

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KANSER HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANLARININ VE CRP DEĞERLERİNİN ENFEKSİYON İLE
İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Ali TÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hande AYDEMİR

ZONGULDAK

2019

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KANSER HASTALARINDA NÖTROFİL/LENFOSİT
ORANLARININ VE CRP DEĞERLERİNİN ENFEKSİYON İLE
İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Ali TÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hande AYDEMİR

ZONGULDAK

2019

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başığı : Kanser Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Oranlarının ve CRP Değerlerinin Enfeksiyon İle İlişkinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Mehmet Ali TÜZ

Tez Savunma Tarihi : 07/01/2020

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Hande AYDEMİR

Prof.Dr. Güven ÇELEBİ
Jüri Başkanı



Doç.Dr. Hande AYDEMİR
Üye



Dr.Öğr.Üyesi Nevin İNCE
Üye



UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Güven ÇELEBİ'ye, asistanlık sürecimin her döneminde olduğu gibi tez hazırlama sürecinde de destek, yönlendirme ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Hande AYDEMİR'e, bilgi ve tecrübelerini paylaşarak anlayış ve sabırla eğitimime destek olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nihal PİŞKİN ve Dr. Öğretim Üyesi Emre HORUZ'a, rotasyon yaptığım bölümlerdeki değerli hocalarıma, tezimin hazırlanması sırasındaki destekleri için Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Dr. Öğretim Üyesi Çağatay BÜYÜKUYSAL'a ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hüseyin ENGİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım ve şu an uzman olan arkadaşlarım Uzm. Dr. Rağıp SARIİSMAİLOĞLU ve Uzm. Dr. Oytun AYDOĞAN'a, ortak dertleri ve sevinçleri paylaştığım asistan arkadaşlarım Dr. Meral ÇEKER ve Dr. Hilal İŞCİ'ye, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çalışan diğer asistan arkadaşlarıma, işini özveriyle yapan birlikte çalışmaktan onur duyduğum servis hemşireleri, servis personeli ve adını, ünvanını tek tek sayamayacağım tüm hastane hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, varlıklarıyla güç kazandığım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli annem Hatice TÜZ, babam Muhammer TÜZ ve kardeşim Mühide TÜZ'e,

Tanıdığım günden bu yana hayatıma anlam ve mutluluk katan, her zaman olduğu gibi tez çalışmam sırasında da beni destekleyen, sevgi ve güç veren, hayatıma olduğu gibi uzmanlık eğitimime de yol arkadaşlığı eden Dr. Hande İdil TÜZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Zonguldak, 2019

Dr. Mehmet Ali TÜZ

ÖZET

Tüz Ali Mehmet, Kanser Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Oranlarının ve CRP Değerlerinin Enfeksiyon ile İlişkinin Retrospektif Değerlendirilmesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tezi, Zonguldak 2019.

Giriş ve Amaç: C-reaktif protein (CRP), inflamasyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi hızla artan bir akut faz reaktandır. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) da sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılmaktadır. Güncel çalışmalarda CRP ve NLO düzeyinin hem enfeksiyon tanısında hem kanser takibinde prognozu belirlemede önemli olduğu belirtilmesine rağmen solid tümörlü hastalarda cut-off seviyeleri ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada yatırılarak tedavi alan erişkin solid organ kanserli hastalarda enfeksiyonla CRP cut-off seviyeleri ve NLO ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2013- 2018 yılları arasında ZBEÜ Onkoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Servislerinde yatan enfeksiyona ait klinik bulgu ile birlikte radyolojik ve/veya mikrobiyolojik kanıtı olan solid maligniteli 240 hasta Grup 1, enfeksiyöz bulgu saptanmayan 240 hasta ise Grup 2 olarak çalışmaya retrospektif dahil edildi. Her iki grup da metastatik kanser hastaları ve metastazı olmayanlar olarak alt gruplara ayrıldı.

Bulgular: Grup 1'de başvuru ve 24. saat ortanca CRP değerleri (sırasıyla 170,0 mg/ L ve 157,5 mg/L), grup 2'den (sırasıyla 51,0 mg/L ve 47,5 mg/L) istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Başvuruda CRP en iyi cut-off değeri %72,08 duyarlılık, %75,42 özgüllük ile 108 mg/L ($p<0,001$), 24. saat CRP için 88 mg/L saptandı ($p<0,001$). NLO ortanca değerlerinin grup 1'de, grup 2'den istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$ ve $p<0,001$). Başvuruda en iyi NLO cut-off değeri 7,823 ($p <0.001$), 24. saat en iyi cut-off değeri ile 8,4 olarak saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: Her iki test de solid organ kanseri tanılı hastalarda enfeksiyonu belirlemede kullanılmakla beraber cut-off değerlerinin yüksek olduğunun bilinmesi önemlidir. Enfeksiyona ait klinik bulguları olmayan solid organ kanserli hastalarda sadece CRP veya NLO yüksekliği nedeniyle gereksiz antibiyoterapi planı yapılmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: *C-reaktif protein, Nötrofil/lenfosit oranı, Kanser, Enfeksiyon, Prognoz*

ABSTRACT

Tüz Mehmet Ali, In Cancer Patients Retrospective Assessment of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and CRP Value Correlation with Infections, Zonguldak Bülent Ecevit University Application and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department Thesis, Zonguldak 2019

Introduction and purpose: C-reactive protein (CRP) is an acute phase reactant with rapidly increasing serum levels in many conditions such as inflammation, malignancy and autoimmune diseases. Neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) is also used as an indicator of systemic inflammation. Recent studies have pointed out that CRP and NLR levels are important in determining the prognosis for cancer and diagnosis of infection but there are few studies on cut-off levels in patients with solid tumors. In this study, the relationship between CRP cut-off levels with infection and NLR with infection has investigated in adult solid organ cancer patients receiving inpatient treatment.

Materials and Methods: Patients with solid cancer hospitalized in ZBEU Oncology and Infectious Diseases between 2013-2018 were included to study retrospectively. Patients separated into 2 groups; 240 patients with clinical and radiological or microbiological evidence of infection as group 1, 240 patients with no signs of infection as group 2. Both groups were subdivided into patients with metastatic cancer and non-metastatic cancer.

Results: The mean CRP at admission and 24th hour in the group 1 (170,0 mg/ L and 157,5 mg/L, respectively) were found to be statistically higher than group 2 (51,0 mg/L and 47,5 mg/L, respectively), ($p < 0,001$ and $p < 0,001$). The best cut-off value of CRP at admission was found 108 mg/L with %72,08 sensitivity, %75,42, specificity ($p < 0,001$) and 24th hour CRP was found 88 mg/L ($p < 0,001$). Mean values of NLR on admission and 24th hour were significantly higher in group 1 than group 2 ($p < 0,001$ and $p < 0,001$). The best NLR cut-off value was found to be 7,823 at admission ($p < 0,001$) and 8.4 at 24th hours ($p < 0,001$).

Conclusion: Although both tests are used to detect infection in patients with solid cancer, it is important to know that the cut-off values are high. In patients with solid cancer who do not have clinical signs of infection, unnecessary antibiotherapy should not be performed because of high CRP or NLR.

Key words: *C-reactive protein, Neutrophil/lymphocyte ratio, Cancer, Infection, Prognosis*

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Kanser, İmmüsupresyon ve Mikrobiyota	1
2.2. Malignite ve Enfeksiyon	9
2.2.1. Nötropenik Ateş	10
2.3. Ateş	14
2.4. Akut Faz Yanıtı ve Enfeksiyon Belirteçleri	15
2.4.1. CRP	16
2.4.2. Malignite ve CRP İlişkisi	17
2.4.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Hastalar	20
3.1.1. Kontrol grubu	20
3.2. Hastaların Gruplandırılması	21
3.3. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme	21
3.4. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	56
Ek 1: Etik Kurul Onayı	56

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge/ Kısaltmalar	Açıklamalar
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AUC	Area Under The Curve – Eğri Altında Kalan Alan
CISNE	The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia
CRP	C- Reaktif Protein
ECOG	The Eastern Cooperative Oncology Group
GSBL	Genişlemis Spektrumlu Beta Laktamaz
IL	İnterlökin
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPC	Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MPV	Mean Platelet Volume
MRSA	Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus
MSSA	Methicillin-Sensitive Staphylococcus Aureus
NLO	Nötrofil/ Lenfosit Oranı
NPD	Negatif Prediktif Değer
ROC	Receiver Operating Characteristic
PPD	Pozitif Prediktif Değer
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
VRE	Vancomycin Resistant Enterococci

TABLolar DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No:
1	Kanser hastalarında enfeksiyona neden olan durumlar ve etkenler	2
2	MASCC (Multinational Association for Supportive Care of Cancer) Skorlama Sistemi	12
3	The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) kriterleri	12
4	Enfeksiyonlu hastalarla kontrol grubunun genel özelliklerinin karşılaştırılması	24
5	Çalışma grupları ve malignite türleri	25
6	Çalışma gruplarının genel özellikleri	26
7	Enfeksiyon ve kontrol gruplarında CRP ve NLO' nun değerlendirilmesi	27
8	Çalışma gruplarına göre CRP ve NLO değerlendirilmesi	28
9	Nötropenik hastalar dışlandığında NLO' nun değerlendirilmesi	28
10	Enfeksiyonu belirlemede CRP ve NLO en iyi cut-off değerleri	29
11	Enfeksiyonlu hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi	33
12	Ölümlle sonuçlanan ve taburcu olan hastalarda CRP ve NLO değerlerinin karşılaştırılması	34

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No:
1	Tüm hastalarda yatış CRP-Enfeksiyon ilişkisini gösteren ROC eğrisi	30
2	Metastatik malignite tanılı hastalarda yatış CRP-Enfeksiyon ilişkisini gösteren ROC eğrisi.	30
3	Nötropenik olmayan hastalarda yatış NLO-Enfeksiyon ilişkisini gösteren ROC eğrisi.	31

1. GİRİŞ

C-reaktif protein (CRP), vücutta karaciğerde tümör nekrozis faktör-alfa (TNF) ve interlökin 6 (IL 6)'nın kontrolü altında sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. CRP'nin enfeksiyöz durumlar, inflamasyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durumda serum seviyesi yükselebilmektedir (1, 2). CRP'nin plazma seviyeleri, akut inflamatuvar bir uyarı sonrası 24-48 saat içinde 1000 kat veya daha yüksek seviyelere ulaşacak şekilde hızla artar (3, 4).

Yapılan çeşitli çalışmalarda CRP değeri normal sınırların üzerinde seyreden kanser hastalarında mortalite oranının, tümör yaygınlığı ve evresinin arttığı, relaps oranının daha yüksek olduğu ve kemoterapiye yanıtın daha kötü olduğu ve CRP değeri arttıkça bu prognozla ilişkili bulguların daha kötü seyrettiği gösterilmiştir (5-8).

Son yıllarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) da sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. NLO'nun toplum kökenli pnömonide, iskemik kalp hastalığında ve kanserde mortalite, tedaviye yanıt ve komplikasyon gelişimi gibi prognostik bulguları belirlemede yol gösterdiğine dair çalışma sonuçları mevcuttur (9-13).

İnflamasyonda ve enfeksiyöz patolojilerde CRP'nin yükseldiğine dair çok sayıda çalışma olmasına rağmen maligniteli hastalarda CRP eşik seviyesinin (cut-off) ne olması gerektiği konusunda sınırlı sayıda çalışma vardır (14, 15). Malignite hastalarında yüksek CRP seviyelerinin altta yatan maligniteye mi yoksa eşlik eden enfeksiyona mı bağlı olduğunun tam olarak anlaşılması için kanser hastalarında CRP cut-off seviyelerinin bilinmesi gerekmektedir. CRP düzeyinin hem malignite hem de enfeksiyöz sebeplere bağlı olarak yüksek seyredebildiği, bu nedenle hem enfeksiyon tanısında hem de kanser takibinde prognozu belirlemede önemli olduğu belirtilmesine rağmen kanserli hastalarda enfeksiyonla CRP arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar genelde nötropenik ateş tanılı ya da hematolojik maligniteli hastalarda yapılmış çalışmalardır. Nötropenik olmayan solid tümörlü hastalarda enfeksiyonu belirlemede başlangıç cut-off seviyeleri ile ilgili çalışma sayısı çok azdır (1, 16).

Benzer şekilde NLO hem altta yatan hastalığa bağlı olarak hem de enfeksiyöz sebeplerle yüksek saptanabilir. NLO'nun kanserli hastalarda gelişen enfeksiyonlardaki tanısal değerini gösteren yeterli sayıda çalışma yoktur. Ayrıca NLO ve CRP'nin kanser

prognozu ile ilişkisini araştıran çoğu çalışmada enfeksiyöz sebeplerin karıştırıcı etkisi yeterince göz önünde bulundurulmamıştır (1, 5, 9).

Bu çalışmada, hastanemiz Onkoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları servislerinde Ekim 2013 – Kasım 2018 tarihleri arasında yatarak tedavi alan erişkin solid organ kanseri tanısı olan hastalarda gelişen enfeksiyonlarda CRP cut-off seviyelerinin ve enfeksiyonla NLO ilişkisinin araştırılması hedeflendi. Ayrıca bu parametrelerin metastazı olan kanser hastalarıyla metastazı olmayan kanser hastaları arasında da karışlaştırılması planlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser, İmmüsupresyon ve Mikrobiyota

Başta sitotoksik kemoterapi ajanları olmak üzere, kanser hastalarının tedavisinde kullanılan ajanlar, kemik iliğinde baskılanma ile birlikte sıklıkla hücrel ve humoral immün yanıtta bozulmaya neden olur (17). Enfeksiyonların bağışıklığı baskılanmış hastaların morbidite ve mortalitesinin başlıca nedeni olduğu bilinmektedir. Enfeksiyon tanısında başta hastaların komorbid hastalıkları ve tedavileri olmak üzere olası tüm risk faktörlerinin iyi değerlendirilmesi gerekir. Çünkü kanser hastalarında enfeksiyona duyarlılık artmasına rağmen zamanında tanı koymak zordur (18).

Kanser hastalarının immün sisteminde belirli bir yolda bozulmanın olması mikroorganizmaların belirli bir konak savunma mekanizması tarafından ortadan kaldırılmasını engelleyerek mikroorganizmalara karşı duyarlılığı artırır (Tablo 1). İmmün sistemin bir bölümündeki bozukluk ya da eksiklik çoğu zaman immün sistemin diğer bileşenlerini de etkiler. Ayrıca tedavi amaçlı yapılan müdahaleler ve alta yatan hastalıklar da birden fazla immün sistem bileşenini etkiler. Kansere yönelik agresif tedaviler, konakçı savunma mekanizmalarını bozar (18). Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ve radyoterapi immüsupresyona neden olan esas faktörlerdir (17). Bakterilerin opsonizasyonunda ve fagositozunda yetersizlik humoral bağışıklıkta bozulmaya neden olur. Ayrıca kemoterapötik ilaçlar nötropeniye ve bozulmuş hücrel immüniteye de neden olurlar (19).

Malign hastalıkların tedavisinde kullanılan hemen hemen tüm sitotoksik ilaçların normal hematopoetik progenitör hücrelerin proliferasyonu bozan etkisi vardır. Bu nedenle kemik iliği rezervinin tükenmesinden sonra granülositopeni meydana gelir (20). Benzer şekilde, terapötik radyasyon, doz oranına, verilen toplam doza ve vücudun ışınlanmış bölgesine bağlı olarak granülositopeniye neden olabilir (21). Böylece nötropeni, malignite tedavisinin kaçınılmaz bir sonucudur ve granülositopeni enfeksiyon için en önemli risk faktörüdür. Ateş neredeyse tüm derin granülositopeni vakalarında gelişir, kanser hastalarında ateşli atakların sadece beşte biri granülosit sayısı normal olduğunda ortaya çıkar (18, 19). Ayrıca, granülositopeni sırasında enfeksiyon ve enfeksiyonla ilişkili ölüm riski zamanla orantılı olarak artar (22).

