parameters in bacteremia. On the other hand, elevation of CRP levels in the afebrile neutropenic period compared to basal levels will be an early sign of fever and those patients should be followed-up closely.

KAYNAKLAR

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328-40
2. Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:937-960.
3. Chanock SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10(4):777-96
4. Bodey GP, Rodriguez V, Chang HY. Fever and infection in leukemic patients: a study of 494 consecutive patients. *Cancer* 1978;41:1610-22.
5. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *New Engl J Med* 1993;328:1323-32.
6. Klastersky J. Fever and neutropenia during intensive chemotherapy. *Ann Oncol* 1993;4(7):603-6
7. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG, Levine AS, Deisseroth AB, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979;67:194-200.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, Pizzo PA, Schimpff SC, Shenep JL, Wade JC, et al. From the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990;161(3):381-96
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997;25(3):551-73.
10. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002 15;34(6):730-51.
11. Klastersky J. Empirical treatment of sepsis in neutropenic patients. *Hosp Med* 2001;62(2):101-3

12. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, Loewy J, Escalante C, Manzullo E, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3640-6.
13. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994;12(1):107-14.
14. Malik IA, Khan WA, Aziz Z, Karim M. Self-administered antibiotic therapy for chemotherapy-induced, low-risk febrile neutropenia in patients with nonhematologic neoplasms. *Clin Infect Dis* 1994;19:522-7.
15. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-31
16. Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A, Tkaczewski I, Buchanan GR. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Ped* 1996;128:847-849.
17. Talcott JA. Out-patient management of febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(2):169-71
18. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-8
19. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
20. Nucci M, Spector N, Bueno AP, Solza C, Perecmanis T, Bacha PC, et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997;24:575-9.
21. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. 'Low-risk' prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;18:1012-9.
22. Rolston KV. Prediction of neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(2):113-5
23. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(2):107-11
24. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for supportive care in cancer risk index: a

multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.

25. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies. *Br J Haematol* 1997;99:580-8.

26. Koll BS, Brown AE. The changing epidemiology of infections at cancer hospitals. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2):322-8.

27. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl D):7-11.

28. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-59.

29. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994;97:256-64.

30. Oppenheim BA, Hartley JW, Lee W, Burnie JP. Outbreak of coagulase negative staphylococcus highly resistant to ciprofloxacin in a leukaemia unit. *Br Med J* 1989;299:294-.

31. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *New Engl J Med* 1999;341:312-8.

32. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *New Engl J Med* 1999;341:305-11.

33. Klastersky J. Treatment of neutropenic infection: trends towards monotherapy? *Support Care Cancer* 1997;5(5):365-70.

34. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, Browne M, Commers J, Cotton D, Gress J, Longo D, Marshall D, McKnight J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986 Aug 28;315(9):552-8.63.

35. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*. 2002 Sep;323(1-2):17-29

36. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-493
37. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341(8844):515-8.
38. Birnbaum RS, Mahoney WC, Burns DM, O'Neil JA, Miller RE, Roos BA. Identification of procalcitonin in a rat medullary thyroid carcinoma cell line. *J Biol Chem* 1984;259(5):2870-4.
39. Cate CC, Pettengill OS, Sorenson GD. Biosynthesis of procalcitonin in small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 1986;46(2):812-8.
40. Oberhoffer M, Vogelsang H, Jager L, Reinhart K. Katalcalcin and calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. *J Crit Care*. 1999;14(1):29-33.
41. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection*. 1999;27(1):34-5.
42. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, Limburg PC, ten Duis HJ, Moshage H, Hoekstra HJ, Bijzet J, Zwaveling JH. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med*. 2000;28(2):458-61.
43. Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 1998;26(6):1001-6.
44. Bohuon C, Petitjean S, Assicot M. Blood procalcitonin is a new biological marker of the human septic response . New data on specificity. *Clin Intes Care suppl*. 2 1994;5:88
45. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. 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(4):1093-102
46. Penel N, Fournier C, Degardin M, Kouto H, N'Guyen M. Fever and solid tumor: diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein. *Rev Med Interne* 2001;22(8):706-14.
47. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 1996;24(6):434-6.