Tablo 1: Kanser hastalarında enfeksiyona neden olan durumlar ve etkenler (18)

İmmüsupresyon Nedeni	Patojen
Granülositopeni	<i>Staphylococcus aureus</i> Koagülaz-negatif stafilocoklar (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i>) Viridans grubu streptokoklar (<i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i>) <i>Granulicatella</i> ve <i>Abiotrophia</i> spp. Enterokoklar (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>) <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> spp. ve <i>Citrobacter</i> spp..
Deri ve santral venöz kateter ilişkili	Koagülaz-negatif stafilocoklar (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i>) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp. Corynebacteria <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i>) <i>Rhizopus</i> spp.
Oral mukozit	Viridans grubu streptokoklar (<i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i>) <i>Abiotrophia</i> ve <i>Granulicatella</i> spp. <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Rothia mucilaginosa</i> <i>Candida</i> spp. (<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i>) Herpes virüsü
GİS mukoza hasarı	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Koagülaz-negatif stafilocoklar Enterokok (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>) <i>Candida</i> spp. Viridans grubu streptokoklar (<i>S. oralis</i> / <i>mitis</i>)
Nötropenik enterokolit	<i>Clostridium</i> spp. (<i>C. septicum</i> , <i>C. tertium</i>) <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Bozulmuş hücresel bağıışıklık	Herpes virüsü Sitomegalovirüs Solunum virüsleri <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Atipik mikobakteriler <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Aspergillus</i> spp. <i>Cryptococcus</i> spp. <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides</i> spp. <i>Penicillium marneffeii</i> <i>Toxoplasma gondii</i> İnsan papilloma virüsü Polyoma virüsü (BK, JC ve diğeri)
Bozulmuş humoral bağıışıklık	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Norovirüs Hepatit B virüsü Polyoma virüsü (JC) Hepatit B virüsü <i>Campylobacter / Helicobacter</i>
Splenektomi	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
Demir şelasyon tedavisi/deferoksamin	<i>Rhizopus</i> spp.

Antineoplastik ilaçlar ve radyoterapi granüositlerin işlevlerini de etkiler. Kemotaksin ve fagositozun azalmasına ve dolasıyla kusurlu hücre içi öldürmeye neden olurlar (23).

Tedavide sıklıkla kullanılan glukokortikosteroidler granüositopoezi artırır, ancak nötrofilik granüositler üzerindeki bu olumlu gibi görülen etki aslında pek çok dezavantaja neden olur (24). Bu ilaçlar, nötrofillerin adherens kapasitelerini ve kemotaktik aktivitelerini azaltarak iltihap bölgesine nötrofil göçünü bozarlar. Ayrıca fagositozu ve hücre içi mikroorganizma öldürme fonksiyonlarını da

olumsuz etkilerler (25, 26). Nötrofil eksikliği ve nötrofillerde fonksiyon kaybı, fırsatçı mikroorganizmalarla oluşan lokal enfeksiyonlara ve etkili şekilde tedavi edilmezse sepsis ve ölümlerle sonuçlanan süreçlere neden olur (25).

Uzun süreli sitotoksik tedavi, radyoterapi, kortikosteroidler ve azatiyoprin, siklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus gibi immünoşüpresif ilaçlar hücrel bağışıklığı baskılamaktadır. Alemtuzumab gibi bazı monoklonal antikorlar, antineoplastik ve immünoşüpresif ajan olarak kullanılırlar ve hücrel bağışıklık üzerinde derin ve uzun süreli etkiler gösterebilirler (18, 27). Hücrel bağışıklığa baskılanmış hümmoral bağışıklık da eşlik ettiğinde salınan mediyatörler, enfeksiyonun önlenmesi yerine multiorgan yetmezliği ile sonuçlanabilecek sepsis kaskadı oluşturmaya devam ederler (28).

Kronik lenfositik lösemi ve multipl miyelom gibi lenfoproliferatif hastalıklarda immünoşüpresif hümmoglobulinlerin üretimi azalır. Bununla birlikte, yoğun radyoterapi ve kemoterapi sadece nötropeniye değil aynı zamanda hipogamaglobülinemiye de yol açar. İleri evre kanserlerde artan antikor katabolizması, dolaşımdaki immünoşüpresif hümmoglobulin seviyelerinin oldukça azalmasına neden olur (27). Özellikle rituksimab gibi monoklonal antikorlar B-lenfositleri tüketerek derin ve uzun süreli hipogamaglobülinemiye zemin hazırlar (29). Eradikasyonu için C3, C5 opsonizasyonu gereken *Streptococcus pneumoniae* ve diğer kapsüllü bakteriler de bu ortamda sepsise neden olabilir (Tablo 1) (30). Sitokinler ve kemokinler, immün yanıtın düzenlenmesinde doğal ve kazanılmış immün sistem ile diğer hücreler arasındaki iletişim için önemlidir. Bu nedenle kanser tedavisinde kullanılan infliksimab gibi antisitokin antikorları enfeksiyon riskinin artmasına neden olur (27).

Trombositopeni, yoğun kemoterapi ve radyoterapinin sonucu sıklıkla görülür. Kanser hastalarında trombosit sayısı normal sınırlarda olsa bile trombosit fonksiyonları azalır. Hastalıkla ilişkili olan veya kanser tedavilerinin neden olduğu trombositopeni hem enfeksiyona duyarlılığın artmasında hem de hasarlı dokuları onarma kapasitesinin azalmasında rol oynar (31). Trombositopeninin ayrıca bakteriyemi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (32).

Sağlıklı bir cilt, mikroorganizmaların saldırılarını engelleyen etkili bir bariyer sağlar. Deskuamasyonla geçici organizmaların kolonizasyonunu, kuru ve asidik bir ortam oluşturması nedeniyle Gram-negatif basillerin kolonizasyonunu engeller (33).

İnsan teri, IgA içermesi nedeniyle yüksek ozmotik bir basınç oluşturur. Cilt florasında bulunan stafilocoklar, *Corynebacterium spp.* ve lipofilik bir maya olan *Malassezia furfur* bu koşullara dayanabilir ve patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu engellerler (34, 35). Diğer yandan bu mikroorganizmalar, yağ asitlerini serbest bırakarak oluşturdukları hidrofobik ortamla pH'ın korunmasına yardımcı olarak cildin mikroekolojisini desteklerler. Bu kommensal bakterilerin çoğu, diğer mikroorganizmaları inhibe eden bakteriyosinleri de salgılar (34).

Ter içinde salgılanan antibiyotikler kommensal mikrobiyota içindeki dengeyi bozar ve eksojen gram negatif basillerin kolonizasyonu kolaylaştırır. Seftazidim, seftriakson, sefuroksim gibi β -Laktam antibiyotikler ve siprofloksasin terle atılır ve dirençli stafilocokların seçilimine neden olurlar (36, 37). Kemoterapi ve radyoterapi saç dökülmesine, sağlıklı ciltte kuruluğa ve ter üretiminin bozulmasına neden olabilir (38). Bu bariyerlerin bozulması *Acinetobacter baumannii* ve enterik bakteriler gibi gram negatif basiller ve *Staphylococcus aureus* ile kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır (18).

Enjeksiyon yerleri ve kateterler, mikroorganizmalar için cilt altı ve kan dolaşımına ulaşım yoludur, cilt ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olabilirler. Kateterler venöz erişim için kolaylık sağlamakla birlikte lümenleri dirençli koagülaz-negatif stafilocoklar sık sık kolonize olur. Bu nedenle kateterler koagülaz-negatif stafilocok etkenli bakteriyemi için risk oluştururlar. Port kullanılması ve kateterin lokalizasyonu enfeksiyon sıklığında etkilidir (39). Çıkış yeri enfeksiyonları, intralüminal kontaminasyondan çok daha az görülür, çoğu nispeten düşük virülansa sahip bakterilerle gelişir. *Bacillus spp.*, *Candida spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda cihaz çıkarılmadan tedavi çok zordur (40).

Anaerobik bakteriler, ağız boşluğunun ve kalın bağırsak florasının yerleşik mikrobiyotası içinde baskındırlar ve 'kolonizasyon direnci' olarak bilinen dışardan gelen mikroorganizmaların gelişmesine engel olarak kommensal mikrobiyotanın korunmasında önemli bir rol oynarlar (41). Bu bakteriler, aynı zamanda bağışıklık yanıtının şekillendirilmesinde ve korunmasında etkilidirler (41, 42).

Pek çok antibiyotik, kommensal mikrobiyota üzerinde olumsuz etkiye bulunur. Oral kommensal flora elemanları duyarlı oldukları antimikrobiyal ajanlar tarafından seçilirler ve mikrobiyotanın yapısı bozulur. Özellikle penisilinler, rifampin,

klindamisin, makrolidler, basitrasin ve vankomisin, bifidobakteriler gibi gram-pozitif, laktik asit üreten basilleri inhibe ettiği için kolonizasyon direncini önemli ölçüde bozar (41). Trimetoprim-sülfametoksazol ve kinolonların ise flora üzerinde olumsuz etkilerinin daha az olduğu kabul edilmekte ve bu antibiyotikler profilakside önerilmekteler (43). Klindamisin, penisilinler, kinolonlar ve sefalosporinler ile daha sık olmak üzere çoğu antibiyotik kullanımı *Clostridium difficile* etkenli diyare için risk oluşturduğu bildirilmiştir (44). Geniş spektrumlu etkinliğe sahip olan tigesiklin gibi antibiyotikler ise *Candida* kolonizasyonunu artıracak kadar bağırsak florasında değişikliğe neden olabilirler (45, 46). Plak ve dişeti iltihabını azaltmak için kullanılan klorheksidin gargaraları da mikroflorayı etkiler (47).

Normal kommensal mikrobiyota, epitel yüzeylerine bağlanır. Kommensal mikrobiyotanın zarar görmesi, diğer mikroorganizmalara tutunabilecekleri daha fazla hücre yüzeyi ve daha zengin besin ortamı sağlar. Böylece *Klebsiella pneumoniae* ve *P. aeruginosa* gibi nozokomiyal bakteriler ve mayaların çoğalması ve kolonizasyonu kolaylaşır. Normal mikrobiyal dengenin bozulmasıyla *Enterococcus faecium* ve *Clostridium septicum* gibi nadir etkenlerin de neden olduğu enfeksiyonların sıklığı artar (18, 48).

Histamin-2 reseptör (H2) antagonistleri ve proton pompası inhibitörlerini kullanımı ile mide asiditesi bozular. Dolayısıyla profilaksi için kullanılan antimikrobiyal ajanlara dirençli oral kommensal mikrobiyota elemanlarının mide ve bağırsak ortamına ulaşması ve kolonize olması kolaylaşır. Hastalar, şiddetli mukozitin bir sonucu olarak çok miktarda sekresyon yuttuğunda, oral kommensal mikrobiyota bağırsaklara geçebilir. Kansere hastalarında kemoterapi ve radyoterapi tükürük bezlerine zarar vererek hiposalivasyona neden olur ve flora yapısında bozulmaya katkıda bulunur. Aynı zamanda bağırsak mukoza hasarına neden olduklarından bağırsak geçirgenliği de artar. Bu değişiklikler sonucu başta *Streptococcus viridans* ve *Staphylococcus epidermidis* olmak üzere çeşitli koagülaz-negatif stafilokoklar, endojen oral mikrobiyota içinde ve nötropenik hastaların çoğunda gastrointestinal kanalda yer alırlar. Koagülaz-negatif stafilokok bakteriyemisi ağız mukozası, bağırsak mukozası veya kateter kaynaklı gelişebilir (49, 50).

Kemoterapi ve radyoterapi ile tetiklenen mukozal bariyerde bozulma mikroorganizmalara karşı konak savunmasında oluşan en önemli ve en erken hasardır. Sitotoksik tedavinin ağız ve gastrointestinal sisteminin epitel hücreleri gibi yüksek mitotik indeksi olan hücreler üzerindeki doğrudan etkisi ve lokal inflamatuvar reaksiyonlar mukozit gelişimini kolaylaştırır (51, 52).

Lenfositlerin ve makrofajların bulunduğu gastrointestinal ilişkili lenfoid dokular ile birlikte bağırsak epitel hücreleri doğal ve adaptif immün yanıtta katılır. Mukozal bariyer yaralanmasında, doğuştan gelen bağışıklık yanıtı zarar görür ve normalde faydalı olan konak mikroorganizma etkileşimleri zararlı inflamatuvar yanıt ve mukozal hasarın devam etmesi neden olur (53).

Oral mukozit, disfaji, ödem, eritem, ülserasyon, psödomembran oluşumu ve tükürük üretimindeki değişiklikler ile mukus kıvamındaki değişiklikler ile karakterizedir. Bulantı, kusma, ishal, enteral nütrisyonu tahammülsüzlük ve karın ağrısı gibi semptomlar mukozite eşlik eder. Mukozit, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin ardından birkaç hafta boyunca yaşam kalitesini belirgin şekilde bozar. Mukozit şiddeti ile doğru orantılı olarak verilen analjezikler ve parenteral beslenme gibi destekleyici yaklaşımlar da hastanede kalma süresinde, enfeksiyon riskinde ve mortalite oranlarında da artışa neden olur (54, 55). Şiddetli mukozit, sıradışı bakterilerle enfeksiyon gelişimine yol açabilir. Örneğin *S. viridans*, *Rothia mucilaginosa* ve *Capnocytophaga spp.* gibi oral kommensal gram-pozitif kokların etken olduğu bakteriyemilerden mukozit sorumlu tutulmuştur (56-58).

Oral ve gastrointestinal mukozitin görülme sıklığı kemoterapi rejimine ve tedavi yöntemine bağlı olarak değişir. Kemik iliği nakli alıcılarının yaklaşık %75-85'inde mukozit görülür. Radyoterapi ve mukozit gelişimi açısından çok yüksek riskli rejimler dışlandığında mukozit gelişme oranı genellikle %5-15 aralığındadır. Radyoterapinin mukozit yan etkisi radyoterapi dozaj ve fraksiyon bölgesine göre değişir. Baş,boyun, pelvis veya abdomen radyoterapilerinden sonra hastaların %50' sinden fazlasında mukozit geliştiği bilinmektedir (53, 59).

Oral viridans streptokokal enfeksiyonlar, başta ağız içi olmak üzere sindirim sisteminin üst kısmının mukozal bariyer yaralanması ile ilişkili iken, enterik Gram-negatif basillere bağlı enfeksiyonlar ve nötropenik enterokolit, sindirim sisteminin alt

kısmı ile ilgilidir. Bozuk bağırsak fonksiyonu ve bütünlüğü özellikle *P. aeruginosa* gibi Gram-negatif basillerin translokasyonunu kolaylaştırabilir. Kolonize hastalarda bakteriyemi sıklığı artar. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ile gelişen *Candida spp.* kolonizasyonunun lösemili hastalarda invaziv kandidiyazise ve nötropenik enterokolite neden olduğu gösterilmiştir (49,50).

Akciğer, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi ile sıklıkla zarar görür. Bu nedenle de enfeksiyon gelişimine oldukça duyarlıdır. Kemoterapiden kurtulan pulmoner makrofajların aracılık ettiği immünopatolojik reaksiyonlar, solunum sıkıntısı da dahil olmak üzere pek çok morbiditeye yol açabilir. Derin trombositopeninin bir sonucu olarak akciğer kanaması akciğere daha fazla zarar verir ve böylece enfeksiyon riskini artırır. *Aspergillus spp.* sporlarının ve diğer küflerin solunması, sinüs bronş ve akciğerlerin enfeksiyonuna yol açabilir (60).

Kanserin kendisi, organ fonksiyon bozukluğuyla lokal enfeksiyona yatkınlık sağlayabilir. Solid kanserler, nazal sinüsler, bronşlar, safra kanalları gibi doğal pasajların tıkanmasına, invazyon ve fistülizasyon yoluyla normalde steril alanların dış ortamlarla bağlantılı hale gelmesine neden olabilir (61-64). Örnekler arasında özefagusa invaze mediastinal kanserler, Gram-negatif basil ve anaerob etkenli lokal pelvik apseleri invaziv jinekolojik kanserler ve bakteriyemiye neden olan bağırsak duvar invazyonuyla seyreden alt GİS maligniteleri görülebilmektedir (65, 66).

Kanser tedavisinde sağlıklı doku hasarı kaçınılmazdır. Tek bir alanda lokalize, yüzeysel ve kolay çıkarılabilen tümörlerde bile uygulanan cerrahi ve lokal radyoterapi normal savunmanın bozulmasına neden olur (67, 68).

Kaşeksiye neden olan katabolik durum ve anoreksi, tedavinin neden olduğu bulantı ve kusma, gastrointestinal tıkanıklıklar, mukozit ve metabolik düzensizliklerden kaynaklanan yetersiz beslenme konakçı savunmaların bütünlüğünü tehlikeye sokar (69). Örneğin demir eksikliği, nötrofillerin mikrobisidal kapasitesini ve T lenfosit fonksiyonunu azaltır (70, 71).

Psikolojik stresin de konak savunma mekanizmalarını bastırarak immünsupresyona neden olduğu düşünülmektedir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal akstan salınan hormonlar, endojen opioidler ve kotekolaminlerin immün sistemle etkileşime girdiği öngörülmektedir (72, 73).