48. Baumann H, Gauldie J. Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol Biol Med* 1990;7:147-159.
49. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513-520.
50. Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Internal Med* 1992;37:313-336.74.
51. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982;389:39-48.
52. Gozzard DI, French EA, Blecher TE, Powell RJ. C-reactive protein levels in neutropenic patients with pyrexia. *Clin Lab Haematol* 1985;7:307-316
53. Hansson LO, Lindquist L. C-reactive protein:its role in the diagnosis and follow-up of infectious diseases. *Curr Opin Infect Dis* 1997;10:196-201.
54. Weinstein PS, Skinner M, Sipe JD, Lokich JJ, Zamcheck N, Cohen AS. Acute-phase proteins or tumour markers: the role of SAA, SAP, CRP and CEA as indicators of metastasis in a broad spectrum of neoplastic diseases. *Scand J Immunol* 1984;19:193-198.
55. Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden OJ, Carter DC. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1995;75:2077-2082
56. Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC, Richard B, Klein B, Rossi JF, Commes T. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leukemia Lymphoma* 1998;31:351-357.
57. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998;176:335-338.
58. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 1999;35:106-110.
59. Fujikawa K, Matsui Y, Oka H, Fukuzawa S, Takeuchi H. Serum C-reactive protein level and the impact of cytoreductive surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urology* 1999;162:1934-1937.
60. Kodama J, Miyagi Y, Seki N, Tokumo K, Yoshinouchi M, Kobashi Y, Okuda H, Kudo T. Serum C-reactive protein as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gyn* 1999;82:107-110.

61. Heys SD, Ogston KN, Simpson WG, Walker LG, Hutcheon AW, Sarkar TK, Eremin O. Acute phase proteins in patients with large and locally advanced breast cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy: response and survival. *Int J Oncol* 1998;13:589-594.
62. Iwagaki H, Hizuta A, Tanaka N, Orita K. Plasma neopterin/C-reactive protein ratio as an adjunct to the assessment of infection and cancer cachexia. *Immunol Invest* 1995;24:479-487.
63. Milroy R, Shapiro D, Shenkin A, Banham SW. Acute phase reaction during chemotherapy in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1989;59:933-935.
64. Peltola H, Saarinen UM, Siimes MA. C-reactive protein in rapid diagnosis and follow-up of bacterial septicemia in children with leukemia. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:370-373.
65. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1995;21:114-121.
66. Rose PE, Johnsdon SA, Meakin M, Mackie PH, Stuart J. Serial study of C-reactive protein during infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1981;34:263-266.
67. Mackie PH, Crockson RA, Stuart J. C-reactive protein for rapid diagnosis of infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1979;32:1253-1256.
68. Santolaya ME, Cofre J, Beresi V. C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994;18:589-595.
69. Rintala E, Irjala K, Nikoskelainen J. Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol* 1992;11:973-978.
70. Katz JA, Mustafa MM, Bash RO, Cash JV, Buchanan GR. Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis* 1992;11:708-712.
71. Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, Chanock S, Kuhl J. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;29:414-419.
72. Engel A, Mack E, Kern P, Kern WV. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998;26:213-221.

73. Riikonen P, Jalanko H, Hovi L, Saarinen UM. Fever and neutropenia in children with cancer: diagnostic parameters at presentation. *Acta Paediatr* 1993;82:271-275.
74. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;128(4):570-3.
75. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25(4):607-13.
76. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:524-527.
77. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, Pacifico L. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003;49(1):60-8.
78. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999;27(9):1814-8.
79. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau G, Vadas L, Pugin J. Diagnostic value of procalcitonin, IL-6, and IL-8 in critically ill patients admitted suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
80. Carlet J. Rapid diagnostic methods in the detection of sepsis. *Infect Dis Clin North Am.* 1999;13(2):483-94
81. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28(4):977-83.
82. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med.* 1999 Oct;27(10):2172-6.
83. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(3):363-8.

84. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates. *Clin Infect Dis*. 1998;27(6):1559-61.
85. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998;26(3):664-72.
86. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Jul;20(1):1-9.
87. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C-reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21.
88. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999 Mar;27(3):498-504.
89. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:283-85.
90. Vincent JL. Procalcitonin: The marker of sepsis? *Crit Care Med* 2000;28:1226-28.
91. Brunkhorst FM, Wegschneider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2000;26:141-152.
92. Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjala H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2000;36(7):889-94.
93. Bernard L, Ferriere F, Casassus P, Malas F, Leveque S, Guillevin L, Lortholary O. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):914-5.
94. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999;31(2):185-9.
95. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001;32(12):1718-25.

- 96.** de Bont ES, Vellenga E, Swaanenburg J, Kamps W. Procalcitonin: a diagnostic marker of bacterial infection in neutropenic cancer patients with fever? **I**nfection. 2000;28(6):398-400.
- 97.** Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. **P**hysiol Res. 2000;49 Suppl 1:57-61.
- 98.** Heney D, Lewis IJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whicher JT. Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. **J** Infect Dis 1992;165:886-90.