Eşlik eden kronik hastalıklar ve bazı alışkanlıklar enfeksiyon riskini artırır. Örneğin sigara kullanımı, primer akciğer tümörlü hastalarda solunum yollarının virülen kapsüllü mikroorganizmalar ile kolonizasyonuna ve sekresyonu atılımının zorlaşmasına neden olur (74). Diyabetes mellituslu (DM) hastalarda eşlik eden nöropati ve vasküler hastalıklar, genitoüriner sistem ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına zemin hazırlar. Kan şekeri regüle olmayan DM'li hastalarda bozulmuş opsonizasyon ve granülosit ve monositlerde azalan kemotaktik aktivite enfeksiyona yatkınlık nedenleri olarak saptanmıştır (75, 76).

2.2. Malignite ve Enfeksiyon

Kanser hastalarında enfeksiyon gelişimine zemin hazırlayan en önemli risk faktörü nötropenidir (77). Yukarıda bahsedildiği (Bölüm 2.1) gibi vücudun savunma mekanizmalarına etkileri göz önünde bulundurulduğunda; altta yatan hastalık, hastalığın klinik aşaması, uygulanan kemoterapinin türü, yoğunluğu ve süresi, mukozit varlığı, santral venöz kateter varlığı, genetik faktörler ve monoklonal antikorlar gibi biyolojik ilaçların kullanımı diğer önemli risk faktörleridir (78).

Kanserin türüne ve kullanılan kemoterapiye göre gelişebilecek enfeksiyonların sıklığı ve kliniği değişmektedir, etkili antimikrobiyal tedavi ve profilaksi yöntemlerinin belirlenebilmesi için bu veriler önemlidir. Bununla birlikte, epidemiyolojik verilerin çoğu, belirlenen kriterlere göre hastaların seçildiği ampirik antibiyotik tedavisi veya profilaksi ile ilgili çalışmalardan gelmektedir. Bu nedenle bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar gerçek verileri yansıtmakta yetersiz kalabilir. Ek olarak, nötropenik olmayan hastalarda gelişen enfeksiyonların sıklığı ve kliniği hakkında çok az bilgi mevcuttur (78).

Hematolojik maligniteli hastalarda indüksiyon tedavisi ve agresif tedavilerin, konsolidasyon tedavileri ve daha az agresif tedavilere göre enfeksiyöz komplikasyonlar açısından daha yüksek riskli olduğu belirtilmiştir. Benzer şekilde solid tümörlü hastalarda agresif tedavilerle enfeksiyöz komplikasyonların ve nötropenik ateş sıklığının arttığı görülmüştür (78, 79). Hematolojik maligniteli hastalarda solid maligniteli hastalara göre derin nötropenik dönemlerin daha sık

görüldüğü ve daha uzun sürdüğü, bununla ilişkili olarak da fungal ve viral enfeksiyonların görülme sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir (22, 80).

Bölüm 2.1 de ayrıntılı anlatıldığı üzere mukozit, hem bakteri hem de *Candida spp.* etkenli kan dolaşımı enfeksiyonlarında en önemli predispozan faktörlerden birisidir. Mukozit kolonize patojenlerin kan dolaşımına girmesini kolaylaştırır, granülositlerin yokluğunda düşük bakteriyel yük durumunda bile ciddi bir enfeksiyon hızla gelişebilir (77). Ayrıca mukozit, şiddetli oral ve bağırsak enfeksiyonlarına da neden olabilir (81, 82).

Santral venöz kateter varlığı kanser hastalarında enfeksiyon riskini artırır ve bakteriyemi gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu gibi diğer kateter ilişkili enfeksiyonlar bakteriyemiye göre daha az sıklıkta görülürler (39, 83). Port gibi tamamen cilt altına implante edilmiş kateterlerde enfeksiyon riski daha düşüktür (39).

Yapılan çalışmalarda onkoloji hastalarında kan dolaşım enfeksiyonlarının %40-50'sinin mukozitle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu da daha önceden katetere atfedilen bakteriyemi ataklarının mukozit ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Fakat bakteriyeminin kaynağını belirlemek mevcut verilerle halen zor görünmektedir (59, 84).

Son yıllarda, spesifik hastalıkların patogeneğinde rol oynayan enzimleri veya sitokinleri hedef alan monoklonal antikorlar ve diğer farmasötik bileşikler, kemoterapi ilacı olarak kullanılmaktadır. Biyolojik ajanlar ve protein kinaz inhibitörleri olarak isimlendirilen bu ilaçlar, sıklıkla geleneksel kemoterapi ajanlarıyla birlikte kullanılırlar. Ancak bu ilaçların enfeksiyon gelişmesi üzerindeki rolleri yeterince açıklığa kavuşturulmamıştır. Fungal ve viral enfeksiyon gelişimi için risk oluşturabilmekteler (85, 86). Diğer yandan bu ilaçların yan etkilerinin azaltılması için kullanılan kortikosteroid ve infliksimab gibi ilaçların da *C. difficile* etkenli enterokolit, fungal enfeksiyonlar ve viral enfeksiyonlar için risk oluşturduğu saptanmıştır (87).

2.2.1. Nötropenik Ateş

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının 500 hücre/mm^3 altında olmasıdır. Nötropeniye yüksek ateşin eşlik etmesi ise nötropenik ateş olarak isimlendirilir. Nötropenik ateş

aksi kanıtlanana dek enfeksiyon olarak kabul edilir ve acil ampirik antimikrobik tedavi başlanmalıdır (77).

Nötropenik hastalarda inflamasyon bulgu ve belirtileri çoğunlukla zayıf veya yoktur. Ateş yüksekliği, altta yatan enfeksiyonun tek belirtisi olabilir. Nötropenik hastaların fizik muayenesi belirti ve bulguları gözden kaçırmamak için detaylı ve dikkatli yapılmalıdır (82). Cilt (özellikle kateter giriş ve çıkış alanları, kemik iliği aspirasyon bölgeleri ve daha önce girişimsel işlem yapılan bölgeler), orofarinks, sindirim sistemi, akciğerler ve genital bölge muayenesine özen gösterilmelidir (80, 82).

Nötropenik ateş öngörülen hastalarda tam kan sayımı, periferik yayma, detaylı karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri mutlaka yapılmalı ve kan kültürü (kateteri olan hastalarda kateter lümeninden) alınmalıdır (88). İdrar yolu enfeksiyonu (iye) düşündürcek semptom varsa, üriner kateter takılıysa veya tam idrar tetkikinde anormal bulgular varsa idrar kültürü yapılmalıdır. Solunumsal semptom ve bulguları olan hastalarda akciğer grafisi çekilmeli ve balgamın mikrobiyolojik örnekleme yapılmalıdır. Enfekte olduğu düşünülen deri lezyonundan örnekleme yapılarak Gram boyama, kültür ve sitolojik test çalışılmalıdır. Menenjit şüphesi varsa beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleme yapılmalıdır (77, 88).

Nötropenin 7 gün içinde düzelmesi beklenen, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri stabil olan, aktif tıbbi komorbitesi olmayan ve (MASCC) skoru > 21 olan hastalar düşük riskli hastalar kabul edilir ve ayaktan tedaviye adaydırlar (Tablo 2) (22, 80). Bu hastaların evde tedaviye uygun kabul edilebilmeleri için sağlık kuruluşuna ulaşımı kolay olmalı, takip eden doktoru evde takibi onaylamalı, daha önce tedavi uyumsuzluğu olmamalı, hasta ile birlikte 24 saat bakıcı ya da aile üyesi bulunmalı, 24 saat telefon ya da ulaşım olanağı olmalıdır. Ampirik geniş spektrumlu tedaviye rağmen ateş 2-3 gün içerisinde düşmezse, ateş düştükten sonra tekrar çıkarsa, yeni enfeksiyon semptomları gelişirse, hasta oral ilaçlarını tolere edemezse, tedavi değişimi ya da yeni tedavi eklenmesi gerekirse, kültür sonuçları tedavi ile uyumsuz çıkarsa hasta kliniğe tekrar başvurulmalıdır (22).

Tablo 2: MASCC (Multinational Association for Supportive Care of Cancer) Skorlama Sistemi (80)

Kriter	Puan
Yaş<60 olması	2
Hastanede yatmıyor olma	3
Hipotansiyon olmaması (sistolik KB>90 mmhg	5
Parenteral destek gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Hastalığa bağlı semptom olmaması veya hafif semptom olması*	5
Hastalığa bağlı orta derece semptom olması*	3
Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) olmaması	4
Solid tümör olması ya da hematolojik maligniteyse daha önce fungal enfeksiyon öyküsü olmaması	4

Not: Maksimum puan 26dir. Hastanın >20 puan alması, komplikasyon için düşük risk olduğunu gösterir.

*Bu kriterlerden hangisine uyuyorsa ona ait puanı alır.

The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) hafif ve orta derecede kemoterapi alacak ve genel durumu stabil olan solid tümörlü hastalarda majör komplikasyon riskini tanımlamak için ek bir gösterge olarak kullanılabilir (Tablo 3)(22).

Tablo 3: The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) kriterleri (22)

Kriter	Puan
The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru >1	2
Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA)	1
Kronik kardiyovasküler hastalık	1
National Cancer Institute Common Toxicity kriterlerine göre >1 derece mukozit varlığı	1
Monosit sayısı<200/ ul	1
Stres ilişkili hiperglisemi	2

Not: Hastalar 6 kriterden aldıkları puana göre 3 gruba ayrılırlar: düşük risk (0 puan), orta risk (1-2 puan) ve yüksek risk (3-8 puan).

Düşük riskli hastalarda ampirik tedavide siprofloksasin ile birlikte amoksisilin klavulanik asit önerilmektedir. Levofloksasin veya siprofloksasin monoterapisini ya da siprofloksasin ile birlikte klindamisin içeren oral rejimler daha az incelenmiş ancak yaygın olarak kullanılmaktadır (22, 80).

7 günden fazla sürmesi beklenen derin nütropeni, hemodinamik istikrarsızlık, yutmayı etkileyen ve ağır diareye neden olan oral ve gastrointestinal ağır mukozit, yeni başlayan nörolojik ve mental değişiklik, intravasküler katater enfeksiyonu, yeni infiltrasyon, hipokalsemi altta yatan kronik akciğer hastalığı veya MASCC skoru<21 durumlarda hasta yüksek riskli kabul edilir ve yatırılarak parenteral tedavi başlanmalıdır (80, 89).

Yüksek riskli hastalarda ampirik tedavide öncelikle sefepim, meropenem, imipenem veya piperasilin-tazobaktam monoterapisi önerilmektedir. Bir meta analiz beta laktam monoterapisinin beta laktam ve aminoglikozid kombinasyonuna göre daha az yan etki ve morbidite açısından anlamlı derecede avantajlı olduğunu göstermiştir, ancak hayatta kalma oranları benzer bulunmuştur (82, 90). Tüm etkili antibiyotik rejimlerinde (kombinasyon veya monoterapi) bakterisidal aktivitenin, antipsödomonal aktivitenin ve minimal toksisite şartının sağlanması gerekir (82). Yapılan çalışmalarda, febril nütropenide başlangıçta ampirik antibiyotik seçiminde tek bir tedavi rejimi diğerlerine üstün bulunmamıştır (91).

Komplikasyonların tedavisinde, antimikrobiyal dirençten şüphelenilmesi veya direncin kanıtlanması halinde tedaviye aminoglikozid, florokinolon veya bir glikopeptid grubu antibiyotik eklenebilir (92). Son 90 gün içerisinde hastaneye yatırılmış veya antibiyotik almış olan hastalar çok sayıda ilaca karşı dirençli patojenlerle pnömoni gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Bu hastalara antipsödomonal karbapenem ile birlikte aminoglikozid veya florokinolon içeren kombinasyonlar birinci basamak tedavide önerilmektedir. Gram-negatif kan dolaşımı enfeksiyonları başlangıçta beta laktam kombinasyonları veya karbapenem ile birlikte aminoglikozitler veya kinolonlarla tedavi edilebilir (80, 92).

Dirençli Gram (+) koklara karşı etkili ajanlar birinci basamak antibiyotik rejiminin standart bir parçası olarak önerilmemektedir. Ancak bu ajanlar kataterle ilişkili enfeksiyon, cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni, hemodinamide bozulma olması halinde eklenmelidir (93).

Ampirik antibiyotiklerle, hematolojik malignitesi olan hastalarda ateş yanıtı alınan median süre yaklaşık 5 gündür, solid tümörü olan daha düşük riskli hastalarda bu median süre 2 gündür (94, 95). Başlangıç rejimine antibiyotik ekleme veya değişikliği kültür sonuçları ve klinik değişikliğe göre yapılmalıdır (96).

Yüksek riskli hastalarda dört-yedi gün içerisinde ateşi düşmeyen hastalara ampirik antifungal tedavi başlanabilir (97). Dört-yedi gün süreyle geniş spektrumlu antibiyotik uygulamasından sonra ateşi devam eden ancak klinik açıdan stabil olan, fungal enfeksiyona dair hiçbir klinik bulgu göstermeyen, göğüs ve sinüs bilgisayarlı tomografide (BT) fungal enfeksiyon bulgusu göstermeyen ve serolojik incelemelerde invazif fungal enfeksiyon bulgusu negatif olan hastalar antifungal ajan başlanmadan bu bulgular açısından takip edilebilir. İzlemede fungal enfeksiyon lehine laboratuvar ya da klinik ipucu saptandığında antifungal ajan tedaviye eklenir, yani preemtif tedavi uygulanır (98, 99). Ampirik antifungal tedavi rejimi, öngörülen olası mantar patojenlerine, tedavinin toksisitesine ve maliyetine dikkat edilerek belirlenmelidir (98, 100).

Düşük riskli hastalarda invazif mantar enfeksiyonu riski düşük olduğundan rutin ampirik antifungal önerilmemektedir (88). Aspergilloz (en yaygın invazif küf enfeksiyonu), zigomikoz ve fusariozis gibi invazif küf enfeksiyonları 10-15 günden daha uzun süren derin nötropenik ($mns < 100 \text{hc/mm}^3$) yüksek riskli hastalarda meydana gelmektedir (101).

Aspergillus enfeksiyonlarının tanı ve takibinde BT ve galaktomannan testi kullanılabilir (102). Toraks BT’de hale belirtisinin eşlik ettiği makronodüller veya sadece makronodüllerin saptanması invazif aspergillozun en tipik bulgularıdır. Hale belirtisi nodül çevresindeki ödem veya kan birikimini temsil eder (103). Galaktomannan testi yalnızca aspergillus türü patojenik mantarları saptamaktadır (102). Hematolojik malignitesi veya KİT alıcısı hastalarda galaktomannan duyarlılığı yalnızca %58-65 ve özgünlüğü %65-95 saptanmıştır (104).

2.3. Ateş

Ateş, vücut ısısının bakteriyel endotoksin gibi ekzojen pirojenlerle ya da inflamatuvar yanıtın bir parçası olan sitokinler gibi endojen pirojenlerle normal fizyolojik sınırların üzerine çıkmasıdır (105). Endojen ve/veya ekzojen pirojenlerin, preoptik anterior hipotalamik bölgede termoregülatör merkezdeki nöronların aktivitesini değiştirerek sıcaklık düzenlemesini etkilediği gösterilmiştir (106). Normal vücut ısısı, ölçümün yapıldığı anatomik bölge, cinsiyet ve diurnal ritim nedeniyle gün içinde ölçülen saate

göre değişkenlik göstermektedir (105, 106). 1992 yılında yapılan bir çalışmaya göre sağlıklı 18-42 yaş arası sağlıklı popülasyonda normal vücut ısı 35,6°C ile 38,2°C arasında değişmektedir. Popülasyonun çoğunda vücut ısısının en düşük değeri (37,2°C) sabah 6:00'da en yüksek değeri (37,7°C) ise öğleden sonra 16:00'da gözlenir (107).

Ntrogenik ateş tanımı için gün içinde saptanan tek değerin $\geq 38,3^\circ\text{C}$ olması veya 1 saat süresince 38,0°C ve üzerinde devam eden ateş yüksekliğinin olması gerekir (22, 80).

Ateş, enfeksiyöz sebepler dışında maligniteler, romatolojik hastalıklar ve ilaçlar gibi nedenlerle de gözlenebilir (108). Malignitesi olan hastalarda ateş yüksekliğinin yaklaşık üçte ikisinin sepsis kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Ateşli atakların %10'undan daha azının doğrudan tümör kaynaklı olduğu saptanmıştır (109).

2.4. Akut Faz Yanıtı ve Enfeksiyon Belirteçleri

Akut faz reaksiyonu; enfeksiyon, travma, cerrahi, kanser veya immünolojik bozukluk gibi stres faktörlerine yönelik ortaya çıkan sistemik bir yanıtıdır (110). Enfektif süreçlerde tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), interlökin 1 (IL1) ve IL6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı sonrası nötrofil, makrofaj ve fibroblastların aktivasyonu, prostoglandin, lökotrien, nitrik oksit salınımı, kas yıkımı uyarılması, hipotalamohipofizer aksın aktivasyonu, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve katekolamin salınımı, kompleman sisteminin aktivasyonu ve karaciğerden bazı proteinlerin sentezinin uyarılması ile birlikte bazı protein sentezlerinin azaltılması gerçekleşir. Sentezi artan proteinler pozitif akut faz reaktanları, azalanlar ise negatif akut faz reaktanları olarak isimlendirilir. CRP, haptoglobülin, seruloplazmin, α 1-antitripsin gibi α 1-globulinler ve proteolitik enzimleri bağlayan α 2-makroglobulinler pozitif akut faz reaktanlarıdır. Albumin, transferrin, retinol bağlayıcı protein, kortizol bağlayıcı protein ise negatif akut faz reaktanlarıdır (111).

Ateş ve akut faz yanıtı yakın ilişkide olmakla birlikte akut faz cevabı ateşin değişmez bir bileşeni değildir. Bazı ateşli hastalarda (rneğin bazı viral enfeksiyonlarda) CRP düzeyi normal sınırlarda seyredebilir. Aynı şekilde CRP seviyesi yüksek olan hastalarda her zaman ateş yüksekliği gözlenmez (106).

CRP, akut faz yanıtının önemli bir bileşeni ve bakteriyel enfeksiyon belirteçidir (111).

2.4.1. CRP

CRP, karaciğerde sentezlenir ve beş polipeptit alt biriminden oluşur. Yaklaşık 130 kDa civarında bir moleküler kütleyle sahiptir. Normal sağlıklı bireyde serum düzeyinin 1 mg/L'nin altında olması beklenir (111).

CRP'nin hem proinflamatuvar, hem de antiinflamatuvar etkilere sahip olmasına rağmen, antiinflamatuvar etkileri daha baskındır. CRP fosfokoline bağlanarak hem hasarlı hücrelerin hem de yapısında fosfolipit bileşenleri içeren yabancı patojenlerin tanınmasını sağlar. CRP, ayrıca kompleman sistemini aktive edebilir ve Fc reseptörleri yoluyla fagositik hücrelere bağlanabilir. Böylece hem humoral hem de hücrel immün sistemle etkileşime girer (3, 4, 112).

CRP'nin plazma seviyeleri, akut bir inflamatuvar uyarıyı takiben 24-48 saat içinde 1000 kat veya daha yüksek seviyelere ulaşacak şekilde hızla artar (3, 4, 113).

Literatürde CRP değeri yüksek olan hastaların çoğunda enfektif bir odağın saptandığı belirtilmektedir. Steril nekroz, iskemi veya ağır tümör yükü gibi enfeksiyon dışı nedenlerde de CRP yüksekliği görülebilir (16, 114, 115).

Yüksek hassasiyetli CRP (hs-CRP) testi, kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılan ve geleneksel CRP ölçüm yönteminden yaklaşık 100 kat daha hassas bir tetkiktir. CRP konsantrasyonundaki minimum dalgalanmaları tespit eder. Bu minimal değişiklikler kardiyovasküler hastalık, inflamatuvar barsak hastalığı, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıklarda kronik düşük dereceli inflamasyon varlığını yansıtır (111).

Konvansiyonel CRP tespit yöntemleri; CRP' ye karşı oluşan monoklonal antikorlarla kaplı partiküller ile serumdaki CRP'nin aglütine olması prensibine dayanır. Oluşan süspansiyon gönderilen ışık demeti aracılığıyla nefelometrik yöntemde saçılan ışık enerjisi, türbidimetrik yöntemde süspansiyon bulanıklığı ölçülür (116).

2.4.2. Malignite ve CRP İlişkisi

Kronik inflamasyonun kanser gelişiminde genetik faktörlerle birlikte predispozan olduğu bilinmektedir. Örneğin inflamatuvar bağırsak hastalığının kolon kanseri için, prostatitin prostat kanseri için, kronik viral hepatitlerin karaciğer kanseri için risk oluşturduğu bilinmektedir (117). Bazı kanserlerde nedensel ilişki bu kadar net gösterilemese de çoğu neoplastik dokunun gelişiminde kronik inflamatuvar bir sürecin gerekli olduğu saptanmıştır. Kronik inflamasyon kanser hücrelerinde büyüme, apoptoza karşı koruma ve anjiyogenezin desteklenmesini sağlar (117, 118). Kaşeksi ilerlemiş kanserli hastaların çoğunda görülür ve kaşeksi patogenezini araştıran çalışmalar da inflamatuvar ortamın kanser gelişimindeki önemini göstermektedir. Altta yatan hastalığa bağlı beslenme bozukluğu ve katabolik süreçlerin yanında IL-6, IL-1 ve TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinler de kaşeksinin mekanizmasında önemli rol oynarlar. Bu proinflamatuvar sitokinler, kronik sistemik inflamasyonu ve hepatositlerde CRP sentezini indükler. Özellikle yaygın ve metastatik olmak üzere malign tümörlerin çoğunda CRP yüksektir (1, 5, 69, 119). Bazı tümörlerin CRP ekspresyone edebildiği gösterilmiştir (5-7). Bazı çalışmalarda yüksek CRP seviyelerinin anjiyogenez faktörlerinin ve sitokinlerin aşırı salınımı ile tümorogenik etki sağladığı ve kemoterapi ilaçlarına dirençli doku gelişimini desteklediği belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda ise T lenfosit fonksiyonları üzerinden tümör gelişimini etkileyebileceği belirtilmektedir. Tüm bu çalışmalara rağmen CRP'nin tümör üzerinde net etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir (8, 120).

Son yıllarda, CRP yüksekliğinin kanser hastalarında prognozu gösteren önemli bir parametre olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalar genellikle solid tümörlü hastalarda yapılan çalışmalardır. Bu çalışmalarda, CRP değeri yüksek seyreden hastalarda mortalite oranının, tümör yaygınlığı ve evresinin arttığı, relaps oranının daha yüksek olduğu ve kemoterapiye yanıtın daha kötü olduğu gösterilmektedir (5-8). CRP seviyesindeki yüksekliğin günlük yaşam aktivitesindeki kısıtlılıkla yakın ilişkili olduğu da belirtilmektedir (121).

Kanser hastalarında CRP düzeyi, hem maligniteye bağlı kronik inflamasyon nedeniyle hem de enfeksiyöz sebeplere bağlı olarak yüksek seyredebilir. CRP'nin hem enfeksiyonların tanısında hem de malignite takibinde ve prognozu belirlemedeki

değeri dikkatli ele alınmalıdır. Kanserli hastalarda enfeksiyonla CRP arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar genelde nötropenik ateş hastalarında yapılmış çalışmalardır ve enfeksiyonu saptamada yeterli duyarlılık ve özgüllükte olmadığı görülmüştür (80, 122). Özellikle nötropenik olmayan solid tümörlü hastalarda CRP'nin enfeksiyon hastalıklarının tansındaki değeri tam olarak belirlenememiştir ve bu konuda çok az çalışma vardır (1).

2.4.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

Akut inflamatuvar yanıtta; sitokinlerin etkisiyle nötrofiller aktive olur, inflamasyon alanına göç eder ve kemik iliğinden perifere çıkışları artar. Segmente nötrofiller ile birlikte olgunlaşmamış band ve metamiyelositler de periferik dolaşıma katılabilir. Özellikle, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda salgılanan ekzotoksinler ve endotoksinler nötrofil hakimiyetine neden olur. Bazı hormonlar (endojen veya ekzojen olarak salınan glukokortikoid ve epinefrin), travma, hipoksi, metabolik bozukluklar, akut kanama, sistemik otoimmün ve inflamatuvar durumlarda da nötrofil görülebilir (123).

İnflamatuvar süreçlerde nötrofil görülmeleriyle birlikte sepsis ve bakteriyemi sırasında artmış lenfosit apoptozu nedeniyle lenfositopeni görüldüğü bilinmektedir (12, 124). Hastaneye başvuruda bakılan NLO yüksekliğinin, sepsisli hastalarda akut böbrek hasarı gelişiminin erken göstergelerinden biri olabileceği belirtilmektedir. Sepsisli hastalarda akut böbrek hasarını öngörmek açısından en iyi NLO cut-off değerinin 10,15 olduğu saptanmıştır (10). Son yıllarda NLO'nun bakteriyemi öngörmede, bakteriyemi ve sepsiste prognozu belirlemede kullanılabileceğini ve duyarlılık ve özgüllüğünün diğer biyobelirteçlerden daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10-13). Acil servise enfeksiyona ait belirti ve bulgularla başvuran hastalardan; bakteriyemik olanların NLO ortalamasının, bakteriyemi görülmeyenlerin NLO ortalamasının yaklaşık 2 katı olduğu görülmüştür (11, 12).

Bölüm 2.4.2'de bahsedildiği gibi kronik inflamatuvar ortam malign hücrelerin gelişimini desteklediği ve anjiyogenez, mutasyon, hücresel göç ve metastaza katkıda bulunduğu bilinmektedir (9, 119, 125). NLO'da artış, malign hücrelerin büyümesini arttırdığı düşünülen sistemik inflamasyonun bir göstergesidir. Altta yatan maligniteye

bağlı olarak kronik inflamatuvar ortam nedeniyle NLO özellikle metastatik solid tümörlerde daha yüksek seyretmektedir (9, 125). Bununla birlikte yapılan çoğu çalışmada NLO'nun solid tümör tanılı hastalarda prognozla ilişkili olduğu ve oran artıkça beklenen mortalitenin oranın arttığı gösterilmiştir (126-128). Örneğin Fransa'dan yapılan prospektif bir çalışmada tümör bölgesi, kemoterapi, yaş, cinsiyet ve ECOG'dan bağımsız olarak, çeşitli metastatik solid tümörlü hastalarda, yüksek NLO'nun daha kötü hayatta kalma oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

CRP'de olduğu gibi NLO da hem altta yatan hastalığa bağlı olarak hem de enfeksiyöz sebepli olarak yüksek saptanabilir. NLO'nun kanserli hastalarda enfeksiyonların değerlendirilmesindeki değerini yansıtan yeterli çalışma yoktur (129). Diğer yandan NLO ve CRP'nin malignite prognozu ile ilişkisini araştıran çalışmalarda enfeksiyöz sebeplerin karıştırıcı etkisi yeterince göz önünde bulundurulmamıştır (1, 5, 9, 129).

Bu çalışmada erişkin kanser hastalarda enfeksiyonla CRP cut-off seviyelerinin ve NLO'nun ilişkisinin araştırılması hedeflendi. Ayrıca bu parametrelerin metastatik malignitelerle metastatik olmayanlar arasında karşılaştırılması da planlandı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışma retrospektif olarak planlandı, 25/10/2013-25/10/2018 tarihleri arasında ZBEÜ Onkoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Servislerinde yatan solid organ kanseri olan hastaların hasta yatış dosyaları tarandı ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan hastaların verileri olgu rapor formuna kaydedilerek bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu çalışma 23.01.2019 tarih ve 2018-220-07/11 protokol numaralı ZBEÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak yapılmıştır. Hastalar enfeksiyonu olan (Grup 1) ve enfeksiyonu olmayan (Grup 2, kontrol grubu) şeklinde iki gruba ayrıldı. Bakteriyel ve/veya fungal enfeksiyon ile uyumlu semptom ve/veya bulgusu bulunan ve ilave olarak mikrobiyolojik ve/veya radyolojik yöntemler ile bakteriyel/fungal enfeksiyon varlığı desteklenen/kanıtlanan hastalar “enfeksiyon” grubuna kaydedildi. Mikrobiyolojik kanıt için rutin bakteriyolojik ve fungal kültür sonuçları dikkate alındı. Bu çalışmada viral ve/veya paraziter enfeksiyon etkenlerini ile oluşan enfeksiyonlar çalışma dışında tutuldu. Grup 1 ve Grup 2 de yer alan hastalar ayrıca “metastazı olan” ve metastazı olmayan” şeklinde iki ayrı alt gruba ayrıldı.

Başvurudan sonra ilk 72 saat içerisinde ölüm görülen ya da taburcu edilen hastalar, 18 yaş altı hastalar, hematolojik malignite veya lenfoma tanısı olan hastalar ve tam kan sayımı ve CRP değerleri Bölüm 3.3’de belirtilen aralıklarla ve yöntemle bakılmamış olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.1.1. Kontrol grubu

Anamnez, sistem sorgusu, fizik inceleme ve temel laboratuvar testleri, rutin bakteriyolojik ve mikolojik kültürler ile değerlendirilen ve enfeksiyon hastalıkları ile uyumlu semptom ve bulgu saptanmayan solid organ maligniteli hastalar çalışmaya kontrol grubu olarak alındı.

3.2. Hastaların Gruplandırılması

Çalışmaya dahil edilen hastalar 4 çalışma grubunda sınıflandırıldı.

- I. Grup 1a: Enfeksiyonu olan metastatik kanserli hastalar
- II. Grup 1b: Enfeksiyonu olan metastazı olmayan kanserli hastalar
- III. Grup 2a: Enfeksiyonu olmayan metastatik kanserli hastalar
- IV. Grup 2b: Enfeksiyonu ve metastazı olmayan kanserli hastalar

3.3. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

ZBEÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde rutin olarak bakılan parametreler (tam kan sayımı, CRP) bilgisayar sisteminden olgu rapor formlarına kaydedildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, toplam yatış günü, yoğun bakım ünitesine yatanlarda yoğun bakım ünitesinde yatış günü, kanser tipi ve uzak organ metastazları, son 6 ay içinde kemoterapi alıp almadığı, yatış öncesi son 3 ay içerisinde ve yatışta kullanılan antibiyotik tedavileri, eşlik eden komorbid diğer hastalıkları, ilk yatış anındaki, 24 saat sonraki, yatışının 3-7. günü arasındaki ve tedavi sonu veya taburculuk öncesi CRP değerleri, tam kan sayımı (beyaz küre, platelet, nötrofil, lenfosit, MPV) değerleri olgu rapor formuna yazıldı. Hastaların taburcu edilene kadar alınan tüm kültür sonuçları, radyografik inceleme raporları olgu rapor formuna kaydedildi.

Enfeksiyon Hastalıkları uzmanınca enfeksiyöz odak saptanan hastalara ampirik antibiyotik tedavileri başlandı. Takibinde klinik olarak kötüleşme olan ve/veya alınan kültürlerde antibiyotik tedavisine dirençli mikroorganizma üremesi olan hastaların antibiyotik tedavisi Enfeksiyon Hastalıkları uzmanınca tekrar değerlendirilip düzenlendi. Değişen tedaviler ve üreyen mikroorganizmalar da olgu rapor formuna kaydedildi. En az iki kan kültüründe *Staphylococcus epidermidis* üremesi varsa etken olarak kabul edildi. Onkoloji uzmanınca konsültasyon istenen ancak izlemde fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile enfeksiyöz odak saptanamayan hastaların çalışma parametreleri de olgu rapor formuna kaydedildi. Ateş yanıtı; ateş yüksekliği saptanan hastalarda antibiyotik tedavisi tamamlanana veya hasta taburcu edilene kadar ateş yüksekliğinin tekrarlamaması olarak kabul edildi. Radyolojik bulgusu olan hastalarda tedavi sonunda radyolojik yeni bulgu gelişmemesi ile birlikte var olan bulguda kısmi

ya da tam gerileme olması radyolojik yanıt olarak kabul edildi. Hasta verileri ölüm ya da taburculuğa kadar incelendi. Enfeksiyon tedavisine klinik yanıt alınmaması ile birlikte enfeksiyona ait biyokimyasal bulguların gerilemediği ve/veya mikrobiyolojik eradikasyon sağlanamayan hastalarda görülen ölüm enfeksiyona bağlı ölüm olarak kabul edildi. Enfeksiyon tedavisine klinik yanıt ile birlikte enfeksiyona ait biyokimyasal bulguların gerilemesine ve/veya mikrobiyolojik eradikasyonun sağlanmasına rağmen görülen ölüm ise malignite ve diğer sebeplere bağlı ölüm olarak kabul edildi.

Kan kültürleri, BACTEC 9120 kan kültürü sisteminde (Becton Dickinson, USA) değerlendirildi. Mikroorganizmaların izolasyonunda konvansiyonel metotlar kullanıldı, gerektiğinde yarı otomatize API sistemleriyle konfirmasyonu sağlandı (bioMe'rieux, Marcy l'Etoile, France). Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby–Bauer disk difüzyon metoduyla Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) rehberi eşliğinde yapıldı.

Beyaz küre, nötrofil, lenfosit, trombosit sayısı ve MPV değerleri Beckman Coulter hematoloji cihazı kullanılarak ölçüldü. CRP seviyeleri nefelometrik olarak tayin edildi. Kullanılan nefelometrik CRP testinin normal aralığı 0-8 mg/L idi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile; sürekli değişkenler ortanca, minimum ve maksimum değerleriyle verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testleri ile incelendi. Sürekli değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi veya Mann Whitney U testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Cut-off değerleri receiver operating characteristic (ROC) eğrisi ile belirlendi. ROC eğrisi analizinde enfeksiyonu olan hasta grubuyla kontrol grubu, enfeksiyonu olan metastatik hasta grubuyla metastatik kontrol grubu ve nötropenik olmayan enfeksiyonu olan hastalarla nötropenik olmayan kontrol grubu karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Belirlenen zaman aralığında Onkoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları servisinde yatarak takip ve tedavisi sürdürülen toplam 2415 solid organ kanseri tanılı hasta saptandı. Bu hastalardan çalışma kriterlerini taşımayanlar dışlandı ve çalışma kriterlerini taşıyan enfeksiyon grubunda (Grup 1) 240 hasta ve kontrol grubunda (Grup 2) 240 hasta tespit edildi.

Çalışmada değerlendirilen 300 hasta (%62,5) erkek, 180 hasta (%37,5) kadındı. Yaş ortalaması 60,65, ortanca yaş 62 olarak saptandı, en genç hasta 18 yaşında, en yaşlı hasta 87 yaşındaydı. Yatış nedenleri; hastaların %27,1'inde (130 hasta) enfeksiyonlar, %18,3'ünde (88 hasta) enfeksiyon dışı onkolojik aciller, %43,8'inde (210 hasta) palyatif bakım, %9,4'ünde (45 hasta) kemoterapi, %1,5'i (7 hasta) ise ileri tetkik olarak belirlendi. Ortalama hastane yatış süresi 16,97 gündü (min. 5 gün, max. 88 gün), 128 hastanın yoğun bakım ünitesinde izlenme gereği oluştu, yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların ortalama yoğun bakım yatış süresi 13,39 gündü (min. 1 gün, max. 51 gün). Hastaların %87,5'inde (420 hasta) planlanmış ve uygulanmakta olan bir kemoterapi protokolü mevcuttu, %12,5'i (60 hasta) henüz kemoterapi almamış veya son 6 ay içerisinde yeni bir kemoterapi protokolü planlanmamış hastalardı. Tüm hastaların %59,1'inde (284 hasta) en az bir komorbid hastalık vardı. Hastaların %27,7'sinde (133 hasta) hipertansiyon, %19'unda (90 hasta) diyabetes mellitus (DM), %17,7'sinde (85 hasta) konjestif kalp yetmezliği (KKY), %11,3'ünde (54 hasta) KOAH, %3,1'inde (15 hasta) kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı mevcuttu. Tüm hastaların %35,8'inde (172 hasta) yatış öncesinde son 3 ay içerisinde antibiyotik ve/veya antifungal kullanım hikayesi mevcuttu. 51 hasta solunum yolu florokinolonu (levofloksasin, moksifloksasin), 45 hasta 2. ve 3. kuşak sefalosporin, 26 hasta beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin, 24 hasta siprofloksasin ve 16 hasta karbapenem kullandığını ifade etti. Kalan 10 hastada farklı grup antibiyotik veya antifungal kullanımı saptandı. Tüm hastaların 149'u (%31,0) izlem sırasında exitus oldu.

Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, kemoterapi alma oranı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 4). Grup 1 ile Grup 2 altta yatan kanser türünün dağılımı yönünden

karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark vardı, jinekolojik kanseri olan hastalar dışarda tutulduğunda fark gözlenmemekteydi. Farklılık jinekolojik kanserden kaynaklanıyor olabilir (p=0,06) (Tablo 5).

Tablo 4: Enfeksiyonlu hastalarla kontrol grubunun genel özelliklerinin karşılaştırılması

		Grup		p değeri
		1 (n=240)	2 (n=240)	
Ortalama yaş		61,70	59,60	0,083
Cinsiyet	Kadın	%38,3 n=92	%36,7 n=88	0,706
	Erkek	%61,7 n=148	%63,3 n=152	
Kemoterapi Alanların Oranı		%87,1 n=209	%88,9 n=211	0,783
Komorbid hastalıklar	HT	%31,7 n=76	%23,8 n=57	0,053
	DM	%18,3 n=44	%19,6 n=47	0,727
	KKY	%19,6 n=47	%15,8 n=38	0,282
	KOAH	%13,3 n=32	%9,2 n=22	0,149
	KBY	%3,3 n=8	%2,9 n=7	0,793
Ölüm		%53,3 n=128	%8,8 n=21	<0,001

Tablo 5: Çalışma grupları ve malignite türleri

Kanser türü	Grup				Grup 1* Toplam n (%)	Grup 2* Toplam n (%)	Toplam n (%)
	1a n (%)	1b n (%)	2a n (%)	2b n (%)			
Akciğer	58 (29,6)	18 (40,9)	45 (25,1)	17 (27,9)	76 (31,7)	62 (25,8)	138 (28,8)
Mide	28 (14,3)	3 (6,8)	33 (18,7)	8 (13,1)	31 (12,9)	41 (17,1)	72 (15,0)
Kolon	19 (9,7)	3 (6,8)	24 (13,4)	9 (14,8)	22 (8,2)	33 (13,8)	55 (11,5)
Meme	21 (10,7)	4 (9,1)	10 (5,6)	5 (8,2)	25 (10,4)	15 (6,3)	40 (8,3)
Jinekolojik	20 (10,2)	7 (15,9)	9 (5,0)	1 (1,6)	27 (11,3)	10 (4,2)	37 (7,7)
Pankreas	8 (4,1)	0 (0)	13 (7,3)	4 (6,6)	8 (3,3)	17 (7,1)	25 (5,2)
Prostat	5 (2,6)	1 (2,3)	12 (6,7)	0 (0)	6 (2,5)	12 (5)	18 (3,8)
Diğer	37 (18,9)	8 (18,2)	33 (18,4)	17 (27,9)	42 (17,5)	44 (18,3)	95 (19,8)
Toplam	196	44	179	61	240	240	480

*Grup 1 ve grup 2 arasında kanser türleri açısından karşılaştırmaya yönelik istatistiksel analize dair veriler ve p değeri yukarıda metin içerisinde belirtilmiştir.

Enfeksiyonu ve metastazı olan (grup 1a) 196 hasta, enfeksiyonu olup metastatik olmayan (grup 1b) 44 hasta, enfeksiyonu olmayan metastatik olan (grup 2a) 179 hasta, enfeksiyonu ve metastazı olmayan (grup 2b) 61 hasta saptandı. Grup 1a'da yer alan hastalar tüm hastaların %40,8'ini, grup 1b'de yer alanlar %9,2'sini, grup 2a'da yer alanlar %37,3'ünü, grup 2b'de yer alanlar %12,7'sini oluşturdu. Hasta grupları yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, kemoterapi alma oranı ve uzak organ metastaz sayısı açısından karşılaştırıldı (Tablo 6). Grup 2b'deki hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,034$) şekilde grup 1b'deki hastaların yaş ortalamasından büyüktü. Yatış öncesi son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanan hastaların oranı grup 1a ve grup 1b'de yani enfeksiyon tanısı alan hastalarda diğer alt gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,01$). Diğer özellikler arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6: Çalışma gruplarının genel özellikleri

		Grup				p değeri
		1a n=196 (%40,8)	1b n=44 (%9,2)	2a n=179 (%37,3)	2b n=61 (%12,7)	
Ortalama yaş		60,96	64,93	60,23	57,77	*
Cinsiyet	Kadın	%37,8 n=74	%40,9 n=18	%34,1 n=61	%44,3 n=27	0,47
	Erkek	%62,2 n=122	%59,1 n=26	%65,9 n=118	%55,7 n=34	
Kemoterapi Alanların Oranı		%86,7 n=170	%88,6 n=39	%87,7 n=157	%88,5 n=54	0,977
Komorbid hastalıklar	HT	%30,1 n=59	%38,6 n=17	%22,3 n=40	%27,9 n=17	0,135
	DM	%19,4 n=38	%13,6 n=6	%19 n=34	%21,3 n=13	0,79
	KKY	%18,9 n=37	%22,7 n=10	%14,5 n=26	%19,7 n=12	0,522
	KOAH	%11,2 n=22	%22,7 n=10	%7,8 n=14	%13,1 n=8	0,69
	KBY	%3,6 n=7	%2,3 n=1	%2,8 n=5	%3,3 n=2	0,962
Uzak Organ Metastaz Sayısı	1	%57,1 n=112		%58,7 n=105		0,382
	2	%30,1 n=59		%34,1 n=61		
	3	%10,7 n=21		%6,1 n=11		
	>3	%2,0 n=4		%1,1 n=2		
Ab kullanımı**		%43,4 n=85	%40,9 n=18	%30,7 n=55	%23 n=14	0,01
Ölüm		%56,6 n=111	%38,6 n=17	%10,1 n=18	%4,9 n=3	<0,001

*Grup 1b hastalarının yaş ortalaması grup 2b' den istatistiksel olarak anlamlı şekilde büyüktü (p=0,034). Yaş ortalaması açısından gruplar arasındaki diğer incelemeler istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

**Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım hikayesi olan hastalar.

En sık görülen kanser türlerini sırasıyla akciğer kanseri (138/480, %28,8), mide kanseri (72/480, %15), kolon kanseri (55/480, %11,5), meme kanseri (40/480, %8,3), jinekolojik kanserler (37/480, %7,7) ve pankreas kanseri (25/480, %5,2) oluşturdu. Çalışmadaki hastalarda görülen tüm kanser türleri Tablo 5' de belirtilmiştir.

Hastaların 375'inde (%78,1'i) en az bir uzak organa metastazı vardı. En sık metastaz görülen uzak organları sırasıyla kemik (161/375, %42,9), karaciğer (147/375 %39,2), akciğer (79/375, %21,0), beyin (66/375, %17,6) ve sürrenal (40/375, %10,7) oluşturdu.

Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında Grup 1’de hastaneye yatış CRP ortancası ($p<0.001$), NLO ortancası (0.017) ve 24. saatte ($p<0.001$) bakılan CRP değerlerinin ve NLO’nun ortancası (0.001), enfeksiyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (Tablo 7). Grup 1’de yatış ortanca CRP değeri 170,0 mg/L, 24. saatte ortanca CRP değeri 157,5 mg/L, yatış ortanca NLO 7.05, 24. saatte ortanca NLO 8.80 idi. Grup 2’de yatış ortanca CRP değeri 51,0 mg/L, 24. saatte ortanca CRP değeri 47,5 mg/L, yatış ortanca NLO 4,89, 24. saatte ise ortanca NLO 5,38 idi.

Tablo 7: Enfeksiyon ve kontrol gruplarında CRP ve NLO’ nun değerlendirilmesi

		CRP Yatış	CRP 24. saat	NLO Yatış	NLO 24. saat
Grup 1 (n=240)	Ortanca	170,0	157,5	7,05	8,80
	min-max	4-654	6-619	0-182	0-151
Grup 2 (n=240)	Ortanca	51,0	47,5	4,84	5,38
	min-max	1-413	1-366	0-74,7	0,17-86
P değeri		<0,001	<0,001	0,017	0,001

Çalışma alt grupları ortanca CRP değerleri açısından karşılaştırıldı. Grup 1a ve grup 1b’de yatış ve 24. saat CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Grup 1a ve grup 1b de yatış ve 24. saat ortanca CRP değerleri grup 2a’dan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Grup 2a’nın ortanca CRP değerleri de grup 2b’den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (tüm karşılaştırmalar için $p<0,05$). Grup 1a’da yatış ortanca NLO değeri grup 1b ve grup 2a’dan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (tüm karşılaştırmalar için $p<0,05$). 24. saat NLO ortanca değeri grup 1a’da diğer üç gruptan da istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$). Gruplara göre yatış ve 24. saat CRP ve NLO ortanca değerlerinin karşılaştırması Tablo 8’ de belirtilmiştir.

Tablo 8: Çalışma gruplarına göre CRP ve NLO değerlendirilmesi

		CRP Yatış	CRP 24. saat	NLO Yatış	NLO 24. saat
Grup 1a n=196	Ortanca	173,0	158,0	8,2	9,5
	min-max	4,0-654,0	6,0-619,0	0-182,0	0-151,0
Grup 1b n=44	Ortanca	132,5	143,0	3,92	4,25
	min-max	7,0-525,0	9,0-537,0	0-74,5	0-47,0
Grup 2a n=179	Ortanca	72,5	74,5	5,5	6,5
	min-max	1,0-413,0	1,0-366,0	0,3-74,7	0,2-53,2
Grup 2b n=61	Ortanca	11,0	12,0	3,7	4,0
	min-max	1,0-251,0	1,0-190,0	0-42,0	0,2-86,0
P değeri		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Yatış ve 24. saat nötrofil sayısı mm³'de 500'den az olup ve/veya nötrofenik ateş tanısıyla antibiyotik tedavi başlanan 61 hasta vardı. Bu hastalar çalışma hastalarının tamamından çıkarılıp NLO değerleri gruplarda yeniden hesaplandı. Kalan 419 hastanın 186'sını enfeksiyonu olan hastaların oluşturduğu, enfeksiyonu olanlarda yatış (p<0.001) ve 24. saat NLO (p<0.001) ortanca değerlerinin enfeksiyonu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı (Tablo 9). Gruplara göre yapılan yeniden değerlendirmede yatış ve 24. saat NLO ortanca değeri grup 1a'da grup 2a ve grup 2b'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (tüm karşılaştırmalar için p<0,05). Aynı zamanda bu değerlendirmede grup 2b'de 24. saat NLO ortanca değeri diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü (p<0,05). Nötrofil sayısı <500/ mm³ ve/veya nötrofenik ateş tanısıyla tedavi alan hastaların dışlanıp yeniden değerlendirilen NLO değerleri Tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 9: Nötrofenik hastalar dışlandığında NLO' nun değerlendirilmesi

		Grup 1 (n=186)	Grup 2 (n=233)	Grup 1a (n=160)	Grup 1b (n=26)	Grup 2a (n=174)	Grup 2b (n=59)
NLO	Ortanca	9,34	5,08	10,62	6,82	5,59	3,75
Yatış	min.	0,15	0,20	0,15	1,27	0,65	0,20
	max.	182	74,7	182,0	74,5	74,7	42,0
P değeri		<0.001		<0,001			
NLO	Ortanca	12,51	5,67	12,51	11,19	6,60	4,00
24. saat	min.	0,24	0,20	0,24	1,40	0,65	0,20
	max.	151,0	86,0	151,0	47,0	53,17	86,0
P değeri		<0.001		<0,001			

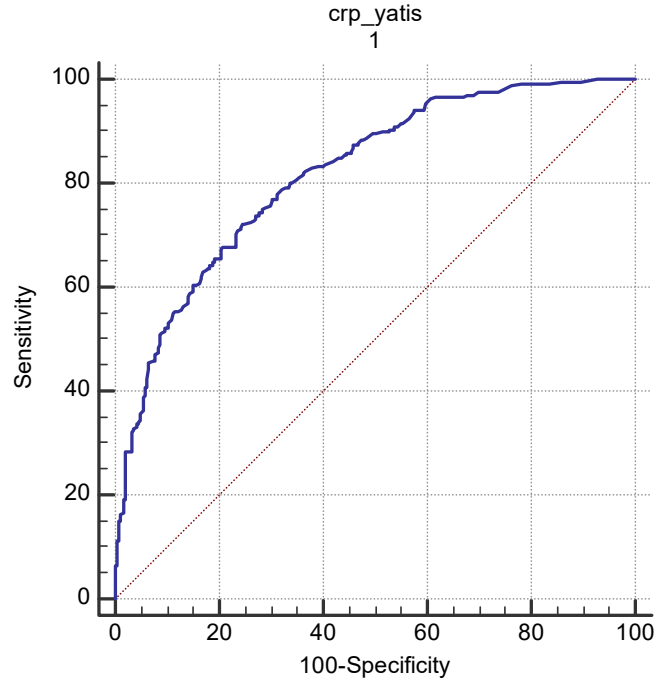
Çalışmamızda yer alan kanser hastaların tamamında enfeksiyonu ayırt etmede en iyi CRP cut-off değerinin belirlenmesi için yapılan ROC eğrisi analizinde; en iyi CRP yatış cut-off değeri %72 duyarlılık ve %75 özgüllükle 108 mg/L ($p<0,001$), 24. saat en iyi CRP cut-off değeri %83 duyarlılık ve %67 özgüllükle 88 mg/L ($p<0,001$) saptandı. Yalnızca metastatik malignite tanısı olan hastalar değerlendirildiğinde en iyi CRP yatış cut-off değeri %70 duyarlılık ve %74,7 özgüllükle 118 mg/l ($p<0,001$), en iyi CRP 24. saat cut-off değeri %70 duyarlılık ve %77,5 özgüllükle 121 mg/l ($p<0,001$) bulundu (Tablo 10). Tüm hastaların değerlendirildiği ROC eğrisi Şekil 1’de, yalnızca metastatik hastaların değerlendirildiği ROC eğrisi Şekil 2’de belirtilmiştir.

NLO ROC eğrisi analizine dair enfeksiyonu belirlemede en iyi cut-off değerleri, bu değerler baz alındığında testin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değeri (PPD), negatif prediktif değeri (NPD) ve eğri altında kalan alana (AUC) dair veriler tablo 9’da belirtilmiştir. Yatış ve 24. saat nötrofil sayıları mm^3 ’de 500’den az olan hastalar ve/veya nötropenik ateş tanısıyla tedavi alan hastalar dışlanarak yapılan analizde NLO en iyi cut-off değeri %59,7 duyarlılık ve %69,5 özgüllükle 7,823 ($p<0,001$), NLO 24. saat en iyi cut-off değeri %63,9 duyarlılık ve %70 özgüllükle 8,4 ($p<0,001$) bulundu (Tablo 10). Nötropenik hastaların çıkarılarak yapılan ROC eğrisi analizi Şekil 3’de belirtilmiştir.

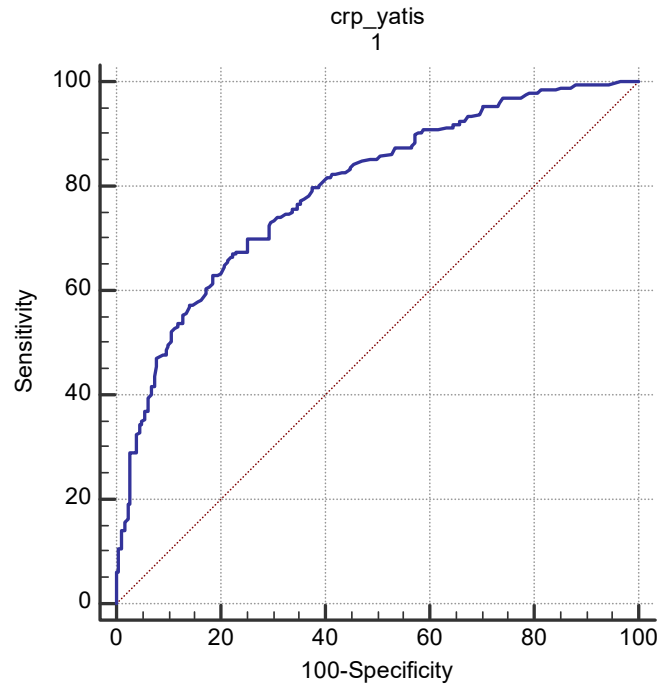
Tablo 10: Enfeksiyonu belirlemede CRP ve NLO en iyi cut-off değerleri

*	Cut-off (mg/L)	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	AUC	P değeri
Tüm Hastalarda (n=480)	CRP1	108	%72,08	%75,42	%74,57	%72,98	0,819 <0,01
	CRP2	88	%83,75	%67,08	%71,79	%80,50	0,836 <0,01
	NLO1	7,823	%47,50	%70,42	%61,62	%57,29	0,563 0,019
	NLO2	12,57	%40,00	%82,92	%70,07	%58,02	0,587 <0,01
Yalnız Metastatik Hastalarda (n=375)	CRP1	118	%70,05	%74,72	%75,27	%69,43	0,793 <0,01
	CRP2	121	%70,05	%77,53	%77,40	%70,20	0,811 <0,01
	NLO1	12,6	%36,04	%83,71	%71,00	%54,55	0,577 0,01
	NLO2	9,2	%51,27	%70,79	%65,79	%56,95	0,596 <0,01
Nötropenik Olmayanlar (n=419)	NLO1	7,823	%59,68	%69,53	%60,99	%68,35	0,685 <0,01
	NLO2	8,4	%63,98	%69,96	%62,96	%70,87	0,698 <0,01

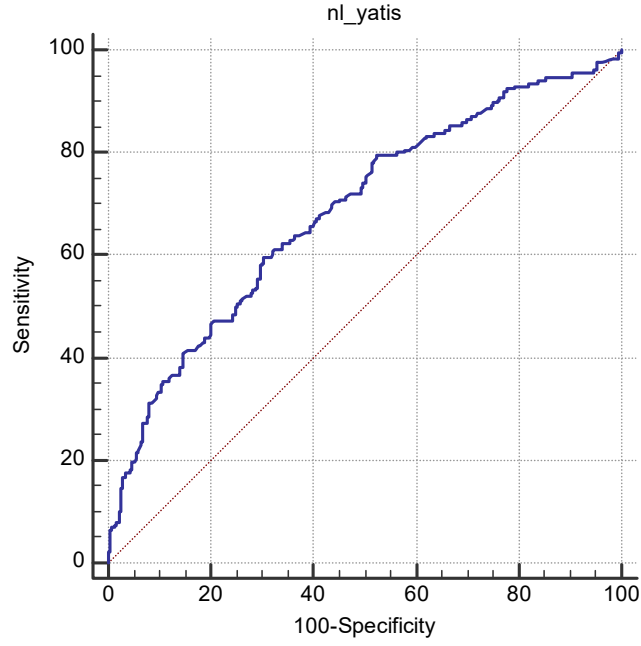
*CRP1: CRP yatış CRP2: CRP 24. saat NLO1: NLO yatış NLO2: NLO 24. saat değeridir.



Şekil 1: Tüm hastalarda yatış CRP-Enfeksiyon ilişkisini gösteren ROC eğrisi



Şekil 2: Metastatik malignite tanılı hastalarda yatış CRP-Enfeksiyon ilişkisini gösteren ROC eğrisi.



Şekil 3: Nötropenik olmayan hastalarda yatış NLO-Enfeksiyon ilişkisini gösteren ROC eğrisi.

Grup 1’de yer alan 240 kanser hastasının %70’inde (168 hasta), Grup 1a’daki hastaların %70,4’ünde (138 hasta), grup 1b’deki hastaların ise %68, 2’sinde (30 hasta) klinik izlemde yüksek ateş saptandı. Grup 2’de yer alan hastaların yalnız ikisinde ateş yüksekliği oldu, klinik izlemlerinde bu hastalarda ateş yüksekliği tekrarlamadı. Enfeksiyon grubundaki hastaların tamamında mikrobiyolojik kanıt gösterilirken, radyolojik kanıt %53,3’ünde vardı. Enfeksiyon kaynakları sıklık sırasına göre 129 hastada akciğer, 91 hastada üriner sistem, 36 hastada ise abdomen olarak belirlendi. 124 hasta pnömoni, 91 hasta idrar yolu enfeksiyonu, 13 hasta deri yumuşak doku enfeksiyonu, 12 hastada peritonit, 7 hasta fungemi, 4 hasta akut gastroenterit tanısı ile tedavi aldı. 46 hastada izlemde birden fazla odak kaynaklı enfeksiyon görüldü. 54 hasta nötropenik ateş nedeniyle tedavi aldı. 240 hastadan yalnızca 6 hastada net odak tespit edilemedi, bu hastalar nötropenik ateş nedeniyle tedavi alan hastalardı. Hastalardan en sık izole edilen mikroorganizmalar *E. coli* (101/240, %44,2) ve *Klebsiella spp.* (45/240, %18,75) olarak belirlendi. Grup 1 hastalardan alınan kültürlerin %23,75’inde Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitif Enterobacteriaceae üyesi, %17,1’inde *Acinetobacter spp.*, %12,9’ünde *Pseudomonas aeruginosa*, %11,25’inde *Enterococcus spp.* üremesi

mevcuttu. Gram pozitif etkenler değerlendirildiğinde; yalnızca 15 hastada (%6,25) metisilin duyarlı *Stafilokok aureus* (MSSA), 11 hastada (%4,6) *Streptococcus spp.* ve 1 hastada metisilin dirençli *Stafilokok aureus* (MRSA) üremesi saptandı. Diğer nadir ya da çok ilaca dirençli etkenler incelendiğinde; 12 hastada maya, 6 hastada karbapenem dirençli *Klebsiella spp.*, 4 hastada *Stenotrophomonas spp.*, 2 hastada balgamda *Aspergillus spp.*, 2 hastada vankomisin direçli *Enterococcus spp.* (VRE), 2 hastada *Burkholderia spp.*, 2 hastada *Serratia spp.*, 1 hastada *Shewanella spp.* izole edildi.

Grup 1'de yer alan hastaların %66,3' ünde mikrobiyolojik eradikasyon, %78,8'inde ateş yanıtı, %67,5'inde ise klinik yanıt alındı. Radyolojik bulgusu olan 129 hastanın %39,5'inde radyolojik bulgularda düzelme sağlandı. Grup 1a ve grup 1b arasında klinik ($p=0,803$), radyolojik ($p=0,745$) ve mikrobiyolojik ($p=0,958$) yanıt açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11). Grup 1a'da ölüm oranı grup 1b'den istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,031$), yalnızca enfeksiyona bağlı ölüm oranı grup 1a ile grup 1b'de benzer olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,054$).

Tablo 11: Enfeksiyonlu hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

		Grup 1a (n=196)	Grup 1b (n=44)	Toplam (n=240)	p değeri
Klinik Yanıt		%67,9 n=133	%65,9 n=29	%67,5 n=162	0,803
Ateş Yanıtı*	Oran	%78,3 n=108	%80,0 n=24	%78,8 n=134	0,745
	Ortalama(gün)	6,14	7,46	6,31	
	Ortanca(gün)	4	5	4	
Radyolojik Yanıt**		%41 n=43	%33,3 n=8	%39,5 n=51	0,491
Mikrobiyolojik Eradikasyon		%66,3 n=130	%65,9 n=29	%66,3 n=159	0,958
Eradikasyon Sağlanan Örnek	Kan	%25 n=49	%25 n=11	%25 n=60	0,469
	Balgam	%27 n=53	%29,6 n=13	%27,5 n=66	
	İdrar	%34,7 n=68	%36,4 n=16	%35 n=84	
	Trakeal Asp.	%12,8 n=25	%15,9 n=7	%13,3 n=32	
Taburcu		%43,4 n=85	%61,4 n=27	%46,7 n=112	0,031
Ölüm***	Toplam	%56,6 n=111	%38,6 n=17	%53,3 n=128	0,031
	Enfeksiyona bağlı	%57,7 n=64	%82,4 n=14	%60,9 n=78	0,054
	Maligniteye bağlı	%42,3 n=47	%17,6 n=3	%39,1 n=50	0,054

*Ateş yüksekliği saptanan grup 1a'da 138 hasta, grup 1b'de 30 hasta vardı. Ateş yanıtı; ateş yüksekliği saptanan hastalar içinde ateş yanıtı alınan hastaların oranını belirtmektedir.

**Radyolojik yanıt; radyolojik kanıtı olan hastalar içinde radyolojik düzelme görülen hastaların oranını belirtmektedir. (Radyolojik kanıtı olan hastaların sayısı grup 1a için 105 hasta, grup 1b için 24 hasta ve toplamda 129 hastadır.)

***Enfeksiyon ve maligniteye bağlı ölüm oranları; ölüm görülen hastalar içinde enfeksiyon veya maligniteye bağlı ölen hastaların oranını belirtmektedir.

Ölen hastalarda yatış ve 24. saat ortanca CRP ve NLO değeri taburcu olan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (tüm karşılaştırmalar için $p < 0,001$). Grup 2'de ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı 24. saat ortanca CRP değeri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p = 0,014$). Bu hastalarda ortanca yatış CRP değeri taburcu olan hastalara göre daha yüksek olması rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,15$) (Tablo 12).

Tablo 12: Ölümle sonuçlanan ve taburcu olan hastalarda CRP ve NLO değerlerinin karşılaştırılması

			CRP Yatış	CRP 24. saat	*	NLO Yatış*	NLO 24. Saat*
Tüm Hastalarda (n=480)	Ölüm	Ortanca	170	163	(n=126)	10,06	12,73
	(n=149)	min-max	2-654	4-619		0,1-182	0,7-151
	Taburcu	Ortanca	76	79	(n=293)	5,4	6,22
	(n=331)	min-max	1-525	1-485		0,2-74,7	0,2-86
	P değeri		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
Kontrol Grubu (n=240)	Ölüm	Ortanca	70	87	(n=21)	7,07	6,57
	(n=21)	min-max	2-232	4-207		1-24,3	0,7-34,7
	Taburcu	Ortanca	46	42	(n=212)	4,85	5,48
	(n=219)	min-max	1-413	1-366		0,2-74,7	0,2-86
	P değeri		0,15	0,014		0,280	0,649

*NLO nötrofil sayısı yatış ve 24. Saatte nötrofil sayısı>500 mm³ olan ve nötrojenik ateş nedeniyle tedavi almamış olan hastaların değerleridir.

5. TARTIŞMA

Kanserli hastalarda hem enfeksiyon varlığında hem de kronik inflamasyona bağlı olarak CRP yüksekliği ve NLO artışı görülebilmektedir. Bu durumun metastatik kanserlerde metastatik olmayanlara göre daha belirgin olduğu belirtilmektedir (117, 118). Son yıllarda CRP ve NLO'nun kanser hastalarında prognoz göstergesi olabileceğine dair pek çok çalışma yapılmıştır (5-8, 126-128). Bu çalışmalar değerlendirildiğinde; CRP değeri ve NLO bakılan kanser hastalarında olası enfeksiyonların etkisini göz önünde bulunduran yeterli sayıda çalışma bulunmadığı görülmektedir. Çalışmamızda klinik olarak enfeksiyonu düşündüren bulguların yanında mikrobiyolojik kanıtı olan olgular enfeksiyonlu hastalar olarak belirlendi. Hastane yatışı boyunca klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik enfeksiyon bulgusu izlenmeyen hastalar da kontrol grubuna alındı. Enfeksiyonlu 240 hastanın tamamında mikrobiyolojik kanıt vardı, 129 hastada mikrobiyolojik kanıtın yanında radyolojik kanıt da mevcuttu. Ayrıca çalışmamızda metastazı olan ve olmayan kanser hastaları da gruplandırılarak CRP ve NLO'nun enfeksiyonlu hastalardaki en iyi cut-off değeri araştırıldı.

CRP ve NLO'nun kanser hastalarında enfeksiyonu belirlemekteki rolünün araştırıldığı çalışmalar olmasına rağmen bu çalışmaların çoğunun hematolojik malignitesi olan veya nötropenik ateş tanısı alan hastaların değerlendirildiği çalışmalar olduğu görülmektedir (14, 15, 122, 130). Nötropenik olmayan solid kanserli hastalarda bu belirteçlerin enfeksiyonu belirlemedeki değeri yeterince araştırılmamıştır (1). Bizim çalışmamızda tüm hastaların yalnızca %12,7'sini nötropenik (nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ olan) ve/veya nötropenik ateş tanısıyla tedavi alan hastalar oluşturmaktaydı. Ayrıca çalışmamızda ortalama NLO ve NLO cut-off değeri için yapılan analizler bu nötropenik hastalar dışlanarak tekrar incelendi.

Çalışmamızda enfeksiyonu olan kanser hastalarında olmayanlara göre CRP'nin yatış ve 24. saat değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Enfeksiyonu olan hasta grubunda CRP yatış değeri ortancası 170 mg/L'ye karşın kontrol grubunda 51 mg/L iken, CRP 24. saat değeri sırasıyla 157,5 mg/L'ye karşın 47,5 mg/L idi. 2017 yılında pediatrik kanser hastalarında yapılan bir çalışmada sepsis şüphesiyle yatırılan hastalarda kan kültürü pozitif grupta CRP yatış değeri

ortalaması kültür negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (14).

2019 yılında Li ve arkadaşlarının pediatrik solid maligniteli hastalarda yaptığı 34 enfeksiyonlu hastayla 144 hastadan oluşan kontrol grubunu karşılaştıran çalışmada sırasıyla CRP yatış değeri ortancası 97,0 mg/L karşın 1,99 mg/L saptandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada hasta grupları kendi içinde altta yatan hastalığın progresyonuna ve stabil kalmasına göre iki ayrı alt gruba ayrılmıştır. Enfeksiyonu olan grupla alt gruplar arasında CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken kontrol grubunda progresif hastalığı olan stabil hastalığı olanlara göre CRP değeri ortalaması istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunda progresif hastalığı olan alt grupta CRP ortancası 12,99 mg/L, stabil hastalıklı grupta 0,94 mg/L bildirilmiştir (131). Bizim çalışmamızda da bu çalışmanın sonucuna benzer şekilde enfeksiyon ve kontrol grubu metastaz açısından alt gruplara ayrıldı. Enfeksiyonu olan hastalarda metastazı olanlarla olmayanlar arasında CRP değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu gruplardaki CRP değeri, enfeksiyonu olmayan metastatik kanseri olan hastalardan anlamlı şekilde yüksek olarak bulunmuştur. Enfeksiyonu olmayan ve metastazı olan hastalardaki yatış CRP değerleri de enfeksiyonu ve metastatik olmayan hastalardan daha yüksek olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızın bu çalışmadan en belirgin farkı hasta grubumuzun erişkin olması ve hasta sayımızın fazlalığıdır.

Literatür verileri incelendiğinde solid kanserli hastalarda CRP'nin enfeksiyonu ayırt etmekteki yeterliliğini değerlendiren kısıtlı sayıdaki çalışmalar değişken sonuçlar vermektedir. Özellikle nötropenik olmayan solid kanserli hastalarda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Solid kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada malign ateş ile enfeksiyona bağlı ateş ayırımında CRP'nin klinik değeri araştırılmış iki grupta da CRP seviyelerinin benzer olduğu, fakat malign ateş grubunda enfeksiyonu olan gruptan farklı olarak CRP seviyelerinde izlemde belirgin düşüş olmadığı saptanmıştır (132). Ürolojik kanserli hastalarda 37 ateş epizodunu araştıran bir başka çalışmada ise CRP'nin enfektif ateşle malign ateş ayırımında yetersiz kalabildiği sonucuna varılmıştır (133). İleri evre malign melanom tedavisinde kullanılan dabrafenib ve trametinib kombinasyonunun yan etkisi olarak ateş görülen ve enfeksiyon bulgusu olmayan 15 hastadan oluşan olgu serisinde ateşli dönemde CRP ortalaması 65,1 mg/L,

ateş düştükten sonra CRP ortalaması 47,1 mg/L tespit edilmiştir, ateşli dönemde nötrofil sayısının ve yüzdesinin de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (134). Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda kontrol grubunda yalnızca 2 hastada tek sefer olan ateş yüksekliği görüldü ve ateş yüksekliği izlemde tekrarlamadı.

CRP'nin klinik değerinin nötropenik ateş ve hematolojik kanserli olgularda değerlendirildiği çalışmaların farklı sonuçları saptanmıştır. Çok yeni yayınlanan, lösemili erişkin hastalarda bakteriyemik ve bakteriyemik olmayan nötropenik ateş ataklarını karşılaştıran bir çalışmada başvuruda iki grup arasında CRP değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (135). Nötropenik hastalarda klinik enfeksiyon bulguları silik seyredebileceğinden bazen ateş bakteriyel enfeksiyonun tek bulgusu olabilir, fakat altta yatan hastalık ve diğer nedenlerle de ateş yüksekliği gelişebilir. Nötropenik ateş tanısıyla izlenen ve 3 günün üzerinde ateş yüksekliği devam eden hastalarda CRP ve diğer belirteçleri (IL 6 ve prokalsitonin) karşılaştıran bir çalışmada enfeksiyona bağlı gelişen komplikasyon görülen grupla komplikasyon görülmeyen grup arasında ortanca CRP değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (130). 16 yaş ve üstü nötropenik ateş tanılı hastalarda bakteriyemiyi öngörmeye CRP'nin değeri araştıran bir başka çalışmada ise bakteriyemik olmayan grupta başvuruda CRP ortancası 56 mg/L olarak bulunurken bakteriyemik grupta 159 mg/L olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir ($p<0,01$) (15). 286 hastanın 239'unun solid kanser tanısının ve 38 hastanın bakteriyemisinin olduğu bu retrospektif çalışmada bakteriyemiyi ayırt etmede CRP ROC eğri analizinde eğri AUC 0,655 saptanmış, CRP cut-off değeri 100 mg/L alındığında duyarlılık %57,6 ve özgüllük %67,3 olarak saptanırken cut-off değeri 200 mg/L alındığında duyarlılık %36,8 olarak daha düşük, özgüllük ise %88,3 ile daha yüksek saptanmıştır (15). Sepsis şüphesiyle takip edilen pediatrik kanser hastalarında yapılan bir başka çalışmada bakteriyemiyi öngörmeye CRP ROC eğri analizinde AUC 0,638, cut-off değeri 84 mg/L alındığında duyarlılık %53,49, özgüllük %70,04, pozitif prediktif değer (PPD) %23, negatif prediktif değer (NPD) %90, cut-off değeri 53 mg/L alındığında sırasıyla %72,09, %51,36, %19,87 ve %91,67 saptandığı belirtilmiştir (14).

Li ve arkadaşlarının pediatrik hastalardaki çalışmasında enfeksiyonu saptamada CRP ROC eğri analizinde AUC 0,935, en iyi cut-off değeri %88,2 duyarlılık ve %87,3 özgüllükle 28 mg/L tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada CRP'nin tümör progresyonunu öngörmeye tek başına ve diğer belirteçlerle kombine kullanımının önemli bir gösterge olduğu saptanmıştır(131).

Çalışmamızda solid kanserli erişkin hastalarda enfeksiyonu belirlemede başvuruda CRP ROC eğrisi analizinde AUC 0,819, en iyi cut-off değeri %72,08 duyarlılık, %75,42 özgüllük, %74,57 PPD ve %72,98 NPD ile 108 mg/L saptandı. CRP'nin 24. saat değeri için ROC analizinde AUC 0,836, en iyi cut-off değeri %83,75 duyarlılık, %67,08 özgüllük, %71,79 PPD ve %80,5 NPD ile 88 mg/L saptandı. Bu sonuçlar literatür verileri ışığında değerlendirildiğinde nispeten iyi duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD ile CRP'nin solid kanser hastalarında enfeksiyonu belirlemede önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir.

CRP'nin enfeksiyonun erken döneminde daha düşük olup izlemin 24-48. saatinde daha fazla yükseldiği bilinmektedir (3, 4, 130). Bizim çalışmamızda enfeksiyonlu hastalarda başvurudaki CRP değeri ile klinik izlemin 24. saatinde bakılan CRP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun hastaların semptomların başlangıcından hastaneye başvurusuna kadar geçen süreyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

NLO'nun sepsiste prognozu, akut böbrek hasarı gibi komplikasyonları öngörmeye ve bakteriyemi saptamada yararlı bir parametre olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (10-13). Loonen ve arkadaşlarının bakteriyemi öngörmeye biyokimyasal belirteçleri karşılaştıran çalışmasında bakteriyemik hastalarda NLO ortalaması 23,0, bakteriyemi görülmeyen klinik enfeksiyonlu hastalarda NLO ortalaması 12,2 olarak saptanmıştır (11).

NLO'nun kanserli hastalarda enfeksiyon tanısında değerini araştıran çalışma sayısı çok azdır. Odagiri ve arkadaşlarının malign ateşle enfeksiyona bağlı ateşi olan kanser hastalarının bulgularını karşılaştıran çalışmasında; iki grup arasında ateş ortaya çıkmadan önceki son 1 aylık sürede bakılan NLO değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmasına karşın yüksek ateşle beraber NLO'nun enfeksiyonlu grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla yükseldiği belirtilmiştir (129). Çalışmamızda nötropenik hastalar dışlandığında enfeksiyonu

olmayan grupta başvuruda NLO ortancası 5,08 ve 24. saatteki NLO ortancası 5,67 olarak saptanırken enfeksiyonlu hastalarda başvurudaki NLO ortancası 9,34 ve 24. saatteki NLO 12,51 ile istatistiksel anlamlı olarak belirgin yüksekti. NLO alt gruplara göre analiz edildiğinde enfeksiyonlu metastatik hastalığı olan grupta diğer gruplardan istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Enfeksiyonu olmayan metastatik hastalarda 24. saatte bakılan NLO ortancası metastatik olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

CRP ve NLO'nun kanser hastalarında prognostik bir belirteç olabileceği pek çok çalışmada test edilmiştir (5-8, 126-128). Metastatik hastalarda prognozun metastatik olmayan hastalardan daha kötü olduğu bilinmektedir (126, 136). Mortalite oranı enfeksiyonu olmayıp metastazı olan hasta grubunda enfeksiyonu ve metastazı olmayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Kontrol grubunda olduğu gibi enfeksiyonlu hastalarda da metastazı olanlar olmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak ölüm oranının daha fazla olduğu saptandı. Enfeksiyonu ve metastazı olan grupta maligniteye bağlı ölüm oranı daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer yandan tüm hastalar içinde ölen hastalar taburcu edilenlerle karşılaştırıldığında yatış ve 24. saatte bakılan CRP ve NLO ortancaları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışma verilerimiz son çalışmalarla benzer şekilde metastatik hastalığı olan grupta CRP ve NLO değerlerinin daha yüksek olduğu bulgusunu desteklemektedir. Yine de çalışmamızda mortalite yalnızca hastane yatışı süresince takip edilebildiğinden CRP'nin mortalite ve prognozla ilişkisinin daha doğru değerlendirilebilmesi için prospektif ve daha uzun dönem izlem yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşünderiz.

Kanserli hastalarda NLO'nun enfeksiyonu saptamadaki gücünü araştırmak için yapılan ROC eğrisi analizinde başvurudaki NLO için AUC 0,685, en iyi cut-off değeri %59,68 duyarlılık, %69,53 özgüllük, %60,99 PPD ve %68,35 NPD ile 7,823 saptandı. 24. saat NLO ROC eğrisi analizinde AUC 0,698, en iyi cut-off değer %63,98 duyarlılık, %69,96 özgüllük, %62,96 PPD ve %70,87 NPD ile 8,4 saptandı. NLO'nun da enfeksiyonu olan kanser hastalarında enfeksiyonu olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak belirgin yüksek olması, kolay hesaplanabilir ve ucuz maliyetli bir test olması nedeniyle enfeksiyon tanısını desteklemekte kullanılabilecek bir test olduğu görüşünderiz.

Çalışmamızın güçlü yönleri erişkin solid tümörlü hastalarda enfeksiyonu saptamada CRP ve NLO'nun cut-off seviyesinin araştırıldığı az sayıda çalışmadan biri olması, 240 enfeksiyonlu ve 240 enfeksiyonsuz toplam 480 kanser hastasından oluşması ve bu sayının literatürde yer alan çalışmalardaki hasta sayılarından fazla olması ve NLO oranını değerlendirirken çalışma hastalarından nütropenik grubun çıkarılması olarak sayılabilir. Zayıf yönleri ise çalışmamızın retrospektif olması, hastaların sadece yatış süresi boyunca olan kayıtlarının alınabilmesi sayılabilir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda enfeksiyonu olan solid kanserli hastaların başvuru ve 24. saat ortanca CRP değeri 170,0 mg/L ve 157,5 mg/L, enfeksiyonu olmayan hastaların başvuru ve 24. saat CRP değerleri sırasıyla 51,0 mg/L ve 47,5 mg/L olarak bulundu. Her iki grupta da CRP değerleri normal sınırların oldukça üzerinde olmasına rağmen bu değerler enfeksiyonu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Solid kanserli hastalarda enfeksiyonu belirlemede CRP cut-off'u için yapılan ROC eğrisi analizinde en iyi cut-off değeri 108 mg/L olarak saptanırken 24. saat CRP değeri için ise bu değer 88 mg/L idi.

CRP'nin metastatik malignite tanısı olan hastalar arasında enfeksiyonu belirlemedeki en iyi başvuru cut-off değeri 118mg/L, 24. Saat cut-off değeri 121 mg/L olarak bulundu. Enfeksiyonu olup nötropenik olmayan hastalarda yatış ve 24. saat NLO ortanca değerlerinin enfeksiyonu ve nötropenisi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Aynı zamanda bu değerlendirmede enfeksiyonu ve metastazı olmayan hasta grubunda 24. saat NLO ortanca değeri diğer hasta gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü.

Solid kanserli hastalarda NLO'nun enfeksiyonu saptamadaki gücünü araştırmak için yapılan ROC eğrisi analizinde başvurudaki NLO için en iyi cut-off değeri 7,823 saptanırken, 24. saat en iyi cut-off değeri 8,4 olarak belirlendi.

Sonuçta her iki test de kanser hastalarında enfeksiyonu belirlemede kullanılmakla beraber cut-off değerlerinin yüksek olduğunun bilinmesi önemlidir. Enfeksiyona ait klinik bulguları olmayan kanser hastalarına sadece CRP veya NLO yüksekliği nedeniyle gereksiz antibiyoterapi planı yapılmamalıdır. Metastatik hastalarda da bu değerler metastatik olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda ölen hastalarda ortanca CRP değerleri yüksek olarak bulunmuştur. CRP ve NLO'nun mortalite ve prognozla ilişkisini belirlemek için prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Büyükberber N, Sevinç A. İnfeksiyon ve Kanserde C-Reaktif Protein. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2003;12(2).
2. Şişman AR, Küme T, Akan P, Tuncel P. C-Reactive Protein: Clinical Significance, Improvements in Methodology, Pre-Analytical and Analytical Variations. Türk Klinik Biyokimya Dergi. 2007;41(5 : 33).
3. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. The Journal of biological chemistry. 2004;279(47):48487-90.
4. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Molecular immunology. 2001;38(2-3):189-97.
5. Amano K, Maeda I, Morita T, Miura T, Inoue S, Ikenaga M, et al. Clinical Implications of C-Reactive Protein as a Prognostic Marker in Advanced Cancer Patients in Palliative Care Settings. Journal of pain and symptom management. 2016;51(5):860-7.
6. Nakatsu T, Motoyama S, Maruyama K, Usami S, Sato Y, Miura M, et al. Tumoral CRP expression in thoracic esophageal squamous cell cancers is associated with poor outcomes. Surgery today. 2012;42(7):652-8.
7. Can C, Acikalin MF, Ozen A, Dundar E. Prognostic impact of intratumoral C-reactive protein expression in patients with clear cell renal cell carcinoma. Urologia internationalis. 2014;92(3):270-5.
8. Oh BS, Jang JW, Kwon JH, You CR, Chung KW, Kay CS, et al. Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. BMC Cancer. 2013;13:78.
9. Vano YA, Oudard S, By MA, Tetu P, Thibault C, Aboudagga H, et al. Optimal cut-off for neutrophil-to-lymphocyte ratio: Fact or Fantasy? A prospective cohort study in metastatic cancer patients. PloS one. 2018;13(4):e0195042.
10. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? Renal failure. 2015;37(2):225-9.

11. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PloS one*. 2014;9(1):e87315.
12. De Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical care (London, England)*. 2010;14(5):R192.
13. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PloS one*. 2012;7(8):e42860.
14. R. Nath S, Jayapalan S, Nair H, Kusumakumary P, Prema NS, Priyakumari T, et al. Comparative diagnostic test evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein in suspected bloodstream infections in children with cancer. *Journal of medical microbiology*. 2017;66(5):622-7.
15. Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2011;43(3):176-80.
16. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *European journal of internal medicine*. 2006;17(6):430-3.
17. Arslan H. İmmün Yetmezlikli Hastada Enfeksiyona Genel Yaklaşım. In: Willke A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2017. p. 649-54.
18. Donnelly JP, Blijlevens NMA, van der Velden WJFM. 309 - Infections in the Immunocompromised Host: General Principles. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015. p. 3384-94.e2.
19. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals of internal medicine*. 1966;64(2):328-40.

20. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Archives of internal medicine*. 1975;135(5):715-9.
21. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. *Annals of Hematology*. 2003;82(2):S105-S17.
22. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update Summary. *Journal of oncology practice*. 2018;14(4):250-5.
23. Hubel K, Hegener K, Schnell R, Mansmann G, Oberhauser F, Staib P, et al. Suppressed neutrophil function as a risk factor for severe infection after cytotoxic chemotherapy in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol*. 1999;78(2):73-7.
24. Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, Pinkhas J. Prednisone-induced leukocytosis. Influence of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. *The American journal of medicine*. 1981;71(5):773-8.
25. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Annals of internal medicine*. 1993;119(12):1198-208.
26. Herzer P, Lemmel EM. Inhibition of granulocyte function by prednisolone and non-steroid anti-inflammatory drugs. Quantitative evaluation with NBT test and its correlation with phagocytosis. *Immunobiology*. 1980;157(1):78-88.
27. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(8):798-806.
28. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2016;67:21-37.

29. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2011;15(1):e2-16.
30. Yuste J, Sen A, Truedsson L, Jonsson G, Tay LS, Hyams C, et al. Impaired opsonization with C3b and phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae* in sera from subjects with defects in the classical complement pathway. *Infection and immunity*. 2008;76(8):3761-70.
31. Tepler I, Elias L, Hussein M, Rosen G, Chang A, Moore J, et al. A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy. *Blood*. 1996;87(9):3607-14.
32. Gafter-Gvili A, Mansur N, Bivas A, Zemer-Wassercug N, Bishara J, Leibovici L, et al. Thrombocytopenia in *Staphylococcus aureus* bacteremia: risk factors and prognostic importance. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(5):389-96.
33. Fuchs E, Raghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. *Nature Reviews Genetics*. 2002;3(3):199-209.
34. Fredricks DN. Microbial Ecology of Human Skin in Health and Disease. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2001;6(3):167-9.
35. Hannigan GD, Grice EA. Microbial ecology of the skin in the era of metagenomics and molecular microbiology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2013;3(12):a015362.
36. Høiby N, Jarløv JO, Kemp M, Tvede M, Bangsbo JM, Kjerulf A, et al. Excretion of ciprofloxacin in sweat and multiresistant *Staphylococcus epidermidis*. *The Lancet*. 1997;349(9046):167-9.
37. Høiby N, Pers C, Johansen HK, Hansen H. Excretion of β -Lactam Antibiotics in Sweat—a Neglected Mechanism for Development of Antibiotic Resistance? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44(10):2855.
38. Horn TD. Antineoplastic Chemotherapy, Sweat, and the Skin. *Archives of Dermatology*. 1997;133(7):905-6.
39. Pu YL, Li ZS, Zhi XX, Shi YA, Meng AF, Cheng F, et al. Complications and Costs of Peripherally Inserted Central Venous Catheters Compared With Implantable Port Catheters for Cancer Patients: A Meta-analysis. *Cancer nursing*. 2019.

40. Shah H, Bosch W, Thompson KM, Hellinger WC. Intravascular catheter-related bloodstream infection. *Neurohospitalist*. 2013;3(3):144-51.
41. Kim S, Covington A, Pamer EG. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. 2017;279(1):90-105.
42. Salzman NH. Microbiota-immune system interaction: an uneasy alliance. *Current Opinion in Microbiology*. 2011;14(1):99-105.
43. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(30):3043-54.
44. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1211-21.
45. Rashid M-U, Weintraub A, Nord CE. Effect of new antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Anaerobe*. 2012;18(2):249-53.
46. Samonis G, Mantadakis E, Barbounakis E, Kofteridis D, Papadakis G, Sifaki L, et al. Effects of tigecycline and daptomycin on murine gut colonization by *Candida albicans*. *Mycoses*. 2008;51(4):324-7.
47. Spijkervet FKL, van Saene HKF, Panders AK, Vermey A, van Saene JJM, Mehta DM, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1989;67(2):154-61.
48. Bow EJ, Louie TJ. Changes in endogenous microflora among febrile granulocytopenic patients receiving empiric antibiotic therapy: implications for fungal superinfection. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1987;137(5):397-403.
49. Herwaldt LA, Hollis RJ, Boyken LD, Pfaller MA. Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci isolated from immunocompromised patients. *Infection control and hospital epidemiology*. 1992;13(2):86-92.
50. Soga Y, Maeda Y, Ishimaru F, Tanimoto M, Maeda H, Nishimura F, et al. Bacterial substitution of coagulase-negative staphylococci for streptococci on the oral

mucosa after hematopoietic cell transplantation. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2011;19(7):995-1000.

51. Van Seville YZA, Stansborough R, Wardill HR, Bateman E, Gibson RJ, Keefe DM. Management of Mucositis During Chemotherapy: From Pathophysiology to Pragmatic Therapeutics. *Current Oncology Reports*. 2015;17(11):50.

52. Stringer AM, Gibson RJ, Bowen JM, Keefe DM. Chemotherapy-induced modifications to gastrointestinal microflora: evidence and implications of change. *Current drug metabolism*. 2009;10(1):79-83.

53. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):1995-2025.

54. Berger K, Staudenmaier T, Cenzer I, Crispin A, Strobach D, Ostermann H. Epidemiology, patient adherence, and costs of oral mucositis in routine care in stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*. 2019.

55. Bowen JM, Gibson RJ, Coller JK, Blijlevens N, Bossi P, Al-Dasooqi N, et al. Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(10):4011-22.

56. Radocha J, Paterová P, Zavřelová A, Víšek B, Gabalec F, Žemličková H, et al. Viridans group streptococci bloodstream infections in neutropenic adult patients with hematologic malignancy: Single center experience. *Folia Microbiologica*. 2018;63(2):141-6.

57. Ramanan P, Barreto JN, Osmon DR, Tosh PK. Rothia bacteremia: a 10-year experience at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(9):3184-9.

58. Murakami K, Mori T, Kato J, Shimizu T, Kohashi S, Sakurai M, et al. Bacteremia due to *Capnocytophaga* species during chemotherapy-induced neutropenia in patients with hematological malignancies. [*Rinsho ketsueki*] The Japanese journal of clinical hematology. 2017;58(3):210-5.

59. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):2026-46.
60. Yurt S, Koşar A, Filiz A. Akciğer kanseri ve enfeksiyonlar. *Bulletin of Thoracic Surgery/Toraks Cerrahisi Bülteni*. 2015;9(4).
61. Pisano M, Zorcolo L, Merli C, Cimbanassi S, Poiasina E, Ceresoli M, et al. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J Emerg Surg*. 2018;13:36-.
62. Rivera DR, Gallicchio L, Brown J, Liu B, Kyriacou DN, Shelburne N. Trends in Adult Cancer-Related Emergency Department Utilization: An Analysis of Data From the Nationwide Emergency Department Sample. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):172450-e.
63. Mudambi L, Miller R, Eapen GA. Malignant central airway obstruction. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 10):S1087-S110.
64. Guimaraes MD, Bitencourt AGV, Marchiori E, Chojniak R, Gross JL, Kundra V. Imaging acute complications in cancer patients: what should be evaluated in the emergency setting? *Cancer Imaging*. 2014;14(1):18-.
65. Ballard DH, Mokkarala M, D'Agostino HB. Percutaneous drainage and management of fluid collections associated with necrotic or cystic tumors in the abdomen and pelvis. *Abdominal radiology (New York)*. 2019;44(4):1562-6.
66. Eguchi K, Ogura M, Hisaoka K, Bekku E, Suda S, Shimogawara T, et al. Successful treatment of esophagopleural fistula following pulmonary resection for primary lung cancer: a case report. *Surg Case Rep*. 2019;5(1):78-.
67. Li S, Fan J, Liu J, Zhou J, Ren Y, Shen C, et al. Neoadjuvant therapy and risk of bronchopleural fistula after lung cancer surgery: a systematic meta-analysis of 14 912 patients. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016;46(6):534-46.
68. Carter JJ, Whelan RL. The immunologic consequences of laparoscopy in oncology. *Surgical oncology clinics of North America*. 2001;10(3):655-77.
69. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):489-95.
70. Chandra RK. Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. *Arch Dis Child*. 1973;48(11):864-6.

71. Hassan TH, Badr MA, Karam NA, Zkaria M, El Saadany HF, Abdel Rahman DM, et al. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(47):e5395-e.
72. Adamo SA. The stress response and immune system share, borrow, and reconfigure their physiological network elements: Evidence from the insects. *Hormones and behavior*. 2017;88:25-30.
73. Baykal Y, Nevruz O, Özdemir Ç. Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal Aks Ve İmmün Sistem. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 1998;18(6):341-50.
74. Vlahos R, Bozinovski S. Protocols to Evaluate Cigarette Smoke-Induced Lung Inflammation and Pathology in Mice. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2018;1725:53-63.
75. Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchiaro GA, Scavone C, Curi R, et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2007;40(8):1037-44.
76. Kumar S, Dikshit M. Metabolic Insight of Neutrophils in Health and Disease. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2099-.
77. Arslan H. İmmün Yetmezlikli Hastalarda Gelişen Enfeksiyonlar. In: Kurt H, Gündeş S, Geyik M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2016. p. 137-46
78. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. 310 - Prophylaxis and Empirical Therapy of Infection in Cancer Patients. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015. p. 3395-413.e2.
79. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(10):1296-304.

80. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(4):427-31.
81. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. Current Treatment Options in *Gastroenterology*. 2006;9(3):249-55.
82. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *Journal of oncology practice*. 2019;15(1):19-24.
83. Fares J, Khalil M, Chaftari A-M, Hachem R, Jiang Y, Kantarjian HM, et al. Impact of Catheter Management on Clinical Outcome in Adult Cancer Patients With Gram-Negative Bacteremia. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10):ofz357-ofz.
84. Epstein L, See I, Edwards JR, Magill SS, Thompson ND. Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infections (MBI-LCBI): Descriptive Analysis of Data Reported to National Healthcare Safety Network (NHSN), 2013. *Infection control and hospital epidemiology*. 2016;37(1):2-7.
85. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Seminars in hematology*. 2010;47(2):187-98.
86. Quartier P, Tournilhac O, Archimbaud C, Lazaro L, Chaleteix C, Millet P, et al. Enteroviral meningoencephalitis after anti-CD20 (rituximab) treatment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(3):e47-9.
87. Del Castillo M, Romero FA, Arguello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G. The Spectrum of Serious Infections Among Patients Receiving Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(11):1490-3.
88. Metan G, Akova M. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyonlar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2017. p. 654-60.
89. Kayaaslan B. Febril Nötropenik Hasta Takibinde Kılavuzlar: IDSA ve ECIL Karşılaştırması Flora. 2016;21(1):1-9.

90. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(6):Cd003038.
91. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of Unknown Origin in Febrile Leukopenia. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2007;21(4):1055-90.
92. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of hematology*. 2019;98(5):1051-69.
93. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L, Paul M. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;6(6):CD003914-CD.
94. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43(4):447-59.
95. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):606-11.
96. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
97. Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem transplantation: Fungal infections. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2017;10(4):239-44.

98. Akalın H. Febril Nötropenide Antifungal Tedavi. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*. 2011;4(2):33-42.
99. Yuan W, Ren J, Guo X, Guo X, Cai S. Preemptive Antifungal Therapy for Febrile Neutropenic Hematological Malignancy Patients in China. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2016;22:4226-32.
100. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(14):1391-402.
101. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(23):3849-54.
102. Leeflang MMG, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJPM, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2015(12):CD007394-CD.
103. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. The halo sign. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):4-.
104. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(10):1417-27.
105. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):200.
106. Sajadi MM, Mackowiak PA. 55 - Temperature Regulation and the Pathogenesis of Fever. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition)*. Philadelphia: Content Repository Only!; 2015. p. 708-20.e4.
107. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *Jama*. 1992;268(12):1578-80.

108. Köse Ş, Akkoçlu G, Türken M, Gözaydın A, Çavdar G, Ersan G. Ateş yüksekliği nedeniyle başvuran 88 olguda ateş etyolojisinin araştırılması. *Klimik Dergisi*. 2010;23(1):18-21.
109. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, et al. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2006;14(7):763-9.
110. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2005;6(11):1045-56.
111. Dominiczak MH. Blood and Plasma Proteins. In: Baynes JW, Dominiczak MH, editors. *Medical Biochemistry: Academic Press*; 2019. p. 589-98.
112. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2005;117(2):104-11.
113. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*. 2018;9:754-.
114. Le Gall C, Desideri-Vaillant C, Nicolas X. [Significations of extremely elevated C-reactive protein: about 91 cases in a French hospital center]. *Pathologie-biologie*. 2011;59(6):319-20.
115. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003;123(6):2043-9.
116. Neijmann ŞT, Kural A, Işıksaçan N, Gedikbaşı A. Turbidimetrik Yöntemin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2016;14(1):12-7.
117. Mantovani A, Garlanda C, Allavena P. Molecular pathways and targets in cancer-related inflammation. *Annals of medicine*. 2010;42(3):161-70.
118. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1073-81.
119. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(7):540-50.

120. Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Shiratori T, Aoki T, et al. Elevation of preoperative serum C-reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of surgical oncology*. 2003;83(4):248-52.
121. Amano K, Maeda I, Morita T, Baba M, Miura T, Hama T, et al. C-reactive protein, symptoms and activity of daily living in patients with advanced cancer receiving palliative care. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017;8(3):457-65.
122. Miedema KGE, de Bont ESJM, Elferink RFMO, van Vliet MJ, Nijhuis CSMO, Kamps WA, et al. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011;19(10):1593-600.
123. Hatipoğlu H, Erkal S, Türkmen S, Engerek N, Kurt K, Şiraneci R. Enfeksiyon Hastalıklarının Tanısında Laboratuvar Bulguları. *JOPP Derg*. 2011;3(1):5-11.
124. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Critical care medicine*. 1999;27(7):1230-51.
125. Giraldo NA, Becht E, Vano Y, Sautes-Fridman C, Fridman WH. The immune response in cancer: from immunology to pathology to immunotherapy. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2015;467(2):127-35.
126. Wang S, Zhang Z, Fang F, Gao X, Sun W, Liu H. The neutrophil/lymphocyte ratio is an independent prognostic indicator in patients with bone metastasis. *Oncology letters*. 2011;2(4):735-40.
127. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;88(1):218-30.
128. Dirican N, Karakaya YA, Gunes S, Daloglu FT, Dirican A. Association of intratumoral tumour-infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in non-small cell lung cancer. *The clinical respiratory journal*. 2017;11(6):789-96.

129. Odagiri T, Morita T, Sakurai H, Yamada H, Matsuo N, Matsumoto Y, et al. A Multicenter Cohort Study to Explore Differentiating Factors between Tumor Fever and Infection among Advanced Cancer Patients. *Journal of palliative medicine*. 2019;22(11):1331-6.
130. Persson L, Soderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *European journal of haematology*. 2005;74(4):297-303.
131. Li F, Zhang W, Hu H, Zhang Y, Huang D. Diagnostic value of procalcitonin, C-reactive protein and lactate dehydrogenase in paediatric malignant solid tumour concurrent with infection and tumour progression. *Sci Rep*. 2019;9(1):5903-.
132. Kallio R, Bloigu A, Surcel HM, Syrjala H. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in differential diagnosis between infections and neoplastic fever in patients with solid tumours and lymphomas. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2001;9(2):124-8.
133. Yaegashi H, Izumi K, Kitagawa Y, Kadono Y, Konaka H, Mizokami A, et al. Differential diagnosis between bacterial infection and neoplastic fever in patients with advanced urological cancer: the role of procalcitonin. *Int J Urol*. 2014;21(1):104-6.
134. Maeda T, Yoshino K, Yamashita C, Nagai K, Oaku S, Kato M, et al. Dynamics of neutrophil and C-reactive protein reflect the clinical course of pyrexia during combination therapy with dabrafenib and trametinib. *The Journal of dermatology*. 2019;46(8):716-9.
135. Shilpakar R, Paudel BD, Neupane P, Shah A, Acharya B, Dulal S, et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein As Markers of Bacteremia in Patients With Febrile Neutropenia Who Receive Chemotherapy for Acute Leukemia: A Prospective Study From Nepal. *Journal of global oncology*. 2019;5:1-6.
136. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature reviews Cancer*. 2002;2(8):584-93.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 23/01/2019
TOPLANTI NO : 2019/02

KARARLAR :

- 2- 07/11/2018 tarih ve 2018/21 sayılı toplantıda onay alan Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2018-220-07/11 Protokol no'lu "Kanser Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Oranlarının ve CRP Değerlerinin, Enfeksiyon ile ilişkisinin Retrospektif Araştırılması" konulu çalışma başlığının "Kanser Hastalarında Nötrofil/Lenfosit Oranlarının ve CRP Değerlerinin Enfeksiyon ile ilişkisinin Retrospektif Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi talebinin uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
Zonguldak B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı