

**T. C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA**  
**BAKTERİYEL İNFEKSİYONLARIN TANISAL VE PROGNOSTİK BİR**  
**GÖSTERGESİ OLARAK PROKALSİTONİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

129989

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. FUNDA YETKİN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. ESİN ŞENOL**

**ANKARA-2003**



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>I-GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>II-GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>A-FEBRİL NÖTROPENİ</b>	<b>3</b>
1- TANIMLAR	3
2- EPİDEMIYOLOJİ	12
3- ETYOLOJİ	13
4- KLİNİK YAKLAŞIM	19
5- LABORATUVAR YAKLAŞIM	20
6- TEDAVİ	24
<b>B-PROKALSİTONİN</b>	<b>32</b>
1- TARİHÇE	32
2- PROKALSİTONİNİN ÖNEMİ	33
3- PROKALSİTONİNİN MOLEKÜLER YAPISI VE ÜRETİMİ	34
4- PROKALSİTONİNİN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	36
5- PROKALSİTONİN VE SİTOKİNLER	38
6- PROKALSİTONİN VE C-REAKTİF PROTEİN	40
7- FARKLI KLİNİK DURUMLARDA PROKALSİTONİN	41
8- FEBRİL NÖTROPENİDE PROKALSİTONİN	42
9- PROKALSİTONİNİN KULLANIM ALANLARI	43
<b>III-GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>45</b>
<b>IV-BULGULAR</b>	<b>53</b>
<b>V-TARTIŞMA VE SONUÇLAR</b>	<b>72</b>
<b>VI-ÖZET</b>	<b>83</b>
<b>VII-KAYNAKLAR</b>	<b>85</b>

## I. GİRİŞ

Kanser hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedeni infeksiyonlardır. Bu hastalarda infeksiyonlarla ilişkili en önemli faktör ise; gerek sitotoksik kemoterapi rejimleri, gerek kemik iliği ya da kök hücre nakli sonucunda gelişen nötropenidir. Günümüzde nötropeni ve infeksiyon arasındaki ilişki iyi bilinmektedir.

Ayrıca nötropenik hastalarda konak savunmasındaki bozukluklar nedeniyle yeterli inflamatuvar yanıt ortaya çıkmamakta ve çoğunlukla infeksiyonların tek bulgusu ateş olmaktadır.

Ateşin yüksek olasılıkla infeksiyonla ilişkili olması, erken tedavi verilmediğinde infeksiyonun hızla fatal seyretmesi, fatal infeksiyonların da yarım fazlasının bakterilerle ilişkili olduğunun bilinmesi nedeniyle ateşi olan nötropenik hastalarda hemen ampirik antibakteriyel tedavi başlanması standart bir yaklaşım olarak kabul görmektedir. Ancak bu yaklaşımın direnç gelişimi, ikincil infeksiyon, maliyet ve toksisite gibi sorunlara yol açtığı bilinmektedir. Ciddi infeksiyonlar için yüksek riskli febril nötropenili hastaların erken tanısı, antimikrobiyal tedavi ve hospitalizasyona karar vermede yararlı olmaktadır.

Inflamatuvar parametrelerin febril nötropenik hastalardaki infeksiyonlarda tanısal değeri sınırlıdır. Bu nedenle bakteriyel infeksiyonların erken tanımlanabilmesi için duyarlılık ve özgüllüğü yüksek tanısal yöntemlerle ilgili arayış sürmektedir. Bakteriyel infeksiyonların yeni bir göstergesi olan prokalsitonin, kalsitoninin öncül hormonudur ve inflamatuvar cevabın var olan parametrelerinden farklı özelliklere sahiptir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda febril nütropenili hastalarda prokalsitonin serum düzeylerinin bakteriyel olmayan inflamasyon ile bakteriyel infeksiyonların ayırımında ve böylece bakteriyel infeksiyonların erken tanısında yararlı olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca bakteremiye neden olan mikroorganizma tipi ile prokalsitonin düzeylerinin ilişkili olabileceği ve tedavi cevabı ile prokalsitonin düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu da bildiren çalışmalar söz konusudur.

Ancak febril nütropenili hastalarda lokalize infeksiyon ile baktereminin eşlik ettiği infeksiyon ayırımında prokalsitoninin değerini belirlemek, bakteremiye neden olan mikroorganizma tipi ile prokalsitonin düzeylerinin ilişkisini saptamak için geniş hasta grupları ile çalışmalara gerek olduğu vurgulanmaktadır.

Bu çalışmada, maligniteli hastalarda gelişen febril nütropeni ataklarında bakteriyel infeksiyonların tanısall ve prognostik bir göstergesi olarak prokalsitoninin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## II. GENEL BİLGİLER

### A. FEBRİL NÖTROPENİ

Nötropenin bir sonucu olarak ateş ve infeksiyon ilk kez yaklaşık 100 yıl önce tanımlanmıştır. Ancak o yıllarda nadir karşılaşılan bir durum olması nedeni ile az ilgi görmüştür. Daha sonraları kanserli hastalarda sitotoksik tedavi kullanımının yaygınlaşmasıyla önemli bir klinik sorun haline gelmiştir (40). Akut lösemili kemoterapi alan hastalarda nötropenin süresi ve derecesi ile infeksiyonun sıklığı arasındaki ilişki ilk kez 1966 yılında Bodey ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (10).

Son 10 yıl içinde hematolojik maligniteli hastalarda daha yoğun kemoterapi uygulanabilmesi, allojenik kemik iliği nakli ve otolog kök hücre infüzyonu gibi yeni tekniklerin geliştirilmesi, büyüme faktörlerinin uygulanması, santral venöz kateterlerin kullanımı, antimikrobiyal kemoterapi ve tanısal tekniklerdeki ilerlemeler prognozda iyileşme sağlamış ve ölüm hızı %70'lerden %10'lara kadar düşmüştür. Yaşam süresini uzatmadaki bu başarı gelişen derin immüsupresyon nedeniyle hastalarda infeksiyonlara artan duyarlılığı da beraberinde getirmiştir (32). Kemoterapi alan kanser hastalarında mortalite ve morbiditenin bilinen en önemli nedeni infeksiyöz komplikasyonlardır (74).

#### 1- TANIMLAR:

**Ateş Tanımı:** Tek oral ölçümde vücut ısısının  $\geq 38.3$  °C (101 °F) olarak saptanması ya da bir saat veya daha fazla süreyle  $\geq 38.0$  °C (100.4 °F) ölçümü ateş olarak tanımlanmaktadır (36,37).

**Nötropeni Tanımı:** Nötrofil sayısı  $500 \text{ hücre/mm}^3$  altında olan ya da nötrofil sayısı  $1000 \text{ hücre/mm}^3$  altında olup hızla  $500 \text{ hücre/mm}^3$  altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak tanımlanmaktadır (36,37).

Ayrıca nötrofil sayısının  $100 \text{ hücre/mm}^3$  ve altında olduğu derin nötropeni, nötrofil sayısının hızlı düşüşü ve nötropeni süresinin 10 günden uzun olması hastada infeksiyon olasılığını belirgin olarak arttıran faktörlerdir (36,37).

### **İnfeksiyon Sınıflaması:**

Febril nötropenik hastalar başlangıçta ve izlemleri sırasında başlıca üç infeksiyon sınıfında değerlendirilirler. Bunlarla ilgili tanımlar aşağıda belirtilmiştir (36,37).

**Nedeni Açıklanamayan Ateş (FUO):** Klinik ve laboratuvar olarak gösterilebilmiş infeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmaktadır.

**Klinik Olarak Tanımlanmış İnfeksiyon (KTİ):** Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik yöntemlerle etkenin gösterilemediği infeksiyonlar şeklinde tanımlanmaktadır.

**Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış İnfeksiyon (MTİ):** Kan kültürü pozitif olan ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ve klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyonlar şeklinde tanımlanmaktadır.

### **İntravasküler Kateterle İlişkili İnfeksiyon Tanımları:**

Intravasküler kateter ile ilişkili infeksiyonlara febril nötropenik hastalarda sıklıkla rastlanmaktadır. Bu infeksiyonlar ABD'de mortalite ve morbiditenin başlıca nedenlerinden biridir. Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)'nin 2001 yılında yayınladığı rehberinde yer alan şekliyle kateter infeksiyonları ile ilgili tanımlar aşağıda belirtilmiştir (52).

**Kateter Kolonizasyonu:** Klinik bulgu yokluğunda, kateter ucundan, deri altı kateter segmentinden ya da kateter birleşme yerinden alınan kültürlerde anlamlı üremenin olması (semikantitatif kültürde  $\geq 15$  koloni oluşturan bakteri (kob) veya kantitatif kültürde  $\geq 10^3$  kob/ml üreme).

**Filebit:** Kateter çıkış yeri etrafında endurasyon ya da eritem, ısı artışı ve ağrı ya da hassasiyetin olması.

### **Çıkış Yeri İnfeksiyonu:**

Çıkış yeri infeksiyonu klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanabilir:

**1. Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanan:** Kateter çıkış yerindeki pürülan akıntidan etken mikroorganizmanın üretildiği durumlardır. Eşlik eden kan dolaşımı infeksiyonu olabilir.

**2. Klinik Olarak Tanımlanan:** Kateter çıkış yerinin 2 cm çevresindeki alanda eritem, endurasyon ve/veya hassasiyetin olması durumudur. Kateter çıkış yerinde ısı artışı, pürülan akıntı gibi infeksiyonun diğer bulguları ve eşlik eden kan dolaşımı infeksiyonu olabilir.

**Tünel İnfeksiyonu:** Tüneli kateterlerin (Hickman, Broviac kateterleri gibi) deri altındaki yolları boyunca kateter çıkış yerinden itibaren 2 cm'den fazla bir uzaklıkta hassasiyet, eritem, ve/veya endurasyonun olduğu durumlardır. Eşlik eden kan dolaşımı infeksiyonu olabilir.

**Cep İnfeksiyonu:** Tamamen implante edilmiş intravasküler bir cihaz rezervuarının deri altı cebinde infekte sıvının bulunduğu durumlardır. Sıklıkla deri altı cep üzerinde hassasiyet, eritem ve/veya endurasyon vardır. Spontan rüptür ve drenaj ya da üzerindeki deride nekroz görülebilir. Eşlik eden kan dolaşımı infeksiyonu olabilir.



**Kateterle İlişkili Kan Dolaşımı İnfeksiyonu:** Ateş, üşüme ve titreme gibi infeksiyonun klinik bulguları olan, periferik venden alınan kan örneklerinde bir ya da daha fazla üreme saptanan ve kateter dışında kan dolaşımı infeksiyonu kaynağı bulunmayan hastada ek olarak aşağıdakilerin birisinin bulunması gereklidir:

- Periferik kan örneğindeki ile aynı mikroorganizmanın (tür düzeyi, antibiyogram) semikantitatif kateter kültüründe  $\geq 15$  kob veya kantitatif kateter kültüründe  $\geq 10^2$  kob/ml düzeyinde üremesi.

- Kateter içinden ve periferik venden eş zamanlı alınan kantitatif kan kültürlerinde  $\geq 5:1$  oranında (kateterden alınan:periferik venden alınan) üreme saptanması.

**İnfüzyon Sıvısı İle İlişkili Kan Dolaşımı İnfeksiyonu:** İnfüzyon sıvısı ve periferik kan kültüründe aynı etkenin izole edilmesi durumunda tanımlanır.

#### **İnvaziv Fungal İnfeksiyonlarda Tanımlar:**

Son on yılda immünsuprese hastalarda, fırsatçı invaziv fungal infeksiyonların sıklığında giderek bir artış gözlenmektedir. Bu konuda klinik araştırmalar için standart tanımlamalar geliştirmek amacıyla uluslararası bir komite oluşturulmuş ve aşağıda belirtildiği gibi ayrıntılı tanımlamalar yapılmıştır (5).

#### **Kanıtlanmış İnvaziv Fungal İnfeksiyon:**

##### **1. Derin Doku İnfeksiyonları:**

**a) Küf mantarları için:** İğne aspirasyonu ya da biyopsi örneklerinde doku hasarının kanıtları ile birlikte histopatolojik ya da sitopatolojik incelemelerle hif yapılarının gösterilmesi veya normalde steril olan bölgelerden steril yöntemlerle alınan örnekte ve klinik ya da radyolojik olarak infeksiyon bulgusu olan bölgelerden (idrar ve mukazalar dışında) alınan örnekte üreme olması.

**b) Maya mantarları için:** Muköz membranlar dışında iğne aspirasyonu ya da biyopsi örneklerinde histopatolojik ya da sitopatolojik incelemelerle maya hücrelerinin gösterilmesi ya da normalde steril olan bölgelerden steril yöntemlerle alınan örnekte ve klinik ya da radyolojik olarak infeksiyon bulgusu olan bölgelerden (idrar, sinüsler ve mukazalar dışında) alınan örnekte üreme olması.

## **2. Fungemi:**

**a) Küf mantarları için:** Eşlik eden klinik bulgularla birlikte kan kültüründe küf mantarı üremesi (*Aspergillus* türleri ve *Penicillium marneffe*i dışındaki diğer *Penicillium* türleri hariç).

**b) Maya mantarları için:** Eşlik eden klinik bulgularla birlikte kan kültüründe *Candida* türleri ve diğer maya mantarlarının üremesi.

**Olası “Probable” İnvaziv Fungal İnfeksiyon:** En az bir tane konağa ait faktörün, bir mikrobiyolojik kriterin ve infeksiyon bulgusu olan bölgede bir majör ya da iki minör klinik kriterin olması. (Konağ faktörleri, mikrobiyolojik ve klinik kriterler Tablo-1’de gösterilmiştir).

**Mümkün Olan “Possible” İnvaziv Fungal İnfeksiyon:** En az bir tane konağa ait faktörün, bir mikrobiyolojik kriterin ya da infeksiyon bulgusu olan bölgede bir majör veya iki minör klinik kriterin olması.

**Tablo-I.** Kanserli ya da hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda invaziv fungal infeksiyonlar için konağa ait, mikrobiyolojik ve klinik kriterler

Konağa Ait Faktörler	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nötropeni (nötrofil sayısının 10 gün süre ile <math>&lt;500</math> hücre/mm<sup>3</sup> olması)</li> <li>2. Yüksek riskli, geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi uygulanan hastada 96 saatten uzun süren inatçı ateş</li> <li>3. Önceki 60 gün içinde 10 günden uzun süren nötropenisi olan, önceki 30 gün içinde immünsupresif tedavi alan, önceki nötropeni ataklarında kanıtlanmış ya da olası invaziv fungal infeksiyonu olan hastaların <math>&gt;38</math> °C veya <math>&lt;36</math> °C vücut ısısının olması</li> <li>4. Özellikle ciddi (grade <math>\geq 2</math>) ya da kronik yaygın graft-versus-host hastalığını işaret eden bulguların olması</li> <li>5. Önceki 60 gün içinde 3 haftadan uzun süreli kortikosteroidlerin kullanımı</li> </ol>
Mikrobiyolojik Kriterler	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Balgam ya da bronkoalveolar lavaj sıvısında <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Zygomycetes</i> ya da <i>Scedosporium</i> türlerini içeren küf mantarlarının, <i>Cryptococcus neoformans</i> ya da endemik bir fungal patojenin üremesi</li> <li>2. Sinüs aspirat örneklerinde küf mantarlarına ait doğrudan mikroskopik/sitolojik bulguların ya da kültürde üremenin olması</li> <li>3. Balgam ya da bronkoalveolar lavaj sıvısında küfler ya da <i>Cryptococcus</i> türlerine ait direk mikroskopik/sitolojik pozitif bulguların olması</li> <li>4. Bronkoalveolar lavaj sıvısı, BOS ya da 2 veya daha fazla kan örneğinde <i>Aspergillus</i> antijen pozitifliği</li> <li>5. Kan örneğinde kriptokokkal antijen pozitifliği</li> <li>6. Steril vücut sıvılarında fungal elementlerin direk mikroskopik/sitolojik olarak saptanması</li> <li>7. Kan, idrar ya da BOS'da <i>Histoplasma capsulatum</i> antijen pozitifliği</li> <li>8. Üriner kateter yokluğunda maya mantarlarının idrar kültüründe iki kere üremesi</li> <li>9. Üriner kateter yokluğunda idrarda <i>Candida</i> saptanması</li> <li>10. Kan kültüründe <i>Candida</i> türlerinin üremesi</li> </ol>
Klinik Kriterler	
Alt solunum sistemi infeksiyonları (Majör)	BT incelemesinde "halo" ya da "air-crescent" bulgusu, konsolidasyon bölgesinde kaviteleşme gibi yeni infiltratların varlığı
Alt solunum sistemi infeksiyonları (Minör)	Öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi, nefes darlığı gibi semptomlar; plevral sürtünme bulgusu; majör kriterlerde olmayan herhangi bir yeni infiltrat; plevral efüzyon
Sinonazal infeksiyonlar (Majör)	Sinüs duvarlarında erozyon, komşu yapılara infeksiyonun yayılımı, yaygın kafatası destrüksiyonu gibi invaziv fungal infeksiyonun açık radyolojik kanıtları
Sinonazal infeksiyonlar (Minör)	Burun akıntısı ve tıkanıklığı gibi üst solunum yolu semptomları; nazal ülserasyon ya da nazal mukozada eskar, burun kanaması; periorbital şişlik; maksiller hassasiyet; sert damakta perforasyon ya da siyah nekrotik lezyonlar
Santral sinir sistemi infeksiyonları (Majör)	Mastoidit ya da diğer parameningeal odaklar, ekstradural ampiyem, spinal kord ya da parankim içinde kitle lezyonları gibi açık radyolojik kanıtlar
Santral sinir sistemi infeksiyonları (Minör)	Kısmi felç, hemiparezi ve kranial sinir felçleri gibi fokal nörolojik bulgular; mental değişiklikler; meningeal irritasyon bulguları; BOS biyokimyası ve hücre sayısında anormallikler
Dissemine fungal infeksiyon	Başka bir nedenin bulunmadığı papüler ya da nodüler deri lezyonları; hematojen fungal korioretinit ya da endoftalmitin intraoküler bulguları
Kronik dissemine kandidiaz	BT, MRI ya da USG'de tanımlanan karaciğer ve/veya dalakta küçük, periferik apseler (boğa gözü lezyonları) ile birlikte serum alkalik fosfat düzeylerinde yükselme. Mikrobiyolojik kriterler olası infeksiyon için gerekli değildir.
Kandidemi	Olası kandidemi için klinik kriterler gerekli değildir. Mümkün olan kandidemi tanımlanmamıştır.

**Febril Nötropenik Hastalarda Risk Değerlendirmesi:**

Nötropenik ateşli hastalar gelişebilecek komplikasyonlar ve mortalite açısından aynı risk altında değildirler. Son yıllarda hastane izlemi gereksinimi, tedavide seçilecek antibiyotiklerin türü ve verilmiş yolu açısından yeni yaklaşımların uygulanabilirliğini araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu hastaları düşük veya yüksek risk gruplarına ayırma eğilimi oluşmuştur. Ayrıca düşük riskli hastaların saptanması ve bu hastaların ayaktan tedavisinin ikincil infeksiyon riskini ve tedavi maliyetini azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (32,41,64,74). Mevcut değişik risk belirleme yaklaşımları henüz istenilen duyarlılıkta değildir ve geliştirilmelerine gereksinim vardır (41). Nötropenik hastalarda infeksiyonlara eğilimi arttıran en önemli risk faktörleri Tablo-II'de gösterilmiştir (32).

**Tablo-II. Nötropenik hastalarda infeksiyonlara eğilimi arttıran risk faktörleri**

1. Ani başlangıçlı, uzun(>10 gün) ve derin(<100 hücre/mm<sup>3</sup>) nötropeni
2. Nötropeni ile eşzamanlı gelişen hücrel immünitede bozukluk
3. Ciddi mukozit
4. Deri ve mukozal dokularda kanama eğiliminin derecesi
5. Deriye penetre venöz kateterlerin sayısı
6. Mukozal doku hasarı ve böbrek fonksiyonlarında bozulmadan dolayı antibiyotiklerin kaybı, dağılım hacminin değişimi nedeniyle antimikrobiallerin farmakokinetiklerinin öngörülememesi
7. Allerjik reaksiyonlara daha fazla eğilimin olması ve birlikte kullanılan ilaçların istenmeyen etkileşimi

Yapılan bir çalışmada: kontrolsüz kanser, kardiyak ya da renal hastalık, hastaların kabulünde var olan hipotansiyon, solunum yetmezliği, mental durum değişikliği, dehidratasyon ve yetersiz oral alım gibi komorbidite faktörleri yüksek risk olarak değerlendirilmiş ve bunların herhangi birinin varlığında ciddi infeksiyöz komplikasyonlar (%35), bu risk faktörleri bulunmayan hastalara göre (%3) daha fazla saptanmıştır (32, 64). Nötropenisi olan hastalarda ciddi infeksiyonlar için kabul edilen düşük risk faktörleri Tablo-III 'de gösterilmiştir (37):

**Tablo-III.** Nötropenisi olan hastalarda infeksiyonlar için kabul edilen düşük risk faktörleri

Mutlak nötrofil sayısının $\geq 100$ hücre/mm <sup>3</sup> olması
Mutlak monosit sayısının $\geq 100$ hücre/mm <sup>3</sup> olması
Akciğer radyografisinde normal bulguların olması
Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının normal olması
Nötropeni süresinin 7 günden az olması
Nötropenin düzelmesinin 10 günden daha kısa süre içinde beklenmesi
Intravenöz kateter bölgesinde infeksiyon olmaması
Kemik iliğinde düzelmenin erken kanıtlarının olması
Altta yatan malignitenin remisyonu
En yüksek vücut ısısının 39.0 ° C'den az olması
Nörolojik ve mental değişikliklerin olmaması
Hastalık belirtilerinin olmaması
Abdominal ağrının olmaması
Şok, hipoksi, pnömoni, kusma ya da ishal gibi komorbidite durumlarının bulunmaması

Febril nütropenik hastalarda risk gruplarının belirlenmesinde kullanılan yöntemlerden birisi de “ The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index” (MASCC) kriterlerinin uygulanmasıdır. MASCC skoru hastada febril atak geliştiğinde Tablo-IV'deki kriterlere göre hesaplanmaktadır. En yüksek skor 26'dır. Skorun 21 veya daha yüksek olması komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler. Risk belirlemede bu skorlamanın pozitif prediktif değeri %91, özgüllüğü %68, duyarlılığı %71 olarak bulunmuştur (37, 41).

**Tablo-IV.** Febril nütropenik hastada risk değerlendirmesi için MASCC kriterlerine göre skora sistemi

Özellik	Skor
Asemptomatik veya hafif semptom	5
Hipotansiyon olmaması	5
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmaması	4
Solid tümör olması ya da önceden fungal infeksiyon geçirmemiş olması	4
Dehidratasyon olmaması	3
Orta derecede semptom	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş<60 olması <sup>a</sup>	2

<sup>a</sup> 16 yaş ve altı için geçerli değildir.

## 2- EPİDEMİYOLOJİ:

Yaklaşık 35 yıl önce ilk kez Bodey ve arkadaşları nütropenik hastalarda ölümcül bakteriyel infeksiyonların riskini rapor ettiler (10). Ayrıca nütropenin süresi ve derinliği de infeksiyon gelişiminde önemli faktörler olarak belirlendi. Bir haftadan kısa süren nütropenide ateş ve infeksiyon bulguları %30'dan az görülürken, bir haftadan uzun süreli nütropenisi olan neredeyse tüm hastalarda infeksiyon geliştiği vurgulanmaktadır. Nötrofil sayısı 100 hücre/mm<sup>3</sup>'den az olduğunda %47 ölümcül infeksiyon görülürken, 1000 hücre/mm<sup>3</sup>'den fazla nötrofil sayısı olanlarda bu oran %14 olarak belirtilmektedir (32).

Nütropeniye ek olarak, genellikle diğer hücrel ve humoral immün yanıtlarda da bozukluklar bulunmakta ve konağın çeşitli infeksiyon etkenlerinin saldırısına açık olmasında tüm bu mekanizmalar birlikte rol oynamaktadır. Daunorubisin, metotreksat ve vinkristin gibi kemoterapötik ilaçlar, nötrofil bakterisidal aktivitesi ve fagositozu gibi fonksiyonları da inhibe edebilmektedirler (32).

Özellikle kemik iliği nakil alıcılarında sık uygulanan oral antimikrobiyallerle infeksiyon profilaksisi ise normal florayı bozarak antibiyotiklere çoğul dirençli nozokomiyal patojenlerle kolonizasyona neden olabilmektedir.

Febril nütropenik hastalarda ampirik antibakteriyel tedavi ile ilgili ilk araştırmaların, bu yaklaşımın erken ölüm hızlarında belirgin azalmaya yol açtığını göstermesinin ardından ampirik antibakteriyel tedavi standart bir yaklaşım olmuştur (62). Bugün için bu hasta grubunda infeksiyon bulgularının saptandığı ilk bir saat içerisinde antimikrobiyal tedavi başlanması esastır (32).

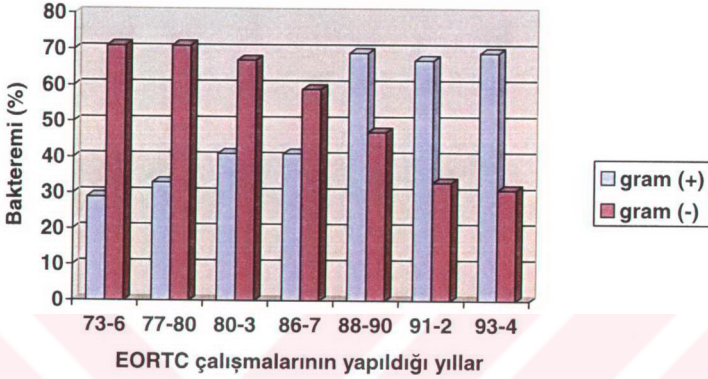
### 3- ETYOLOJİ:

Kanserli nütropenik hastalarda ateş nedeni %60-80 olasılıkla infeksiyonlardır (36,37,62). Bu infeksiyonların %20-25'inden bakteremi, %25'inden bakteremi dışı mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyonlar, %25'inden klinik olarak kanıtlanmış infeksiyonlar sorumludur. Kalan %5-10'luk bölümünde ise tümör nekrozu, primer hastalığa bağlı ateş, pirojenik ilaç kullanımı gibi infeksiyon dışı nedenler sorumlu tutulmaktadır. Hastaların çoğunda ise ateş nedeni saptanamamaktadır. Ancak bunlar ampirik olarak başlanan antibakteriyellere yanıt verdiği için ateş nedeninin klinik ve mikrobiyolojik olarak gösterilemeyen infeksiyonlara bağlı olması olasıdır (1). Febril nütropenik hastalarda gelişen ölümcül infeksiyonların yarısından fazlası bakteriyel infeksiyonlardır (1,36,37,40,44,62).

Son 20 yılda nütropenik hastalardaki infeksiyon etkenlerinin tipi ve dağılımı değişmiştir (1,32,40,58,59). 1970'li yılların başında bu grup hastalardaki bakteremilerin yaklaşık olarak %70'inden tek bir gram negatif bakteri sorumluyken, 1980'li yılların sonlarında bakteremilerin yaklaşık %70'inden tek bir gram pozitif bakteri sorumlu hale gelmiştir (59).

Bu hastalarda çok merkezli çalışmalar yapan en önemli gruplardan " The European Organization for Research and Treatment of Cancer- The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group" (EORTC-IATCG) tarafından 1973'lerden beri sürdürülen çalışmalar febril nütropenik hastalarda saptanan infeksiyon etkenlerindeki bu değişimin en iyi göstergesidir (1,32,40,59,74). Bu çalışmalarda incelenen hastalardaki bakteremi etkenleri Şekil-1'de gösterilmiştir.





**Şekil-1.** EORTC-IATCG çalışmalarında saptanan bakteremi etkenleri  
(Kaynak 59'dan uyarlanmıştır)

Gram pozitif infeksiyonların sıklığındaki artıştan sorumlu olduğu düşünülen faktörler Tablo-V' de gösterilmiştir (32,44,59).

**Tablo-V.** Gram pozitif infeksiyonların sıklığındaki artıştan sorumlu faktörler

1. Yoğun kemoterapi ve radyoterapinin gastrointestinal sistemde hasara ve mukozite yol açarak mikroorganizmalar için bir giriş kapısı oluşturması
2. Derin ve uzamış nötropeni
3. Muköz membranların farkına varılmayan herpetik lezyonları
4. Uzun süreli kalıcı intravenöz kateterlerin kullanımının artması (özellikle koagülaz-negatif stafilokokların neden olduğu bakteremiler için kaynak oluşturur)
5. Gastrit tedavisinde H<sub>2</sub>-reseptör antagonistlerinin kullanımı
6. Ko-trimoksazol ya da kinolonların profilaksizde kullanımı

Etken olarak sık izole edilen gram pozitif bakteriler arasında koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), viridans grup streptokoklar, *S. aureus* ve enterokok türleri yer almaktadır. Ayrıca *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium* türleri de daha az sıklıkta infeksiyonlara neden olmaktadır (32,36,37,59).

Bu etkenlerden KNS'lar, vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) ve *Corynebacterium jeikeium* gibi bakteriler sıklıkla daha yavaş seyirli infeksiyonlara neden olurlar ve spesifik tedavideki birkaç günlük gecikme önemli bir sorun yaratmaz. Ancak *S. aureus*, viridans grup streptokoklar ve pnömokoklar gibi diğer gram pozitif bakteriler hızla tedavi edilmediğinde ölümcül olabilen fulminan infeksiyonlara neden olabilirler (36,37).

Son yıllarda, bazı merkezlerdeki en sık etkenlerden olan viridans grup streptokokların oluşturduğu bakteremiler için, mukozit ve yüksek doz sitozin arabinozid kullanımının önemli risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Viridans grup streptokok bakteremisi özellikle ciddi mukoziti olan hastalarda görülür ve hastaların çoğunda antibakteriyeller ile yanıt alınır. Bir grup hastada ise hipotansiyon, döküntü ve/veya akut solunum sıkıntısı sendromu ile karakterize bir tablo gelişebilir. Alfa hemolitik streptokokkal şok sendromu olarak adlandırılan bu durum fulminan seyirli septik bir şoktur ve ölüm oranı %6-30 arasındadır (32,59).

Enterokokların sıklığı nötropenik kanser hastalarında da hastaneden kazanılan bakteremi etkenleri olarak artmaktadır. Dikkat çeken bir değişiklik de ciddi infeksiyonlarda çoğunlukla etken olan *Enterococcus faecalis*'in yerini *Enterococcus faecium*'un almasıdır. Enterokoklarda giderek artan vankomisin direnci ise bazı

merkezlerde ciddi bir problemdir. VRE'ların etken olduğu bakteremilerde mortalite hızı yüksektir (%73).

Nötropenik hastalardaki başlıca gram negatif infeksiyon etkeni bakteriler, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleridir (1,32,36,37,58,59). Gram negatif patojenler, özellikle de *Pseudomonas aeruginosa*, yüksek mortalite hızına sahiptir (32,40,58). Ampirik antimikrobiyal tedavinin geniş spektrumlu olması ve antibiyotik kombinasyonlarının optimal kullanımı mortalite hızını azaltmıştır (40). Günümüzde *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* türleri gibi nonfermentatif gram negatif basillerin sıklığında artış bildirilmektedir. Bu etkenler ise febril nötropenide ampirik tedavide kullanılan antimikrobiyallere çoğunlukla dirençlidirler (32).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı merkezlerde infeksiyon etkeni olarak gram negatif bakterilerin sıklığında bir artış gözlemlendiği bildirilmektedir (37,59). Ancak bunlar, erken yıllardaki gram negatif bakterilerden farklı olarak genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) enzimi sentezleyerek tedavide sorun yaratan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi etkenlerdir. Bazı penisilin ve sefalosporin türevi antibiyotiklere karşı direnç geliştirmekte ve böylece bu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanımlarını kısıtlamaktadırlar (58).

Nötropenik kanser hastalarında, özellikle kinolon profilaksisinin yaygın olarak kullanıldığı merkezlerde bakteremi nedeni olan *Escherichia coli* suşlarında artan sıklıkta kinolon direnci de rapor edilmektedir (59).

Başta *Bacteroides fragilis* ve diğer *Bacteroides* türleri olmak üzere anaerobik etkenler genellikle polimikrobiyal infeksiyonlara neden olurlar. *Clostridium septicum* tiftitis sendromu ile ilişkili olabilmektedir. Ayrıca *Clostridium difficile* sitotoksik

kemoterapi ve çeşitli antibiyotiklerin kullanımına ikincil olarak gelişen psödomembranöz enterokolit tablosuna yol açmaktadır (1,32).

Günümüzde nötropenik hastaların febril ataklarında saptanan bakteriyel etkenler Tablo-VI'da gösterilmiştir (37).

**Tablo-VI.** Febril nötropenik ataklarda saptanan bakteriyel etkenler

Gram pozitif kok ve basiller	Gram negatif basil ve koklar		Anaerobik kok ve basiller
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>a</sup> Koagülaz-pozitif ( <i>Staphylococcus aureus</i> ) Koagülaz-negatif ( <i>Staphylococcus epidermidis</i> ve diğerleri) <i>Streptococcus</i> spp. <sup>a</sup> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans grup streptokoklar <i>Enterococcus faecalis/faecium</i> <sup>a</sup> <i>Corynebacterium</i> spp. <sup>a</sup> <i>Bacillus</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Stomatococcus mucilaginosus</i> <i>Lactobacillus rhammesus</i> <i>Leuconostoc species</i>	<i>Escherichia coli</i> <sup>a</sup> <i>Klebsiella</i> spp. <sup>a</sup> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>a</sup> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Citrobacter</i> spp. <i>Flavobacterium</i> spp. <i>Chromobacterium</i> spp. <i>P. aeruginosa</i> dışındaki <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Legionella</i> spp. <i>Neisseria</i> spp. <i>Moraxella</i> spp. <i>Eikenella</i> spp. <i>Kingella</i> spp.	<i>Gardnerella</i> spp. <i>Shigella</i> spp. <i>Erwinia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Hafnia</i> spp. <i>Flavimonas oryzihabitans</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> <i>Edwardsiella</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Morganella</i> spp. <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Chryseobacterium meningosepticum</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Leptotrichia buccalis</i> <i>Methylobacterium</i> spp.	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Clostridium</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp. <i>Peptococcus</i> spp. <i>Veillonella</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp.

<sup>a</sup> En sık bakteremi etkenleri

Nötropenik kanser hastalarında ikincil infeksiyonların en sık nedeni ise fırsatçı invaziv mantar infeksiyonlarıdır (3,5,78). Bazı olgularda *Candida* ve diğer mantar türleri primer infeksiyon etkeni olabilmekle birlikte fungal infeksiyonlar çoğunlukla ikincil infeksiyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (36,37).

Önemli morbidite ve mortalite nedeni olan invaziv fungal infeksiyonların gelişimindeki başlıca risk faktörleri Tablo-VII'de gösterilmiştir (3,32,40,78).

**Tablo-VII.** İnvaziv fungal infeksiyon gelişiminde başlıca risk faktörleri

1. Derin ve uzamış nötropeni
2. Uzun süreli hastanede yatış
3. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı
4. Kortikosteroidlerin kullanımı
5. Uygulanan sitotoksik kemoterapinin tipi
6. Altta yatan malignitenin durumu ve doğası
7. Kemik iliği nakli yapılanlarda; yaş, CMV yönünden hastanın durumu, T-hücre eksiltici ilaç kullanımı ve graft-versus-host hastalığı
8. Nötropenik hastanın kaldığı üniteye ya da yakınında inşaat çalışmaları veya bozuk klima sistemleri gibi çevresel faktörler

Sık karşılaşılan fungal infeksiyon etkenlerinin başında *Candida* ve *Aspergillus* türleri bulunmaktadır (3, 32,36,37,40,78). Kandidiazin yüzeysel ve derin formlarında en sık saptanan tür *Candida albicans*'tır ve bu hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin yarısından fazlasını oluşturmaktadır. Ancak *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata* gibi *Candida albicans* dışı kandida infeksiyonlarında artış dikkat çekmektedir. EORTC tarafından kandidemi saptanan 249 hastada yapılan çok merkezli bir çalışmada, solid tümörlü hastaların %70'inde, hematolojik hastalığı olanların ise %36'sında *Candida albicans* saptanmıştır (75). Artan sıklıkta *Candida albicans* dışı türlerin nötropenik ateşli hastalarda izole edilmesinin, antifungal ilaçların profilaksi ya da tedavi amacıyla kullanımının bir sonucu olduğu düşünülmektedir (3,32,75,78).

Küf mantarı infeksiyonlarının başta gelen etkeni *Aspergillus* türleridir. *Aspergillus* türleri çevrede yaygın olarak bulunur. İnvaziv aspergilloz insidansında merkezler arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Çevresel faktörlerin bunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bozuk hava filtrasyonları, hematoloji ünitelerine yakın inşaat çalışmaları çevredeki spor sayısının ve infeksiyon hızının artması ile yakın ilişkilidir (78).

*Aspergillus* dışı küf mantarlarından özellikle *Pseudallescheria*, *Scopulariopsis*, *Scedosporium* türleri, *Fusarium* türleri, *Penicillium* türleri, *Mucorales* türleri; *Candida* dışı mayalardan *Trichosporon beigeli* gibi türler derin ve uzamış nütropeni olan hastalarda sorun yaratmaktadır (3,32,78).

Daha seyrek kaşılaşılan viral infeksiyonların en önemli etkeni herpes simplex viruslardır (HSV). Primer ya da reaktivasyon şeklinde gelişebilirler (32). Deri ya da mukozalarda yaygın ülserasyonlara neden olarak, bu bölgelerde bakteri ya da mantarların kolonizasyonuna zemin hazırlarlar (32,36,37). Benzer lezyonlar özefagusta da görülebilir ve *Candida* özefajiti ile karışabilir (32).

Sitomegalovirus (CMV) infeksiyonlarının görülme olasılığı kemik iliği nakli yapılan hastalar dışında çok düşüktür (36,37). Eritrovirus B19, eski adıyla Parvovirus B19 özellikle kemik iliği nakli yapılanlarda eritrodermi, hepatit, vulvovajinit ve miyokardit ile tanımlanan bir sendroma neden olabilmektedir (32).

#### **4- KLİNİK YAKLAŞIM:**

Bu hasta grubunda nütropeni nedeniyle inflamatuvar cevabın belirti ve bulguları yoktur ya da siliktir. Bu nedenle endurasyon, eritem, püstülasyon gibi tipik bulgular olmadan bakteriyel deri infeksiyonları; balgam, dinleme bulguları, akciğer radyogramında farkedilebilir infiltratlar olmadan pulmoner infeksiyonlar; dizüri, piyüri

olmadan üriner infeksiyonlar; menenjiyal irritasyon bulguları ve beyin omurilik sıvısında (BOS) pleositoz olmadan menenjit; fluktuasyon bulgusu olmadan perianal apse görülebilir. Nötropenik hastalarda infeksiyonların tek belirtisi çoğunlukla ateş olmaktadır (32,36,37).

Hastalardan ayrıntılı bir öykü alınmalı ve günlük fiziksel incelemeler yapılmalıdır. Bu hasta grubunda infeksiyonların en sık görüldüğü bölgeler: Periodonteum, farinks ve oral mukoza, özefagus alt kısmı, akciğerler, burun ve sinüsler, perine ve anal bölge, üriner sistem, gastrointestinal sistem, kateter giriş bölgeleri, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları ve göz dibi olarak sıralanabilir. Özellikle bu bölgeler fizik incelemede dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu bölgelerde yalnızca lokalize ağrılar infeksiyon göstergesi olabilmektedir (32,36,37).

## **5- LABORATUVAR YAKLAŞIM**

### **Temel Laboratuvar Testleri:**

Febril nötropenik hastalarda infeksiyonların tanısı güçtür. Başlangıç değerlendirmesinde tam kan sayımı yapılmalı, serum kreatinin ve elektrolit düzeyleri, kan üre azotu (BUN), transaminazlar ölçülmelidir. Destek tedavisi ve ilaç toksisitesinin izlemi için bu testler önemlidir. Yoğun antibiyotik tedavisi alan hastalarda her üç günde bir bu testlerin tekrarlanması gereklidir. Özellikle amfoterisin B gibi nefrotoksik ilaç uygulanan hastalarda serum kreatinin düzeyi ve elektrolitlerin daha sık ölçülmesi önerilmektedir (36,37).

### **Mikrobiyolojik İncelemeler:**

Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkenleri çeşitlidir. Hem izolasyonu güç hem de normal florada bulunan bakteriler infeksiyon etkeni olabilir. Örnek alınması da hastaların genel durumları nedeniyle zor olabilmektedir. Ayrıca hastalarda var



olan trombositopeni; bronkoskopi, iğne aspirasyon biyopsisi gibi invaziv tanısal yaklaşımları kısıtlamaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı klinik ve laboratuvar işbirliği çok önemlidir (9,32,54).

Ateşi olan nütropenik her hastadan, ampirik antibakteriyel tedaviye başlanmadan önce mutlaka en az iki set kan kültürü alınmalıdır (9,32,36,37). Santral venöz kateteri olan hastalarda ise kan örnekleri periferik ven ve kateter lümeninden olmak üzere en az iki set olarak alınmalıdır (9,36,37,52). Alınacak kanın miktarı da önemlidir. Her set için en az 20 ml kan alınması ve kullanılacak kan kültür sistemlerinin devamlı monitorize otomatize kan kültür sistemleri olması önerilir (9).

Bu hastalarda cilt flora bakterileri olan KNS'lar, difteroidler, alfa hemolitik streptokoklar sık infeksiyon etkenleri olduklarından kan kültürü alınırken deri antisepsisine çok dikkat etmek gerekir. Böyle organizmaların kan kültüründe üremelerinin değerlendirilmesi hala tartışmalıdır. *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium JK* gibi bakterilerin etken olarak kabul edilmeleri için en az iki kültür setinde pozitif olmaları gereklidir (32).

Mayaların kanda tespiti için özel vasatlar gerekebilir. *Candida* türlerinin izolasyonu için lizis santrifügasyon yönteminin etkili olduğuna dair veriler vardır (9,63,69). Kan kültürlerinin uzun süreli izlemi özellikle yavaş üreyen filamentöz mantarlar, *Bartonella* ya da *Brucella* gibi organizmalar için gereklidir (9).

Klasik kateter kültür yöntemleri, kateter ucunun semikantitatif ya da kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Bu yöntemlerde kateterin çıkartılması gerekir. Kateteri çıkarmadan tanıya gidilmesine yönelik yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir. Periferik venden ve kateter lümeninden alınan kanlarda pozitiflik saptama



zamanlarının karşılaştırılması, kateter lümeninden alınan kanın gram boyası ya da akridin-turuncu boyası ile incelenmesi bu yeni yaklaşımlardan bazılarıdır (9,52).

İnfeksiyonu düşündüren belirti ve bulguların saptandığı durumlarda idrar, dışkı ve BOS'dan doğrudan inceleme ve kültür için örnekler alınmalıdır (36,37). Balgam örnekleri sıklıkla üst solunum yolu florası ile kontamine olduğundan nadiren faydalıdır. Bronkoalveolar lavaj, bronşial sıvı ya da transbronşial biyopsi gibi materyallerin incelenmesi daha iyi bilgi verir (9).

Lezyon ya da hastalık bulgusu olmadığında burun, orofarinks, idrar ve rektal bölgelerden kültür için örnek alınmasının klinik faydalarına dair çok az bilgi vardır. Ancak, burun ve boğazda metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA), penisilin dirençli pnömokok ya da *Aspergillus* kolonizasyonu ve rektal örneklerde *Pseudomonas aeruginosa*, çok ilaca dirençli gram negatif basiller, VRE kolonizasyonunun belirlenmesi infeksiyon kontrolünde önemlidir (36,37).

### **Radyolojik İncelemeler:**

Solunum yolları patolojisini düşündüren belirti ve bulguları olan hastalarda akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir. Nötropenik hastada pnömoni bulguları çok silik ve atipik olabilir. Erken dönemde çekilen akciğer grafisi sıklıkla normaldir (32,54,56).

Akciğer grafisinin normal olduğu febril nötropenik hastaların yarısından fazlasında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (HRCT) pnömoni bulguları saptanabilir (36,37). Genel durumları ve trombositopenileri nedeniyle invaziv girişimlerin yapılamadığı olgularda HRCT faydalı olabilir. HRCT'de saptanan "halo" ya da "crescent" bulgusu aspergilloz lehine değerlendirilebilir (32,54,69)

Yaygın kandidiazda abdominal ultrasonografi ya da tomografide saptanan "boğa gözü" lezyonları da karakteristiktir (32).

### **Serolojik Yöntemler:**

Son yıllarda fırsatçı mantar infeksiyonlarının tanısında serolojik testler önem kazanmıştır. *Aspergillus* galaktomannan antijeninin saptanması invaziv aspergilloz erken tanısında giderek önem kazanan serolojik bir testtir. Bu testin bir çok çalışmada yüksek özgüllük (%85-90) ve duyarlılığa (%80-98) sahip olduğu bildirilmektedir (38,45,46,69). Sistemik kandidiaz tanısında; D-arabinitol, enolaz antijen ve antikoru, 90-kDa sıcak şok proteini ile ilişkili sitoplazmik *Candida* antijeni tespiti umut verici serolojik testlerdir (32,69).

### **Moleküler Yöntemler:**

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi, *Aspergillus* spp., *Pneumocystis carinii*, *M. tuberculosis* tanısında kullanılabilir. Ancak bu yöntemlerin tek başlarına tanısal anlamları tartışmalıdır. Bu nedenle klinik ve diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirilmelidirler (7).

### **C-reaktif protein (CRP):**

Febril nütropenik hastalarda serum CRP düzeylerinde artış gösterilmesine rağmen, CRP ölçümlerinin klinik değeri tartışmalıdır. Yaygın olan görüş, nütropenik ateşli hastalarda klinik değerlendirme için CRP ölçümlerinin iyi bir gösterge olmadığı, ancak, anlamlı düzeyde yüksek olduğunda kullanılabileceği yönündedir (70) .

Nütropenik ateşi olan çocuklarda yapılan bir çalışmada CRP'nin bakteremi ya da fokal infeksiyonları FUO ya da viral infeksiyonlardan ayırmada yararlı olmadığı gösterilmiştir (70). Bir başka çalışmada bağışıklık sistemi normal 54 çocuk ve immünsupresyonu olan 18 çocukta bakteremi sırasında CRP düzeylerindeki artış benzer olarak bulunmuş ve bağışık durumun CRP cevabını etkilemediği sonucuna varılmıştır (61).

Yoğun kemoterapi alan ya da hematopoetik kök hücre nakli yapılan 71 hastada inflamatuvar komplikasyonlarda CRP'nin prediktif değeri araştırılmış; invaziv bakteriyel infeksiyonlarda çok yüksek CRP düzeylerine eğilim olduğu ancak CRP'nin erken bir belirteç olmadığı gözlenmiştir (4).

CRP ile benzer şekilde proinflamatuvar sitokinler (IL-1  $\alpha$  ve  $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, IFN $\gamma$ ) ve E-selektin, hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi çözünebilir adezyon moleküllerinin febril nötropenik hastalarda ampirik antibakteriyel tedavi kararındaki etkinlikleri oldukça düşüktür (32,70).

## **6- TEDAVİ:**

Nötropenik hastalarda infeksiyonların seyri son derece hızlıdır ve yüksek mortaliteye sahiptir. Erken bakteriyel infeksiyonlar bu hastalarda infeksiyon dışı nedenlerden güvenilir olarak ayırt edilemediğinden ateş saptanan tüm nötropenik hastalara ampirik antibakteriyel tedavi başlanması standart bir yaklaşımdır (26,32,33,36,37,39,40,41,58,64,74).

Bilinen bazı antibakteriyellerin, ilaç allerjisi ve böbrek ya da karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olmaları nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Ayrıca sisplatin, siklosporin gibi kemoterapötiklerle, amfoterisin B, vankomisin, aminoglikozidler gibi ek renal toksisite yapabilecek ilaç kombinasyonlarından kaçınılmalıdır (36,37).

Gram pozitif infeksiyonların sıklığındaki artışa rağmen gram negatif bakteremiler hala en yüksek mortalite hızına sahiptir. Bu nedenle başlanacak olan tüm ampirik antibakteriyel rejimlerin *Enterobacteriaceae* ve *P. aeruginosa*'a karşı etkili olması şarttır (32,36,37,40). Ayrıca başlangıç antibiyotik seçimi her merkezin

kendi bakteri türü, sıklığı ve antibakteriyel duyarlılık verileri dikkate alınarak yapılmalıdır (33,36,37).

Son yıllarda nütropenik ateşli hastaları morbidite ve mortalite yönünden düşük ve yüksek riskli olarak değerlendirerek, düşük riskli hastalara ayaktan parenteral ya da oral, güvenilirliği kanıtlanmış ampirik antibakteriyel tedavi uygulanması eğilimi artmıştır (32,41,64).

Nütropenik ateşli bir hastanın başvurusunda ampirik tedavi planlanırken ilk olarak yapılması gereken hayatı tehdit eden infeksiyonlar için risk grubunun çok dikkatli bir şekilde belirlenmesidir (32,36,37,64). Yüksek riskli hastalara mutlak intravenöz tedavi uygulanması önerilmektedir. Düşük riskli hastalara oral ya da intravenöz antibiyotikler uygulanabilir. İkinci adım ise bir glikopeptid antibiyotiğin gerekliliğinin belirlenmesidir (37).

Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ilk kez 1990 yılında febril nütropenili hastalarda ampirik antimikrobiyal kullanımı için bir rehber oluşturmuş, 1997 ve 2002 yıllarında güncel bilgiler ışığında düzenlemeler yapmıştır. Bu rehberlerde genel yaklaşımlar önerilmekte; infeksiyonun tipi, nütropeni ve altta yatan hastalığın durumu, söz konusu merkezdeki etken mikroorganizmalar ve duyarlılıkları dikkate alınarak, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi vurgulanmaktadır (36,37).

#### **Başlangıçta Ampirik Oral Antibakteriyel Tedavi:**

Başlangıçta düşük riskli olarak kabul edilen erişkin hastalara, hastanın uyumu da göz önüne alınarak oral amoksisilin-klavulonat ve siprofloksasin kombinasyon tedavisi başlanabilir (37). Düşük riskli hastalarda oral amoksisilin-klavulonat ve siprofloksasin kombinasyon tedavisinin, parenteral tek başına seftazidim tedavisi ya

da seftriakson ve amikasin kombinasyon tedavisi ile karşılaştırıldığı iki çalışmada oral tedavi en az parenteral tedavi kadar güvenli ve etkili bulunmuştur (26,39). Bu uygulama daha düşük tedavi maliyeti, dirençli organizmalarla ikincil infeksiyonlarda azalma ve yaşam kalitesinin artması sonuçlarını beraberinde getirmiştir (26,32,39,41,64).

Yapılan bir çalışmada yüksek riskli hastalarda, başlangıçtaki en az üç günlük intravenöz siprofloksasin tedavisi sonrasında, oral yüksek doz siprofloksasin monoterapisinin standart intravenöz tedavi ile karşılaştırıldığında eşdeğer olduğu ve relaps hızını arttırmadığı gösterilmiştir. Ancak siprofloksasinin gram pozitif koklara karşı in vitro etkisinin yeterli olmaması nedeniyle, gram pozitif kokların neden olduğu infeksiyonların sık olduğu ve kinolon dirençli gram negatif organizmalarla infeksiyonların yüksek oranda gözleendiği merkezlerde siprofloksasin monoterapisi önerilmemektedir (33).

### **Başlangıçta Ampirik İntravenöz Antibakteriyel Tedavi:**

Bu tür tedavi yüksek risk grubundaki hastalara uygulanır. Bu nedenle mutlaka antipsödomonal etkinliğin sağlanması gerekir. Benzer etkinliğe sahip üç genel yaklaşım söz konusudur (37).

#### **1. Tek ilaçla tedavi (monoterapi):**

Nötropenik hastalarda komplike olmayan ateş ataklarında ampirik tedavide monoterapi ya da kombinasyon tedavisi arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir (36,37). Monoterapinin üstünlüğü daha az toksisite ve düşük maliyettir (82). Üçüncü ya da dördüncü kuşak bir sefalosporin (seftazidim ya da sefepim) ya da bir karbapenem (imipenem-silastatin ya da meropenem) monoterapide kullanılabilir (36,37).

Ancak GSBL sentezleyen bakterilerin sıklığındaki artış seftazidim kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca yukarıda belirtilen diğer antibiyotiklerin aksine seftazidimin viridans grup streptokoklar ve pnömokoklar gibi gram pozitif bakterilere etkinliği de yoktur. Seftazidim monoterapisine göre sefepim monoterapisinde daha az vankomisin kullanımı gerektiği de çalışmalarda gösterilmiştir (37).

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarından piperasilin-tazobaktam ve sulbaktam-sefoperazon monoterapide kullanılabilir (22,82).

Monoterapi sırasında tedaviye yanıtızsızlık, ikincil infeksiyonlar, yan etkiler ve tedavi altında ilaca dirençli mikroorganizmaların gelişimi yönünden dikkatli olunmalıdır. Monoterapide kullanılan ilaçların spektrumları KNS, MRSA, VRE, penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae*'nin bazı suşları ve viridans grup streptokokları genellikle kapsamamaktadır (36,37).

## **2. Glikopeptid dışı antibiyotiklerle ikili kombinasyon tedavisi:**

Bir aminoglikozid antibiyotikle bir antipsödomonal beta-laktam antibiyotiğin kombinasyonu uygulanabilir (37).

Kombinasyon tedavisinin üstünlükleri, bazı gram negatif basillere karşı sinerjik etki ve tedavi sırasında dirençli suşların gelişim riskinin az olmasıdır. Başlıca eksiklikleri ise; seftazidim ve aminoglikozid gibi kombinasyonların gram pozitif bakterilere karşı etkisiz olması; aminoglikozid ve karboksipenisilin komponentleri ile ilişkili nefrotoksisite, ototoksisite ve hipokalemidir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda serum aminoglikozid düzeylerinin izlenmesi gerekmektedir (37).

## **3. Glikopeptid antibiyotikli kombinasyonlar:**

Enterokoklar gibi bakterilerde vankomisin direncinin, vankomisinin yaygın kullanımı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle vankomisin kullanımı belirli

endikasyonlarla sınırlandırılmalıdır. Febril nütropenik hastalarda başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinde vankomisin her zaman gerekli değildir. Ayrıca nefrotoksisite, hipotansiyon, “red-man” sendromu gibi yan etkileri vardır ve ampirik tedavinin maliyetini arttırmaktadır (32,37). Başlangıç ampirik tedavisinde vankomisinin yer alabileceği özel durumlar Tablo-VIII’de belirtilmiştir (32,37).

**Tablo-VIII. Başlangıç tedavisinde vankomisinin yer almasının önerildiği durumlar**

1. Bakteremi, selülit gibi ciddi kateter ilişkili infeksiyonlar
2. Önceden bilinen MRSA, penisilin veya sefalosporin dirençli pnömokoklar ile kolonizasyon
3. Kan kültüründe tiplendirmesi ve duyarlılığı henüz çalışılmamış gram pozitif üreme olması
4. Hipotansiyon ya da diğer kardiyovasküler bozukluk belirtileri
5. Viridans grup streptokok insidansının yüksek olması
6. Ciddi mukozit
7. Önceden kinolon profilaksisinin uygulanmış olması

Vankomisine alternatif diğer bir glikopeptid teikoplanindir. Teikoplaninin üstünlükleri; günde tek doz intravenöz uygulanması, daha az nefrotoksik olması, “red-man” sendromuna daha nadir yol açması ve serum düzeylerinin rutin takibinin gerekmemesi olarak sayılabilir (32).

Oksazolidinon grubundan linezolid ve kinupristin-dalfopristin VRE gibi dirençli gram pozitif bakterilere etkili yeni antibiyotiklerdir. Ancak febril nütropenide ampirik antibakteriyel tedavide kullanımları ile ilgili yeterli veri yoktur (37).

**Ampirik Antifungal Tedavi:**

Bir hafta süreli antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen febril nötropenik hastalarda sistemik fungal infeksiyonlardan şüphelenilir. Bu infeksiyonların mortalitesi ve morbiditesi yüksektir ve tedaviye erken başlanırsa prognoz daha iyi olmaktadır. Antifungal tedavi endikasyonu olan durumlarda (Tablo-IX) tercih edilen ampirik antifungal ilaç konvansiyonel amfoterisin B deoksikolat'tır. Ancak nefrotoksisite ve infüzyonla ilişkili yan etki sıklığı yüksektir ve bu nedenlerle doz azaltılması gerekebilir (3,14,30,32,37,76,77,78,80,81).

Lipid formülasyonlar (lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B kolloidal dispersiyon ve amfoterisin B lipid kompleks) etkinlik yönünden konvansiyonel formdan daha üstün değildir. Ancak nefrotoksisite ve infüzyonla ilişkili yan etki riskleri daha düşüktür (14,32,76,80,81).

*Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. gibi küf ve *Trichosporon* spp. gibi maya mantarlarının sıklığı artmakta olup, sıklıkla ölümcüldürler. *Fusarium* türleri amfoterisin B'ye çoğunlukla dirençlidir ve yüksek doz tedavi uygulamak gerekir. *Scedosporium apiospermum* sıklıkla amfoterisin B'ye dirençlidir, parenteral mikonazol veya oral itrakonazol ile tedavi edilebilir. *Scedosporium prolificans* ise tüm antifungallere dirençli gibi görünmektedir. *Trichosporon beigellii* amfoterisin B'ye dirençlidir, bazen flukonazol etkili olabilir (78).



**Tablo-IX.** Febril nütropenik hastada tedaviye ampirik amfoterisin B ekleme endikasyonları

1. Bir haftadan uzun süren inatçı ateş
2. İnatçı nütropenisi olan hastalarda bir hafta ya da daha sonra tekrarlayan ateş
3. Nütropenin düzeldiği dönemde ateşin tekrarlaması ya da devam etmesi (hepatosplenik kandidiazis şüphesi)
4. Sinüslerde hassasiyet ya da yüzde şişkinlik
5. Siyah eskarlarla birlikte nazal ülseratif lezyonlar (*Aspergillus* spp. ya da *Mucorales*)
6. Geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen inatçı pulmoner infiltratlar ya da akciğer grafisi veya tomografisinde yeni fokal lezyonlar

#### **Antiviral İlaçların Kullanımı:**

Ateşli nütropenik hastalarda ampirik antiviral tedavi önerilmemektedir. Ancak klinik olarak kanıtlanan HSV ya da varicella zoster virus infeksiyonlarının tedavisinde asiklovir kullanılabilir (36,37).

#### **Antimikrobiyal Tedavi Süresi:**

Antibakteriyel tedavi süresini belirleyen en önemli faktör nütrofil sayısıdır (36,37). Başlangıç tedavisinin 3-5. günü sonrasında ateşi düşen hastalarda, nütrofil sayısı ardışık iki gün  $\geq 500$  hücre/mm<sup>3</sup> olup, ateş saptanmazsa tedavi sonlandırılabilir. Nütrofil sayısı  $< 500$  hücre/mm<sup>3</sup> olan hastalarda ise düşük riskli grupta tedavi 5-7 günde sonlandırılabilirken, yüksek riskli grupta nütropeni düzeline kadar tedaviye devam edilmesi önerilir. Nütropenik durumda tedavinin kesildiği hastalar yakın izlenmeli, ateş ya da bakteriyel infeksiyon bulguları saptandığında hemen intravenöz antibakteriyel tedavi başlanmalıdır (36,37).

İnatçı ateşi olup,  $\geq 500$  hücre/mm<sup>3</sup> nötrofil sayısı olan hastalarda, 4-5 gün sonra başlangıç antibiyotik tedavisi sonlandırılıp infeksiyonlar yönünden yeniden değerlendirme yapılabilir. Bu hastalarda tedaviye amfoterisin B eklenmesi düşünülebilir. Eğer nötrofil sayısı  $< 500$  hücre/mm<sup>3</sup> saptanırsa tedaviye iki hafta devam edilmesi ve bu süre sonunda tekrar değerlendirme yapılması önerilir (36,37).

Antifungal tedavi süresi, sistemik fungal infeksiyon saptanan hastalarda etkene ve hastalığın yaygınlığına göre belirlenir. Sistemik fungal infeksiyon saptanmayan hastalarda, nötropeni düzelmiş ve hastada klinik ve radyolojik fungal infeksiyonu düşündürecek bulgu yoksa tedavi sonlandırılabilir. Uzamış nötropenisi olan yüksek riskli hastalarda, nötropenik atak süresince tedaviye devam edilmesi önerilir. Nötropenisi devam eden, fungal infeksiyon klinik ya da radyolojik bulgusu olmayan stabil hastalarda ise iki hafta sonunda tedavi sonlandırılabilir (36,37).

## B. PROKALSİTONİN

### 1- TARİHÇE:

Prokalsitonin (PCT), kalsitoninin öncül bir hormonudur. İnfeksiyonlar sırasında PCT'deki artış tesadüfen keşfedilmiştir ve bu keşif PCT'nin bakteriyel infeksiyonların bir belirteci olarak kullanılmasına yol açmıştır (27).

1980'li yılların sonlarında tiroid kanserleri ve bazı akciğer karsinomalarında kalsitonin gibi PCT'nin de arttığı gösterilmiştir. Yine aynı yıllarda ciddi infeksiyonu olan hastalarda immuno-reaktif kalsitonin değerlerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Fakat olasılıkla bu yükseklik kalsitoninden çok, özgül tanımlama yöntemi olmaması nedeniyle tespit edilemeyen PCT yüksekliği ile ilişkili olarak düşünülmektedir (27).

1992'de yanık hastalarında PCT'nin salınımının orta düzeyde olduğu, ancak septik komplikasyonu olanlarda kalsitonin değerleri normalken, PCT'nin çok yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir (6,27).

İlk kez 1993 yılında ciddi bakteriyel infeksiyonu olan çocuklarda, serum PCT düzeylerinin çok yükseldiği ve antibakteriyel tedavi ile hızlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır (6). Bunu takip eden pek çok araştırmada, PCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır. Buna karşın viral infeksiyonlar, allerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, neoplastik hastalıklar, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel infeksiyonlarda PCT artışının anlamlı olmadığı bulunmuştur (48,49). Ayrıca bakteriyel endotoksinler ve proinflamatuvar sitokinlerle ve travma veya kardiyojenik şok gibi olaylar sonucunda da PCT üretiminin uyarıldığı klinik ve deneysel araştırmalarla kanıtlanmıştır (48).

## 2- PROKALSİTONİNİN ÖNEMİ:

Ciddi infeksiyonlar ile infeksiyöz nedenlere bağlı olmayan sistemik inflamasyonların oluşturdukları klinik tablolar birbirine çok benzemektedir. Bu iki durumun ayırıcı tanıların yapılabilmesi, hastalara gereksiz antimikrobiyal tedavi uygulanmasını önleyerek, uygun tedavi yaklaşımlarında bulunulmasını sağlayacaktır. Böylece morbidite, mortalite ve bakım maliyetlerinin de azaltılması mümkün olabilecektir. Ne yazık ki günümüzde kullanılan klasik tanı yöntemleri bakteriyel infeksiyonları infeksiyöz olmayan sistemik inflamatuvar durumlardan ve viral infeksiyonlardan ayırmada yeterli değildir (65).

Inflamatuvar hastalıkların tanısında kullanılan ve immün yanıtı gösteren birçok laboratuvar parametre vardır. Bazı özgün laboratuvar testleri, devam eden inflamasyonun tipini ve aktivitesini belirler; ancak rutin kullanımda, kritik hastaların izlemi ve ciddi tabloların tedaviye yanıtlarını kontrol eden çok az parametre vardır (48). İnflamatuvar belirteç olarak kullanılan; lökosit sayısı, CRP gibi parametrelerin çoğu değişik güvenilirlikte ve özgüllüktedir. Bu nedenle kritik hastalarda bakteriyel infeksiyonlarda daha özgül ve güvenilir belirteçlere ihtiyaç vardır (65).

Kullanılan infeksiyon belirteçlerine son yıllarda bir yenisini eklenmiştir: Prokalsitonin. PCT; vücut ısısı, CRP, lökosit sayısı gibi inflamatuvar yanıtın var olan parametrelerine göre, sepsis ve ciddi infeksiyonlarda daha erken ve daha iyi bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (48,57). Ayrıca PCT, bu hasta grubunda prognoz ve tedaviye yanıtın izleminde de kullanılabilir (48).

### 3- PROKALSİTONİNİN MOLEKÜLER YAPISI VE ÜRETİMİ

Prokalsitonin, 116 amino asitten oluşan, moleküler ağırlığı 12793 dalton (Da) olan bir proteindir ve kalsitoninin prohormonu olarak kabul edilmektedir. İnsan PCT'ini, 11p15.4 kromozomunda lokalize *Calc-I* geni tarafından kodlanır. PCT'nin ardarda gelen üç moleküler ürünü vardır (Şekil-2): Kalsitonin (32 amino asit); katakalsin (21 amino asit); N-terminal (57 amino asit). PCT'ne ait olan amino asit zincirinin 60-91. amino asitleri arasındaki 32 amino asitlik bölüm, kalsitonini ifade etmektedir (27,48,67).

Prokalsitonin sentezi, *Calc-I* geninin transkripsiyonu sonrası 141 amino asitlik öncül protein olan preprokalsitonin translasyonu ile başlar. Moleküler ağırlığı yaklaşık 16 kilodalton olan preprokalsitoninde; PCT'nin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin ve PCT'nin C-terminal bölgesi (katakalsin) bulunur. Spesifik proteoliz ile bu proteinden başlangıçta 116 amino asitlik PCT ve daha sonra 32 amino asitlik kalsitonin hormonu açığa çıkar (48,67).

Normal metabolik durumda hormonal olarak aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücreleri tarafından PCT'nin intrasellüler olarak proteolitik işleminden geçirilmesi sonrasında üretilir ve salgılanır (48). Ciddi bakteriyel infeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (6,27,47,48). PCT'nin akciğer ve pankreasda bulunan nöroendokrin hücrelerden salınımı da bilinmektedir (47,48).

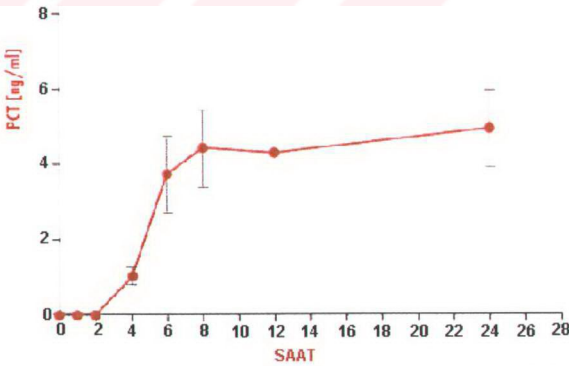
Bakteriyel infeksiyonlarda artmış olarak üretilen PCT'nin kaynağının tiroid bezinin C hücreleri olmadığı düşünülmektedir. Tiroidektomi uygulanan hastalarda yüksek PCT seviyelerinin saptanması da bu görüşün doğruluğunu kanıtlamaktadır (27,48,47).



#### 4- PROKALSİTONİNİN FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ:

Prokalsitonin salınımının nasıl düzenlendiği ve fizyolojik rolü hakkında henüz net bir bilgi yoktur. Bir hayvan modelinde, sepsis oluşturulan hayvanlara dışardan PCT uygulanmasının mortaliteyi arttırdığı, benzer şekilde endojen PCT üretiminin bloke edilmesinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (47).

Prokalsitonin üretimi bakteriyel endotoksinler, ekzotoksinler ve bazı sitokinler tarafından uyarılabilir. Deneysel koşullarda bakteriyel endotoksinler ve TNF- $\alpha$ , en güçlü PCT indükleyicileridir (47,48). Sağlıklı gönüllülerde yapılan deneylerde az miktarlarda intravenöz bakteri endotoksini injeksiyonu ile PCT indüksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil-3). Endotoksin injeksiyonundan 2-4 saat sonra plazmada PCT saptanabilir ve hızla yükselerek 6-12 saat sonra plato değerine ulaşır. PCT konsantrasyonu 24-48 saat yüksek olarak kalır ve iki gün sonra bazal seviyesine tekrar iner (16,19,47,48).



Şekil-3. Sağlıklı bireylerde bakteri endotoksini injeksiyonuna PCT yanıtı (19)

PCT, in vivo koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25-30 saat kadardır (48). PCT'nin tanımlanmasını oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve basit laboratuvar tekniklerinin mevcut olması kolaylaştırır (27,49).

Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşek düzeylerde ve mevcut PCT lm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0.1 ng/ml). PCT'nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir. Farklı klinik tablolarda beklenen PCT düzeyleri Tablo-X'da gösterilmiştir (48).

**Tablo-X.** Farklı klinik tablolarda beklenen PCT değerleri

Klinik Durum	PCT düzeyi (ng/ml)
Normal kişiler	< 0.5
Kronik inflamatuvar süreçler ve otoimmün hastalıklar	< 0.5
Viral infeksiyonlar	< 0.5
Hafif ve orta şiddette bakteriyel lokal infeksiyonlar	< 0.5
Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS), oklu travma, yanıklar	0.5-2
Ciddi bakteriyel infeksiyonlar, sepsis, MODS	>2 (sıklıkla10-100)

Plazma PCT konsantrasyonu 0.5-2 ng/ml arası ise hafif yükselmiş, 3 ng/ml'yi aşan değerler yüksek, >30 ve hatta 1000'e kadar ulaşan değerler ise çok yüksek olarak değerlendirilir. Bu kadar yüksek PCT değerleri sadece ağır akut bakteriyel infeksiyonlarda, bazen de çoklu organ yetmezlik sendromu "Multiple Organ Dysfunction Syndrome" (MODS) ve sepsisin hiperinflamatuvar evresinde görülür. Bakteriyel ya da paraziter olmayan hastalıklarda PCT değerleri genellikle <2 ng/ml olarak bulunur. Ciddi bakteriyel infeksiyonlarda ve sepsiste PCT plazma



konsantrasyonları 1 ng/ml'den 1000 ng/ml'ye kadar değişen düzeylerde saptanmıştır (48).

Prokalsitoninin atılım yolu kesin olarak saptanamamıştır. Diğer plazma proteinlerine benzer şekilde proteolizle parçalanması olasıdır. PCT atılımında böbreklerin çok az rol oynadığı bilinmektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların kanlarında PCT birikiminin olmadığı ve plazma PCT düzeylerinin azalması yönünden böbrek fonksiyonları normal olan bireyler ile böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar arasında bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (48).

#### **5- PROKALSİTONİN VE SİTOKİNLER:**

Bakteriyel endotoksinlerin injeksiyonu sonrası gelişen hızlı PCT yükselmesinin proinflamatuvar sitokinlerde meydana gelen indüksiyon ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel endotoksinin intravenöz injeksiyonu sonrasındaki PCT artışı, TNF- $\alpha$  ve IL-6 artışından sonra gelmektedir. Endotoksin injeksiyonu sonrasında TNF- $\alpha$  90 dakikada, IL-6 ise 180 dakikada doruk değerlerine ulaşmaktadır. PCT konsantrasyonları ise 3-6. saatlerde yükselmeye başlamakta, yaklaşık 6-8. saatlerde en yüksek değerlere ulaşmaktadır. PCT artışına rağmen, endotoksin injeksiyonundan sonraki 6 saat içinde CRP değerlerinde herhangi bir değişme izlenmemektedir. İnflamasyonun sonunda, IL-6'nın düşüşünden sonra PCT değerleri de düşmeye başlamaktadır. CRP değerlerindeki düşme ise çok sonra gelişmektedir. Akut bakteriyel infeksiyonu olan hastalarda PCT'nin TNF- $\alpha$  ve IL-6'dan sonra, CRP'den ise önce arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (47,48).

Ayrıca nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte TNF, IL-1, IL-2 ve IL-6 verilmesi de PCT düzeyinde bir artışa yol açmaktadır. Kanserlerin tedavisi için TNF ya da IL-2

uygulanan hastalarda da PCT'nin önemli miktarlarda salınımı gözlenmektedir (27,47,48).

TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin inflamasyona yanıtı özgül değildir; PCT'nin aksine bu sitokinler transplantasyon rejeksiyonu sırasında, cerrahi sonrasında, viral infeksiyonlarda ve otoimmün hastalıklarda da yükselebilir. PCT ise seçici olarak bakteriyel inflamatuvar durumlarda yükselir (47,48). Sitokinlerin düzeylerinde immün cevabın aktivasyonu ya da baskılanmasına bağlı olarak geçici günlük dalgalanmalar olabilmektedir. Bu durum, bu parametrelerin hastalık izleminde kullanımını zorlaştırmaktadır.

IL-6; ciddi hastalıklarda immün yanıtı gösteren oldukça güvenilir bir parametredir. TNF- $\alpha$ 'dan daha stabildir. Güncel çalışmalar sepsisin şiddeti ile orantılı olarak IL-6 düzeylerindeki artışı doğrulamıştır. Ancak PCT'nin, sepsisin seyri ve prognozunda IL-6'dan daha üstün bir belirteç olduğu bildirilmektedir (48).

IL-8 plazma konsantrasyonları infeksiyon ve infeksiyon dışı etyolojilerde anlamlı düzeyde farklıdır. Ödematöz ve steril pankreatitli hastalar ile infeksiyöz pankreatitli hastalar karşılaştırıldığında IL-8'in, PCT'ne göre duyarlılık ve özgüllüğünün daha düşük olduğu gösterilmiştir (27,48).

Sitokinlerdeki tekrarlayan uyarılara yanıt olarak görülen down-regülasyon PCT'de görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda; 0, 24 ve 48. saatlerde tekrarlayan endotoksin injeksiyonları TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinde azalmaya yol açarken, PCT değerlerinde belirgin bir azalma yapmadığı saptanmıştır. İlk injeksiyondan sonraki 72. saatte PCT değerleri hafifçe düşmüştür (19,48). Oldukça hafif olan bu down-regülasyon, klinik koşullarda görülmemektedir. Ciddi sepsisin seyrinde PCT değerleri artmış düzeyde kalmakta, hastanın klinik durumu ve immün reaksiyon aktivitesi ile

paralellik göstermektedir. Bununla birlikte, infeksiyonun sürdüğü bazı hastalarda PCT değerlerinde göreceli bir düşme de gözlenebilir (48).

Güncel klinik deneyimler göstermiştir ki; PCT değerleri ağır sepsis olgularında normal düzeye inmemekte, sonraki hafif yükselmeler ise çoğunlukla kötü prognozu ve devam eden inflamasyonu göstermektedir (48).

## **6- PROKALSİTONİN VE CRP:**

CRP karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. PCT'ne benzer şekilde infeksiyonlarda ve özellikle de bakteriyel infeksiyonlarda yükselir. CRP, infeksiyonların seyrinin izlenmesinde de kullanılabilir bir belirteçtir. Ancak, PCT'den farklı olarak hafif inflamatuvar reaksiyonlar da CRP'ni uyarılabilir. CRP plazma düzeyleri viral infeksiyonlar, transplantasyonu takiben gelişen akut rejeksiyonlar, cerrahi sonrası gibi durumlarda yükselebilir (48).

Ciddi infeksiyonlar, sepsis gibi infeksiyöz durumlarda CRP'nin duyarlılığı PCT'den yüksek, ancak özgüllüğü daha düşük bulunmaktadır. Bu yüksek duyarlılık bazı klinik durumlarda yararlı olabilse de yoğun bakım hastalarında bir sakınca olarak yorumlanmaktadır. Bunun da nedeni, infeksiyon düzeldiği ya da septik tablo gerilediği halde CRP düzeylerinin hala yüksek değerlerde ölçülebilmesidir. Ayrıca akut bakteriyel infeksiyon bulunmadığı durumlarda da patolojik CRP değerleri saptanmıştır (48,60).

CRP, PCT'den daha yavaş bir kinetiğe sahiptir. Plazma yarı ömrü 24 saattir. Ancak karaciğerde olan üretimi akut inflamasyon geçtikten birkaç gün sonrasına kadar devam etmektedir. PCT, TNF, IL-6, IL-8'i takiben hızlı bir şekilde artarken; CRP, TNF, IL-6, IL-8'den birkaç saat sonra, bu sitokinlerin düşmeye başladığı dönemde yavaşça artmaya başlar (17).

Sonuçta, CRP inflamasyonda çok duyarlı bir parametre olmasına karşın; nonspesifik uyarınlarla da indüklenmekte, PCT'den daha yavaş olarak artmakta ve daha uzun süre yüksek düzeylerde saptanmakta, bakteriyel inflamasyonu diğer inflamasyondan ayırmada yetersiz kalmaktadır (48).

Tüm bu nedenlerden ötürü PCT; CRP ve sitokinlere göre klinik durum ile daha iyi bir korelasyon göstermektedir (48).

## **7- FARKLI KLİNİK DURUMLARDA PROKALSİTONİNİN**

Yapılan çalışmalarda viral infeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklarda PCT artışının önemsiz olduğu (nadiren 1 ng/ml'yi aşabileceği) buna karşın bakteriyel kökenli ciddi sistemik infeksiyonlarda PCT serum konsantrasyonunun 20 ng/ml'den 200 ng/ml'ye kadar ulaşabileceği ve serum düzeylerinin hastalığın şiddeti ile korele gibi görüldüğü bildirilmektedir (6,15,28). Serum PCT konsantrasyonları viral ve bakteriyel menenjitlerin ayırımında çok duyarlı bir gösterge olarak kabul edilmektedir (73). Bu veriler PCT'i bakteriyel infeksiyonların dikkate değer bir göstergesi yapmaktadır.

PCT'nin CRP, (IL-6) gibi diğer inflamasyon göstergelerinden farklı olarak Kronik Juvenil Artrit, Sarkoidoz, Crohn hastalığı, Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitler (Wegener Granülomatozu, Mikroskopik Polianjitis) gibi hastalıkların akut alevlenmelerinden etkilenmediği gösterilmiştir. Bu hastalıklarla birlikte bakteriyel infeksiyon varlığında ise, PCT serum konsantrasyonu yüksek bildirilmiştir (20,28). Bu da inflamatuvar alevlenme ve bakteriyel ikincil infeksiyon arasındaki ayırmada PCT'nin önemini göstermektedir.

Yenidoğanlarda da yaşamın ilk 24-36 saatleri içindeki fizyolojik PCT artışının yaşamın ilk günlerinde sindirim sistemindeki bakterilerin hızlı çoğalmasına eşlik eden bakteriyel endotoksinlerin pasajı ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır (18).

Karakteristik olarak septik şokta PCT düzeyleri çok yüksek saptanırken kardiyojenik şokta düşük bulunmaktadır. IL-6, IL-8, TNF ise her iki durumda da yüksek saptanmıştır (29,79). Ayrıca septik ARDS'u (acute respiratory distress syndrome) olan hastalarda septik olmayan ARDS'lu hastalara göre ARDS'nun başlangıcından sonraki 72 saat içinde PCT serum düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bildirilmektedir (13). Yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalar PCT duyarlılığının CRP ile benzer olduğunu fakat özgüllüğünün CRP'den daha iyi olduğunu göstermektedir (72).

#### **8- FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA PROKALSİTONİN**

PCT'nin immünsuprese hastaların izlemi, kemoterapi sonrası nötropeni, viral ve bakteriyel infeksiyon ayırımı, onkoloji hastalarında ateş etyolojisinin aydınlatılması gibi sorunların çözümünde yararlı olduğu belirtilmektedir (23).

Febril nötropenik hastalarda PCT serum düzeylerinin bakteriyel olmayan inflamasyon ile bakteriyel infeksiyonların ayırımında ve böylece bakteriyel infeksiyonların erken tanısında yararlı olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca bakteremiye neden olan mikroorganizma tipinin PCT düzeyleri ile ilişkili olabileceği ve tedavi cevabı ile PCT düzeyleri arasında bir ilişki olduğu da vurgulanmaktadır (21,66).

Bakteremisi olan hastalarda serum PCT düzeylerinin gram negatif bakterilerin etken olması durumunda, gram pozitif bakterilere göre daha yüksek değerlere ulaştığı gösterilmiştir (21).

Yüzonbeş hastanın alındığı bir çalışmada bakteremiler ve lokalize bakteriyel infeksiyonlarda serum PCT seviyeleri karşılaştırılmış; bakteremilerde belirgin olarak PCT değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Böylece PCT düzeylerinin sistemik infeksiyonların erken tanısında kullanılabilir bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (31).

Bu hasta grubunda yapılan tüm çalışmalarda serum PCT düzeyinin eşik değeri 0.5 ng/ml olarak alındığında bakteriyel infeksiyonların erken tanısında en iyi duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerleri elde edilmiştir (16).

## **9- PROKALSİTONİN KULLANIM ALANLARI**

PCT, bakteriyel infeksiyonların tanı ve izleminde kullanımı önerilen bir parametredir. Bakteriyel infeksiyonlar dışında; akut sıtma ve fungal infeksiyonlarda da yüksek plazma konsantrasyonlarında bulunmuştur. Lokal bakteriyel kolonizasyon, kapsüllü apseler ve sınırlı lokal infeksiyonlarda plazma konsantrasyonlarında artış görülmez. Bir üstünlüğü de, immünsuprese hastalarda yeterli uyarı mevcut ise indüklenebilmesidir (16,27,48).

PCT'nin indüklenmesi ve plazma düzeyleri inflamatuvar reaksiyonun yaygınlığı ile ilişkilidir. Hem infekte dokunun anatomik büyüklüğü, hem de organizmanın sistemik reaksiyon derecesi PCT düzeylerini etkilemektedir. Akut inflamatuvar reaksiyonun sonunda PCT konsantrasyonları, plazma yarılanma zamanına göre ani bir düşüş göstermektedir. Bu yüzden PCT, bakteriyel bir odağın cerrahi eradikasyonundan sonra kontrol belirteci olarak da kullanılmıştır (51). Ayrıca, sepsis durumlarında PCT, hastalığın şiddetini ve inflamatuvar aktivitenin seyrini gösterir.

Bu nedenle sadece sepsisin seyrinde bir izlem belirteci olmayıp, ayrıca prognozun ve tedavi girişimlerinin başarısını da belirlemede önemli olabilmektedir (16,27,50). Bütün bu patofizyolojik özelliklerden dolayı PCT'nin, akut inflamasyonların ayırıcı tanısında kullanılabileceği belirtilmektedir.

PCT kullanım endikasyonları genel olarak şöyle özetlenebilir (49):

1. Bakteriyel ve viral menenjit ayırımı, bakteriyel ve bakteriyel olmayan ARDS gibi durumlarda ciddi bakteriyel infeksiyonlardan bakteriyel olmayan inflamasyonun ayırımı
2. Çoklu travmatize, ağır cerrahi işlem uygulanan veya immünsuprese hastalar gibi ciddi hastalarda infeksiyonların izlemi
3. Ciddi infeksiyonlar, sepsis ve MODS'u olan hastaların takibinde prognostik bir belirteç olarak

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 1. HASTA GRUBU:

Çalışmaya Ocak 2002 ile Mayıs 2003 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Hematoloji ve Onkoloji bilim dallarında maligniteleri nedeniyle yatırılıp kemoterapi uygulanan ve kemoterapi sonrasında febril nötropeni tanımına uyan 37 hasta alındı (36,37).

Çalışmaya alınan hastalar üç gruba ayrıldı:

1. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonu olanlar (MTİ): Kan kültürü pozitif olan ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ve klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyonu olan hastalar

2. Klinik olarak tanımlanmış infeksiyonu olanlar (KTİ): Fizik muayene bulguları ve radyolojik bulguların infeksiyonla uyumlu olduğu ancak mikrobiyolojik yöntemlerle patojenin gösterilemediği klinik olarak tanımlanmış infeksiyonu olan hastalar

3. Nedeni açıklanamayan ateşi olanlar (FUO): Klinik ve laboratuvar olarak gösterilebilmiş infeksiyon bulgusu olmayan, üç gün ve daha fazla süren izole ateşi olan hastalar.

Hastalarda tek kan kültüründe patojen bir gram negatif bakteri üretilmesi gram negatif bakteremi ve patojen bir mantar üretilmesi fungemi olarak tanımlandı. KNS'lar, difteroidler, *Streptococcus viridans* gibi kontaminasyonun söz konusu olabileceği etkenler için ise en az iki ve daha fazla kan kültüründe izolasyon bakteremi olarak tanımlandı.



Ayrıca hastalarda tanımlanan infeksiyonlar lokalize ve sistemik olarak alt gruplara ayrıldılar. Tek organda sınırlı infeksiyonlar lokalize; bakteremi, fungemi ve ciddi sepsis ise sistemik infeksiyon olarak tanımlandı.

Tüm hastalarda Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIYS) kriterleri belirlendi. Aşağıdaki parametrelerin en az ikisi tanım için yeterli kabul edildi (11).

- Ateş veya hipotermi ( $>38^{\circ}\text{C}$  veya  $< 36^{\circ}\text{C}$  )
- Taşikardi ( $> 90/\text{dk}$  )
- Takipne ( $> 20/\text{dk}$  ) veya  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg olması
- Lökositoz ( $> 12000$  hücre/ $\text{mm}^3$  ) veya lökopeni ( $<4000$  hücre/ $\text{mm}^3$  ) veya periferik yaymada %10'un üzerinde bant formunun saptanması

İnfeksiyona bağlı olduğu düşünülen yukarıdaki bu bulgularla birlikte hipoperfüzyon ve/veya hipotansiyona bağlı çoklu organ yetmezliği, hipoksi ( $\text{PaO}_2 < 75$  mmHg), oligüri, laktik asidoz, mental konfüzyon ve diğer organ yetmezliği bulgularının olması "ciddi sepsis" olarak tanımlandı (11).

Hastalık şiddet göstergesi olarak APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II skor değerleri kullanıldı (42).

## 2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI:

Çalışmaya alınan hastalardan kemoterapi sonrasında gelişen nötropenin başlangıcında, ateşin saptandığı ilk gün antibakteriyel tedaviye başlanmadan önce, ateşin üçüncü günü ve ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedavinin 5-7. günü olmak üzere toplam dört kan örneği alındı. Kanlar 10 ml'lik tek kullanımlık, vakumlu, antikoagülansız, cam tüplere 5-7 ml olacak şekilde alındı ve kanların pıhtılaşması beklendi. En geç yarım saat içinde 2.500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar çalışılincaya kadar  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de

saklandı. Her serum sadece bir kez, çalışma gününde çözüldü. Çözülen serumların bir kısmı PCT ölçümü için, geri kalan kısmı da CRP ölçümü için aynı gün kullanıldı.

### 3. PROKALSİTONİN ÖLÇÜMÜ:

Serum PCT düzeyleri Lumat LB 9507 cihazı (EG&G, Berthold, Germany) (Şekil-4) ve kontroller hariç 100 ölçümlük LUMitest PCT kiti (B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin, Germany) (Şekil-5) kullanılarak, immünoluminometrik ölçüm (ILMA) yöntemi ile saptandı. Ölçümler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD Laboratuvarı olanakları kullanılarak yapıldı.



Şekil-4. Lumat LB 9507 cihazı



Şekil-5. LUMitest PCT kiti

Çalışmada kullanılan gereçler (48):

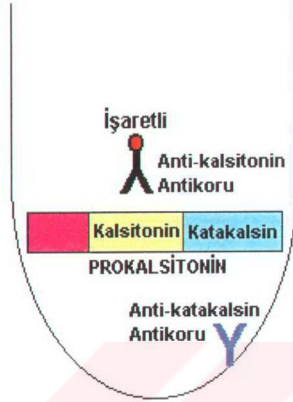
1. Test tüpleri: 5 ml'lik, anti-katakalsin antikorlar ile kaplı mika tüpler
2. Yörüngesel karıştırıcı
3. Yıkama cihazı
4. Tracer: Luminesan akridinyum türevi ile işaretlenmiş antikalsitonin antikoru
5. Tampon (buffer): Tracer'ın çözünmesi için gerekli solüsyon

6. Sıfır serum: Standart, kalibratör ve kontrolleri kullanıma hazır hale getiren solüsyon
7. S1, S2/K1, S3, S4/K2, S5, S6: PCT standartları olup, kullanımdan önce her biri 0.25 ml sıfır serumu ile karıştırılır. Standart solüsyonların konsantrasyonları 0.08-500 ng/ml arasında değişmektedir. Bu standart serum değerleri standart eğrinin oluşturulmasını sağlar. S2/K1 ve S4/K2 standartları asıl eğrinin oluşturulması için K1 ve K2 kalibratörü olarak kullanılır.
8. Ko1, Ko2: PCT kontrolleri için gerekli solüsyonlardır. Kullanımdan önce 0.25 ml sıfır serumu ile karıştırılır.
9. Basiskit Reagent 1 (BR1): %0.5 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.5 M HNO<sub>3</sub> içerir
10. Basiskit Reagent 2 (BR2): 0.25 M NaOH bulunur
11. LUMitest Yıkama Kiti: tüplerin yıkanması için 2 litre distile su ile karıştırılan solüsyondan oluşur

### IMMUNOLUMINOMETRİK ÖLÇÜM (ILMA) PRENSİBİ

PCT'nin yapısında bulunan kalsitonin ve katakalsin moleküllerine bağlanma özelliğindeki, antijene özgül iki monoklonal antikorun kullanılmasıyla yapılan bir testtir. Yöntemde söz konusu olan gereçler şunlardır (Şekil-6):

- 1. Test Tüpleri:** PCT'nin bir alt birimi olan katakalsine spesifik, fare hücrelerinden elde edilmiş, monoklonal "anti-katakalsin" (mAb KC01) antikorları ile kaplı tüplerdir.
- 2. Hasta serumu:** PCT düzeyi araştırılacak serumlardır (antijen).
- 3. İşaretli antikor:** Akridinyum esterden ibaret, luminesan işaretli, kalsitoninin iki farklı epitopunu tanıyan, fare hücrelerinden elde edilmiş iki monoklonal "anti-kalsitonin" antikorudur (mAb CT07 ve mAb CT08).



**Şekil-6.** İmmünoluminometrik yöntem ile PCT ölçüm prensibi

Hasta serumları antikor kaplı tüplere konur. PCT hasta serumunda var ise kompleks oluşturması için oda ısısında inkübe edilir. Kompleksin var olup olmadığının gösterilmesi amacı ile ortama işaretli antikor eklenir. Anti-kalsitonin antikoruna bağlı luminesan bir madde olan akridin esteri, n-metil akridon ara ürününe dönüşür. Bu madde, kimyasal reaksiyon sonucu açığa çıkan enerjiyi absorbe edebilme yeteneğindedir. Bu enerjinin bir kısmı görünür radyasyon olarak, 445 nm dalga boyunda ışımaya özelliğine sahiptir. İnkübasyon sürecinde her iki antikor, ortamda PCT molekülü var ise sandviç kompleks oluşturur. Yıkama yapılırken tüp cidarına bağlanan kompleks dışındaki materyal ortamdan uzaklaştırılmış olur. Daha sonra cihazın ölçüm odacığı, tüplerdeki ışımaları luminometrik olarak ölçer. Işık ölçerin spektral duyarlılığı 380-630 nm arasında değişmektedir. Luminasyon sinyalinin büyüklüğü, PCT konsantrasyonunu göstermektedir. Bilinen antijen

konsantrasyonlarıyla standart bir eğri elde edilmekte ve ölçüm değeri bununla karşılaştırılarak kantitasyon yapılmaktadır (48).

### **SERUMDA ILMA YÖNTEMİ KULLANILARAK PCT ÖLÇÜMÜ:**

In vitro koşullarda PCT, oda ısısında oldukça stabil bir proteindir. Tekrarlayan dondurma ve çözmeler bile PCT konsantrasyonunu belirgin olarak etkilememektedir. PCT için diğer bir üstünlük, arteriyel veya venöz örneklerde konsantrasyonunun değişmemesidir. Farklı antikoagülanlarla alınan kan örnekleri arasında sadece lityum-heparinize plazmada en çok %7.6'lık bir farklılık tespit edilmiştir. Benzer şekilde, PCT plazma konsantrasyonunda, 25 °C'de saklamaya bağlı düşüş azdır. Oda ısısında 24 saat saklamadan sonra ilk konsantrasyona göre %12.4'lük bir düşüş ve 4 °C'de %6.3'lük bir düşüş görülmektedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda farklı antikoagülanların etkisi, ölçüm tekniği değişiklikleri, zaman ve saklama ısısı farklılıkları gibi olumsuz faktörler bir araya gelmiş ise yanlış ölçümlere neden olabilmektedir. Kan alımından sonra en fazla yıkım ilk saat içinde olmaktadır. Eğer standart zaman aralıkları sağlanamazsa, dondurma veya örneği 0-4 °C'de saklamak önerilmektedir. Özet olarak; sitokinler gibi diğer inflamasyon göstergelerine oranla farklı depolama koşullarında stabilite açısından PCT'nin önemli sayılabilecek bir üstünlüğü vardır (48,49).

Çalışmamızda serum örnekleri tercih edildi. Alınan kanın pıhtılaşmasını izleyen en geç yarım saat içinde serumlar ayrılarak – 70 °C'de çalışma gününe kadar depolandı. Serumlar bir kez, sadece çalışma gününde çözdürüldü.

- 1. Test materyalinin hazırlanışı:** Kaplama tüplerinin, ayıraçların ve serumların oda sıcaklığına kadar ısınması sağlandı.
- 2. Pipetleme:** Sırasıyla PCT standart konsantrasyonları 20 µl'lik pipetler ile tüplere aktarıldı. Ko1, Ko2 tüplerine her bir kontrolden 20 µl ve her bir hasta için ayrılmış tüplere ilgili hasta serumundan 20 µl serum örneği aktarıldı.
- 3. Tracer:** Tüm test tüplerinin içine 250 µl tracer eklendi.
- 4. İnkübasyon:** Yörüngesel karıştırıcıda bir saat oda sıcaklığında test tüpleri inkübasyona alındı. İnkübasyonda test tüpleri ışıktan korundu.
- 5. Boşaltma ve yıkama:** İnkübasyon bittiğinde her bir tüp 1 ml yıkama solüsyonu ile yıkandı, boşaltıldı. Bu işlem toplam beş kez tekrarlandı. Daha sonra tüpler 5-10 dakika kadar baş aşağı çevrilerek kurumaları sağlandı.
- 6. Ölçüm:** Tüpler luminometrenin ölçüm odacığına yerleştirildi. 300 µl LUMItest BR1+2'nin otomatik enjeksiyonu ile bir saniyelik ışıldama ölçümü yapıldı.
- 7. Sonuçların değerlendirilmesi:** Standart serum ve hasta serumlarında ölçülen sinyal değerleri "Relative Light Units" (RLU) cinsinden alındı. Başlangıçta ölçülen standart serum değerleri ile (S1, ..., S6) standart bir eğri oluşturuldu. Oluşturulan bu eğri ile bilinmeyen örneklerin RLU cinsinden karşılığı olan ng/ml konsantrasyon değerleri bulundu. Literatürde belirtildiği gibi 0.5 ng/ml üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edildi.

#### **CRP ÖLÇÜMÜ:**

Beckman Coulter Spesifik Protein Analizatörü kullanılarak, nefelometrik yöntemle, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı imkanları kullanılarak ölçüldü. Hastalardan alınan ve – 70 °C'de saklanan serumların bir kısmı çözdürüldükleri gün CRP ölçümü için kullanıldı.

CRP için 0,1 mg/dl-9 mg/dl arasındaki değerler normal, 9mg/dl üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi.

### **İSTATİSTİKSEL DEğERLENDİRME:**

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi, "SPSS 9.05 for Windows" paket programı kullanılarak yapıldı. İki grubun karşılaştırılmasında; Mann-Whitney U testi ve Student's t testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis varyans analizi ve tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Verilerin zamana bağlı karşılaştırmalarında; Paired t testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise Khi-kare testi uygulandı. Ayrıca değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişki düzeylerini belirlemek için Spearman Rank korelasyon analizi yapıldı.



#### IV. BULGULAR

Çalışmanın yürütüldüğü süre boyunca altta yatan maligniteli 37 hastada gelişen 40 febril nötropenik atak incelendi. Değerlendirmeye alınan hastaların büyük çoğunluğunda hematolojik malignite tanısı (%91.8) vardı, ancak üç hastada solid tümör tanısı (%8.1) söz konusuydu. Çalışmaya alınan hastaların epidemiyolojik ve klinik verileri Tablo-XI'de gösterilmiştir.

İnfeksiyon sınıflamasına göre, KTİ saptanan 13 atağın altısında lokalize infeksiyon (%46.1) ve yedisinde sistemik infeksiyon (%53.8); MTİ saptanan 14 atağın ise dördünde lokalize infeksiyon (%28.5) ve 10'unda sistemik infeksiyon (%71.4) tanımlandı.

Sepsis tanımlanan toplam 11 (%27.5) ataktan yedisinde KTİ, ikisinde fungemi, ikisinde mikrobiyolojik olarak tanımlanmış pnömoni söz konusuydu.

Toplam 14 febril nötropenik atakta gösterilen infeksiyon etkenlerinin dağılımı; beş atakta gram pozitif bakteri (%35.7), üç atakta gram negatif bakteri (%21.4) ve altı atakta mantar (%42.8) şeklindeydi.

Tedaviye yanıt; FÜO saptanan atakların tümünde, MTİ saptanan 10 atakta (%71.4) ve KTİ saptanan sekiz atakta (%61.5) gözlendi; dokuz atakta ise tedaviye yanıt alınmadı.

Ölüm dokuz (%22.5) hastada görüldü. Bu hastaların beşinde KTİ, ikisinde fungemi, ikisinde mikrobiyolojik olarak tanımlanmış pnömoni vardı.



**Tablo-XI.** Çalışmaya alınan hastaların klinik ve epidemiyolojik verileri

Epidemiyolojik veriler	Hasta sayısı (n=37)		
Kadın	14 (%37.8)		
Erkek	23 (%62.2)		
Yaş	37 (48.38 ± 13.22)		
Hastanede kalış süresi (gün)	40 (30.18 ± 15.51)		
<b>Altta yatan hastalık</b>			
AML ( Akut Myeloblastik Lösemi )	27 (%72.9)		
ALL ( Akut Lenfoblastik Lösemi )	5 (%13.5)		
KML ( Kronik Myelositik Lösemi )	2 (%5.4)		
Solid tümör	3 (%8.1)		
<b>Altta yatan hastalığın durumu</b>			
Yeni tanı	17 (%42.5)		
Tedaviye dirençli	9 (%22.5)		
Remisyon	5 (%12.5)		
Relaps	3 (%7.5)		
İleri solid tümör	3 (%7.5)		
<b>İnfeksiyon tipi</b>	<b>MTİ ( n=14)</b>	<b>KTI (n=13)</b>	<b>FUO (n=13)</b>
Bakteremi <sup>a</sup>	6 (%42.8)	-	
Fungemi <sup>b</sup>	4 (%28.5)	-	
Pnömoni <sup>c</sup>	3 (%21.4)	5 (%38.4)	
Üriner infeksiyon <sup>d</sup>	1 (%7.1)	-	
Sinopulmoner infeksiyon	-	1 (%7.6)	
Sepsis	4 (%28.5)	7 (%53.8)	
Antibakteriyel tedaviye yanıt	7 (%50)	1 (%7.6)	11 (%84.6)
Antifungal tedaviye yanıt	3 (%21.4)	7 (%53.8)	2 (%15.3)
Tedaviye yanıtız	4 (%28.5)	5 (%38.4)	-
Ölüm	4 (%28.5)	5 (%38.4)	-

<sup>a</sup> Üç hastada KNS, iki hastada *S. aureus* ve bir hastada *E.coli*<sup>b</sup> Dört hastada *Candida* spp<sup>c</sup> Bir hastada balgamda *Acinetobacter* spp, bir hastada balgamda *Candida* spp., bir hastada BAL'da *Candida albicans*<sup>d</sup> Bir hastada idrarda *Klebsiella* spp.

Çalışmaya alınan tüm hastaların nötropeni atakları boyunca saptanan mutlak nötrofil sayıları (MNS), PCT, CRP ve APACHE II skorları Tablo-XII'de sunulmuştur.

**Tablo-XII.** Tüm ataklarda araştırılan değişkenlerin ortalama değerleri

MNS (nötrofil/mm <sup>3</sup> )	Ortalama ± SS	Ortanca
1. ölçüm	373 ± 47.46	375
2. ölçüm	202.36 ± 33.3	160
3. ölçüm	270.54 ± 51.74	150
4. ölçüm	608 ± 105.87	465
PCT (ng/ml)	Ortalama ± SS	Ortanca
1. ölçüm	0.14 ± 0.01	0.12
2. ölçüm	21.74 ± 10.3	0.82
3. ölçüm	21.74 ± 12	0.75
4. ölçüm	24 ± 16.1	0.20
CRP (mg/dl)	Ortalama ± SS	Ortanca
1. ölçüm	26.12 ± 2.71	24.65
2. ölçüm	130.32 ± 14.2	82.3
3. ölçüm	109.26 ± 14.15	79.4
4. ölçüm	72.72 ± 15.7	39.55
APACHE II	Ortalama ± SS	Ortanca
1. ölçüm	12.97 ± 0.38	12.5
2. ölçüm	18.02 ± 0.55	18
3. ölçüm	17.85 ± 0.60	17
4. ölçüm	15.17 ± 0.86	13

1. ölçüm: Nötropeni başlangıcı

2. ölçüm: Ateşin ilk günü

3. ölçüm: Ateşin üçüncü günü

4. ölçüm: Ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıtız olanlarda tedavinin 5-7. günü

CRP düzeyleri nötropeni başlangıcında da normal değerlerinin üzerinde saptanırken, PCT düzeyleri normal olarak bulundu ve her iki parametrede de ateşin ortaya çıkışı ile birlikte yükselme gözlemlendi.

Değerlendirilen 40 febril nötropenik atak FÜO, MTİ ve KTİ olarak infeksiyon gruplarına ayrıldığında ve her bir ölçüm için gruplar arası karşılaştırma yapıldığında elde edilen sonuçlar Tablo-XIII'de gösterilmiştir.

**Tablo-XIII.** Her bir ölçüm için KTİ, MTİ ve FÜO saptanan gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması

MNS	KTİ		MTİ		FÜO		p
	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	
1. ölçüm	360,83 ± 53.61	375	274.61 ± 82.80	200	517.5 ± 104.4	550	> 0.05
2. ölçüm	201.66 ± 49.29	200	136.15 ± 52.12	0	295.83 ± 64.09	300	> 0.05
3. ölçüm	168.33 ± 83.35	0	298.46 ± 101.79	100	342.50 ± 79.55	250	> 0.05
4. ölçüm	385.45 ± 196.29	50	685 ± 193.76	620	714.61 ± 158.3	500	> 0.05
PCT	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	P
1. ölçüm	0.19 ± 0.03	0.14	0.14 ± 0.1	0.12	0.09 ± 0.01	0.09	< 0.05
2. ölçüm	28.38 ± 22.93	0.82	32.88 ± 21.63	1.25	0.92 ± 0.44	0.53	> 0.05
3. ölçüm	33.60 ± 22.31	3.08	30.25 ± 27.52	0.70	0.67 ± 0.24	0.18	< 0.05
4. ölçüm	40.48 ± 39.19	0.4	33.74 ± 32.02	0.21	0.31 ± 0.13	0.1	< 0.05
CRP	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	P
1. ölçüm	33.03 ± 6.24	30.95	19.83 ± 4.07	15.4	27.46 ± 4.1	25.5	> 0.05
2. ölçüm	111.99 ± 29.34	70.9	151.93 ± 24.48	161	110.25 ± 23.22	80.35	> 0.05
3. ölçüm	170.18 ± 21.81	205	97.09 ± 26.24	74.90	61.52 ± 13.16	55.10	< 0.01
4. ölçüm	90.96 ± 34.02	45.2	74.97 ± 26.32	44.9	54.87 ± 23.36	35.8	> 0.05
APACHE II	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	p
1. ölçüm	12.84 ± 0.4	12	13.14 ± 0.93	12.5	12.92 ± 0.57	13.0	> 0.05
2. ölçüm	18.61 ± 0.9	18	17.71 ± 1.17	18	17.76 ± 0.75	18	> 0.05
3. ölçüm	19.84 ± 0.93	19	17.57 ± 1.08	17	16.15 ± 0.89	16	> 0.05
4. ölçüm	17.69 ± 1.51	17	15.71 ± 1.72	12.5	12.07 ± 0.54	12	< 0.05

1. ölçüm: Nötropeni başlangıcı

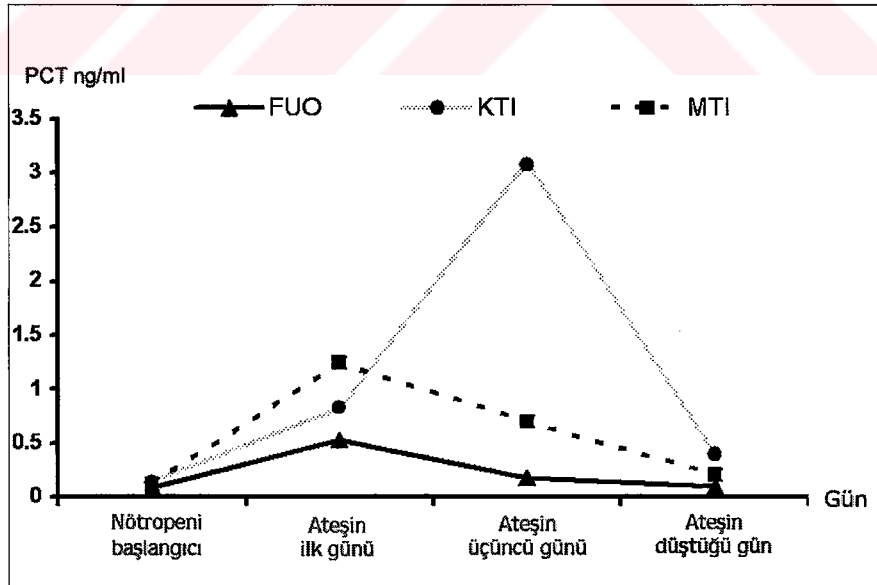
2. ölçüm: Ateşin ilk günü

3. ölçüm: Ateşin üçüncü günü

4. ölçüm: Ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıtız olanlarda tedavinin 5-7. günü

Bütün infeksiyon tiplerinde erken dönemde PCT'nin anlamlı düzeyde yükseldiği gözlemlendi; bu yükseklik ateşin ilk günü MTİ grubunda daha belirgindi. Hem nütropeni başlangıcında, hem ateşin üçüncü gününde, hem de ateşin kontrol altına alındığı gün PCT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Bu farklılık klinik yada mikrobiyolojik tanımlanmış infeksiyonlar ile FÜO arasında belirgindi. Ayrıca ateşin üçüncü günü CRP düzeylerinde, KTİ ile diğer infeksiyon grupları arasında belirgin olan istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,01$ ).

FÜO, MTİ ve KTİ gruplarında değişkenlerin zamana bağlı değişimleri incelendiğinde; her üç infeksiyon tipinde de, zamanla PCT, CRP ve APACHE II skor değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,01$ ). KTİ, MTİ ve FÜO gruplarında zamana bağlı olarak PCT'nin değişimi Şekil-7'de sunulmuştur.



Şekil-7. FÜO, KTİ, MTİ'a göre PCT'nin zamana bağlı değişimleri.

Çalışmaya alınan olgularda tanımlanan tüm infeksiyonlar lokal ve sistemik olarak gruplara ayrılarak lokal infeksiyon, sistemik infeksiyon ve FÜO grupları arasında her bir ölçüm için araştırılan parametreler karşılaştırıldı (Tablo-XIV).

**Tablo-XIV.** Her bir ölçüm için lokal infeksiyon, sistemik infeksiyon ve FÜO grupları arasında değişkenlerin karşılaştırılması

MNS	Lokal infeksiyon		Sistemik infeksiyon		FÜO		p
	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	
1. ölçüm	405.71 ± 68.26	400	201.81 ± 59.64	200	517.5 ± 104.46	550	> 0.05
2. ölçüm	197.14 ± 50	160	130 ± 51.07	0	295.83 ± 64.09	300	> 0.05
3. ölçüm	255.71 ± 93.43	60	210.90 ± 97.13	0	342.50 ± 79.55	250	> 0.05
4. ölçüm	53.84 ± 155.55	600	574.16 ± 243.69	125	714.6 ± 158.37	500	> 0.05
PCT	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	P
1. ölçüm	0.11 ± 0.02	0.11	0.24 ± 0.05	0.15	0.09 ± 0.01	0.09	< 0.05
2. ölçüm	34.29 ± 20.87	1.65	29.72 ± 23.99	0.8	0.92 ± 0.44	0.53	> 0.05
3. ölçüm	29.28 ± 19.23	2.98	35.14 ± 32.54	0.9	0.67 ± 0.24	0.18	< 0.05
4. ölçüm	34.43 ± 33.17	0.19	39.16 ± 37.35	0.37	0.31 ± 0.13	0.1	< 0.05
CRP	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	P
1. ölçüm	23.63 ± 5.3	14.1	29.4 ± 5.58	24	27.46 ± 4.16	25.5	> 0.05
2. ölçüm	124.82 ± 24.9	80	145.03 ± 30.26	120	110.25 ± 23.22	80.35	> 0.05
3. ölçüm	103.36 ± 23.66	63	168.84 ± 26.16	210	61.52 ± 13.16	55.10	< 0.01
4. ölçüm	53.55 ± 20.98	30.6	112.84 ± 35.29	55.7	54.87 ± 23.36	35.8	> 0.05
APACHE II	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	p
1. ölçüm	12.73 ± 0.7	12.	13.33 ± 0.7	12.5	12.92 ± 0.57	13.0	> 0.05
2. ölçüm	18.06 ± 1.0	18	18.25 ± 1.1	18	17.76 ± 0.75	18	> 0.05
3. ölçüm	18.26 ± 0.9	18	19.16 ± 1.2	18	16.15 ± 0.89	16	> 0.05
4. ölçüm	16.66 ± 1.5	17	16.66 ± 1.7	17	12.07 ± 0.54	12	> 0.05

1. ölçüm: Nötropeni başlangıcı

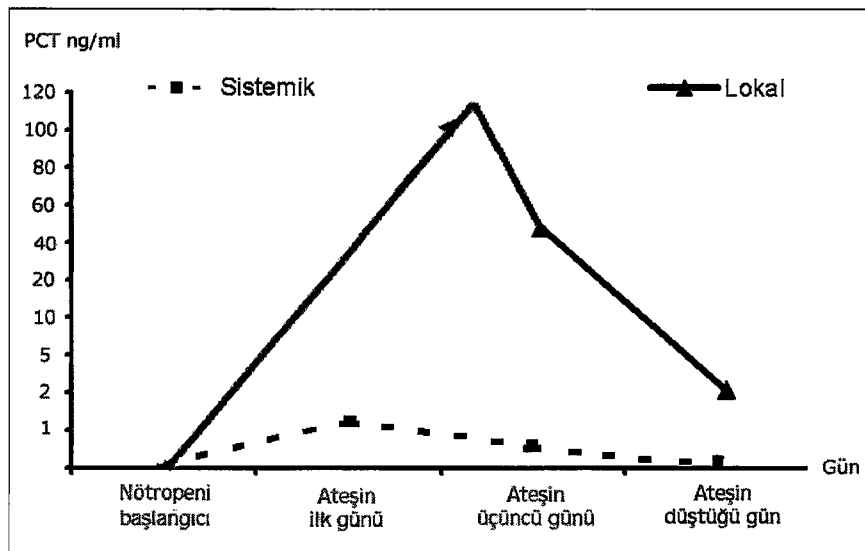
2. ölçüm: Ateşin ilk günü

3. ölçüm: Ateşin üçüncü günü

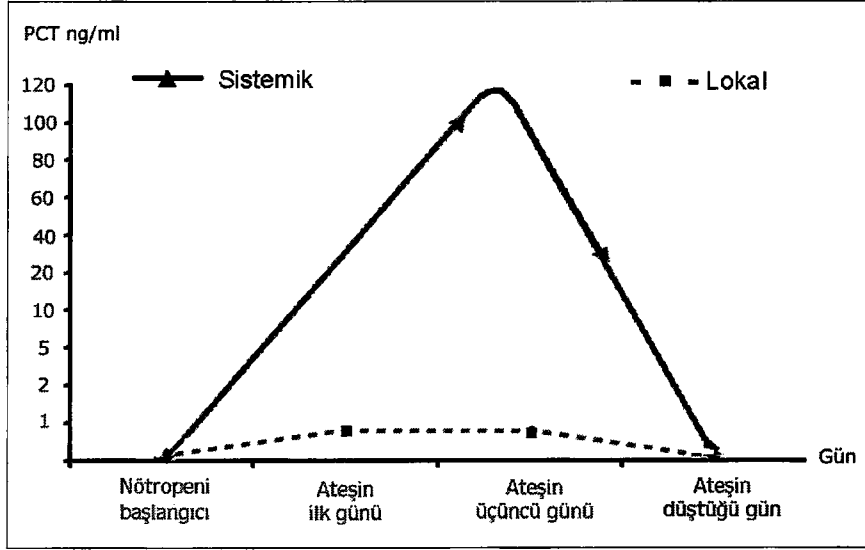
4. ölçüm: Ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıtız olanlarda tedavinin 5-7. günü

Lokal infeksiyon, sistemik infeksiyon ve FUO grupları karşılaştırıldığında; PCT düzeylerindeki artış, lokal ve sistemik infeksiyonlar arasında anlamlı bir fark göstermezken, tanımlanmış infeksiyonlardaki artış FUO 'ya göre farklı bulundu ve bu fark ateşin üçüncü günü ve kontrol altına alındığı günlerde istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). CRP düzeylerinde ise, sistemik infeksiyonlarda belirgin artış saptandı ve bu artış ateşin üçüncü günü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ).

MTİ lokal ve sistemik infeksiyon olarak alt gruplara ayrıldığında; lokal infeksiyonlarda PCT düzeyleri daha yüksek saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. KTI lokal ve sistemik infeksiyon gruplarına ayrıldığında ise; sistemik infeksiyonu olan grupta PCT düzeyleri belirgin olarak yüksek bulundu ve bu yükseklik ateşin üçüncü gününde istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). MTİ ve KTI lokal ve sistemik infeksiyon olarak alt gruplarına ayrıldığında PCT düzeylerindeki değişimler Şekil-8'de ve Şekil-9'da gösterilmiştir.



Şekil-8. MTİ'a göre PCT'nin zamana bağlı değişimleri.



**Şekil-9.** KTI'a göre PCT'nin zamana bağlı değişimleri.

MTI grubu; gram pozitif üreme, gram negatif üreme ve fungal üreme olarak alt gruplara ayrıldığında ve her bir ölçüm için karşılaştırıldığında; PCT düzeyleri ile mikroorganizma türleri arasında ilişki olduğu gözlemlendi ve PCT düzeylerinde en önemli artış gram negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonlarda saptandı (Tablo-XV) (Şekil-10). Mikroorganizma türüne göre CRP düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Üreyen mikroorganizma türüne göre PCT'nin zamana bağlı değişimleri incelendiğinde; fungal üreme ve gram pozitif üreme olan gruplarda, ölçüm dönemleri arasında PCT'deki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Gram negatif üreme olan grupta ise farklı zamanlardaki ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo-XV.** Her bir ölçüm için, gram pozitif üreme, gram negatif üreme ve fungal üremesi olan gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması

MNS	Gram pozitif üreme		Gram negatif üreme		Fungal üreme		p
	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	
1. ölçüm	550 ± 156.31	520	255 ± 117	260	125 ± 7932	0	> 0.05
2. ölçüm	392.5 ± 26.88	400	57.50 ± 48.02	15	25.32 ± 18.71	0	< 0.01
3. ölçüm	765 ± 66.52	780	155 ± 148.4	10	33.33 ± 21.08	0	< 0.05
4. ölçüm	626.66 ± 178.48	620	416.66 ± 391.93	50	816.6 ± 397.84	550	> 0.05
PCT	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	P
1. ölçüm	0.09 ± 0.04	0.08	0.23 ± 0.12	0.14	0.1 ± 0.02	0.12	> 0.05
2. ölçüm	2.55 ± 1.31	2.31	113.46 ± 56.42	92.96	1.01 ± 0.25	0.9	< 0.05
3. ölçüm	0.36 ± 0.1	0.38	118.02 ± 83.22	52.16	2.25 ± 0.89	1.28	< 0.05
4. ölçüm	0.29 ± 0.13	0.1	150.13 ± 149.93	0.21	3.51 ± 1.48	3.17	> 0.05
CRP	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	P
1. ölçüm	16.92 ± 6.75	18.75	28.40 ± 8.7	26.65	19.07 ± 6.09	14.10	> 0.05
2. ölçüm	145.8 ± 36.63	174.5	177.45 ± 61.76	180.5	119.65 ± 34.69	80.20	> 0.05
3. ölçüm	98.67 ± 65.37	45.95	140.77 ± 57.49	87.60	65.06 ± 9.7	64.55	> 0.05
4. ölçüm	66.96 ± 52.79	10.05	127.73 ± 81.13	48	98.95 ± 42.96	74.4	> 0.05
APACHE II	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	p
1. ölçüm	12.5 ± 0.9	12.5	14 ± 1.95	14.5	13.66 ± 1.68	11	> 0.05
2. ölçüm	16.83 ± 1.35	17.5	21.5 ± 1.32	21	16.83 ± 2.07	15	> 0.05
3. ölçüm	16.66 ± 1.11	17	20.5 ± 2.73	19.5	17.83 ± 1.6	16	> 0.05
4. ölçüm	12.66 ± 0.76	13	18.75 ± 4.5	18	17.83 ± 2.9	17	> 0.05

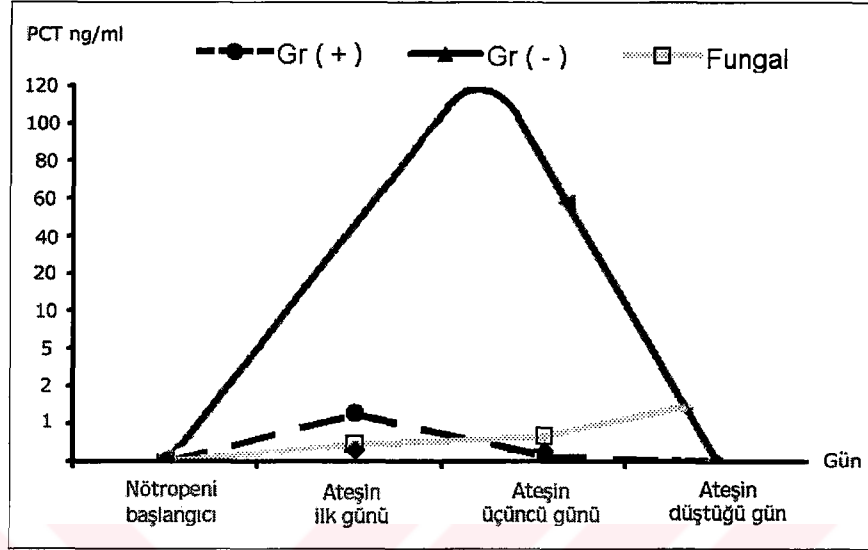
1. ölçüm: Nötropeni başlangıcı

2. ölçüm: Ateşin ilk günü

3. ölçüm: Ateşin üçüncü günü

4. ölçüm: Ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıtız olanlarda tedavinin 5-7. günü





**Şekil-10.** Üreyen mikroorganizmalara göre PCT'nin zamana bağlı değişimleri.

Sepsis tanımlanan ve sepsis tanımlanmayan gruplar arasında, her bir ölçüm için karşılaştırma yapıldığında; sepsis tanımlanan hastalarda PCT değerlerinin anlamlı derecede yükseldiği gösterildi. Bu yükseklik ateşin ilk günü, üçüncü günü ve kontrol altına alındığı gün yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı anlamlılık ilişkisi APACHE II skorlarında da gözlemlendi. CRP'de ise ateşin düştüğü gün dışında yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-XVI).

Sepsis olan grupta araştırılan değişkenlerin zamana bağlı değişimleri incelendiğinde; PCT, CRP ve APACHE II skorlarının ölçüm dönemleri arasında anlamlı şekilde arttığı saptandı. Sepsis olan grupta zamana bağlı olarak PCT düzeylerindeki değişim Şekil-11'de görülmektedir.

**Tablo-XVI.** Her bir ölçüm için sepsis olan ve olmayan gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması

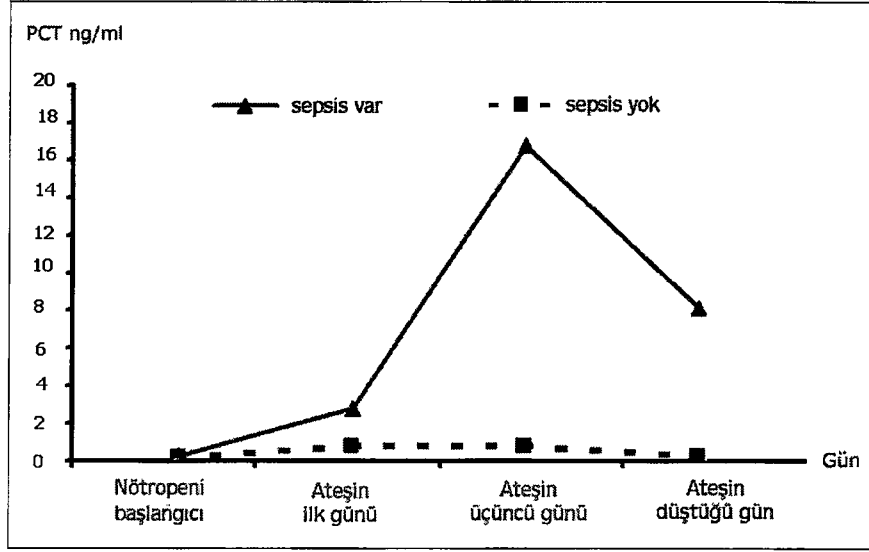
MNS	Sepsis olmayan		Sepsis olan		P
	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	
1. ölçüm	404.23 ± 64.85	375	274.44 ± 68.61	350	> 0,05
2. ölçüm	251.92 ± 40	251.92	82 ± 54.33	0	> 0,05
3. ölçüm	369.61 ± 63.52	280	11,11 ± 11,11	0	< 0.001
4. ölçüm	762.75 ± 122,27	640	111,11 ± 98,87	0	< 0.05
PCT	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	P
1. ölçüm	0.12 ± 0.02	0.11	0.20 ± 0.05	0.12	> 0,05
2. ölçüm	8.15 ± 5.22	0.57	67.33 ± 38.74	2.05	< 0.05
3. ölçüm	1.28 ± 0.47	0.57	84.26 ± 44.91	12.33	< 0.001
4. ölçüm	0.30 ± 0.08	0.17	101.42 ± 64.23	6	< 0.001
CRP	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	P
1. ölçüm	24.81 ± 2.98	24.30	31.15 ± 7.87	24.30	> 0,05
2. ölçüm	143.71 ± 18.24	103.10	92.72 ± 24.98	75.20	> 0,05
3. ölçüm	90.86 ± 15.28	72.25	141,14 ± 33.08	89.90	> 0,05
4. ölçüm	39.73 ± 10.99	30.60	179.04 ± 39.97	210	< 0.001
APACHE II	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	P
1. ölçüm	12.44 ± 0.37	12	14.33 ± 0.93	13	> 0,05
2. ölçüm	17.27 ± 0.56	18	20.00 ± 1.22	20	< 0.05
3. ölçüm	16.48 ± 0.57	16	21.45 ± 0.97	22	< 0.001
4. ölçüm	12.27 ± 0.38	12	22.81 ± 1.16	24	< 0.001

1. ölçüm: Nötropeni başlangıcı

2. ölçüm: Ateşin ilk günü

3. ölçüm: Ateşin üçüncü günü

4. ölçüm: Ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıtız olanlarda tedavinin 5-7. günü



**Şekil-11.** Sepsise göre PCT'nin zamana bağlı değişimleri.

Hayatta kalan ve ölen hasta gruplarında araştırılan parametreler karşılaştırıldığında; ölen hastalarda ateş başlangıcı ve sonraki tüm ölçümlerde PCT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi (Tablo-XVII). CRP değerlerinde ise ölen grupta tedavinin 5-7. günü yapılan ölçümde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Ayrıca ölen grupta araştırılan parametrelerin zamana bağlı karşılaştırması yapıldığında; PCT ve APACHE II skor değerlerinde ölçüm dönemleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Tablo-XVII.** Her bir ölçüm için hayatta kalanlar ve ölenler arasında değişkenlerin karşılaştırılması

MNS	Hayatta kalanlar		Ölenler		P
	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	
1. ölçüm	396.78 ± 60.57	375	267.14 ± 86.92	350	> 0,05
2. ölçüm	241.42 ± 37.8	200	70.71 ± 70.8	0	> 0,05
3. ölçüm	343.21 ± 61.68	230	14.28 ± 14.28	0	< 0.01
4. ölçüm	742.58 ± 116.98	640	14.28 ± 9.2	0	< 0.01
PCT	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	P
1. ölçüm	0.13 ± 0.02	0.11	0.20 ± 0.07	0.12	> 0,05
2. ölçüm	17.45 ± 10.74	0.61	47.07 ± 36.99	2.05	< 0.05
3. ölçüm	2.07 ± 0.7	0.59	104.79 ± 56.04	5.7	< 0.001
4. ölçüm	0.31 ± 0.07	0.17	130.28 ± 80.30	7.05	< 0.001
CRP	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	P
1. ölçüm	25.16 ± 3.05	24.30	31.56 ± 8.83	37.9	> 0,05
2. ölçüm	141.02 ± 17.62	103.1	88.90 ± 26.13	75.20	=0.051
3. ölçüm	92.91 ± 14.66	72.25	147.30 ± 40.31	89.90	> 0,05
4. ölçüm	39.36 ± 10.30	30.60	220.48 ± 37.96	284	< 0.001
APACHE II	Ortalama ± SS	Ortanca	Ortalama ± SS	Ortanca	P
1. ölçüm	12.51 ± 0.34	12	14.55 ± 1.14	13	> 0,05
2. ölçüm	17.41 ± 0.59	18	20.11 ± 1.20	20	= 0.05
3. ölçüm	16.87 ± 0.59	16	21.22 ± 1.18	22	< 0.01
4. ölçüm	12.54 ± 0.40	12	24.22 ± 0.84	25	< 0.001

1. ölçüm: Nötropeni başlangıcı

2. ölçüm: Ateşin ilk günü

3. ölçüm: Ateşin üçüncü günü

4. ölçüm: Ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıtı olmayanlarda tedavinin 5-7. günü

Çalışmaya alınan hastalar tedaviye yanıt yönünden incelendiğinde; tedaviye yanıtı olan ve olmayan gruplar arasında PCT düzeylerinde 3. ve 4. ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$ ). Tedaviye yanıtı olmayan grupta PCT düzeylerinin yüksek kaldığı ve giderek arttığı gözlenirken; tedaviye yanıtı olan

grupta PCT düzeylerinde önemli bir düşüş saptandı. (Tablo-XVIII ve Şekil-12). CRP değerlerinde 4. ölçümde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). Ayrıca tedaviye yanıt olmayan grupta zamana bağlı değişim incelendiğinde; PCT ve APACHE II skorlarında ölçüm dönemleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Tablo-XVIII.** Her bir ölçüm için tedaviye yanıt olan ve olmayan gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması

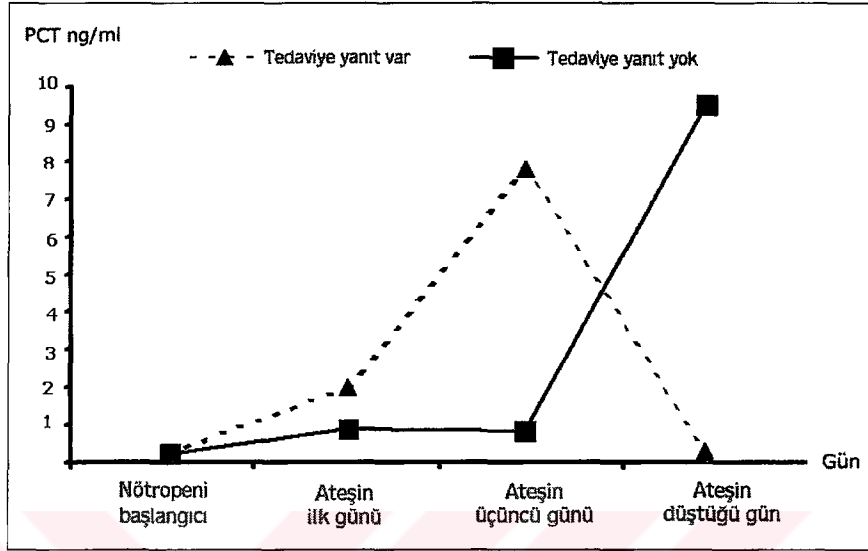
MNS	Yanıt olmayan		Yanıt olan		P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	
1. ölçüm	267.14 $\pm$ 86.92	350	396.78 $\pm$ 60.57	375	> 0,05
2. ölçüm	75.71 $\pm$ 70.84	0	241.42 $\pm$ 37.80	200	> 0,05
3. ölçüm	14.28 $\pm$ 14.28	0	343.21 $\pm$ 61.68	230	< 0.01
4. ölçüm	14.28 $\pm$ 9.22	0	742.58 $\pm$ 116.98	640	< 0.01
PCT	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	P
1. ölçüm	0.2 $\pm$ 0.07	0.12	0.13 $\pm$ 0.02	0.11	> 0,05
2. ölçüm	47.7 $\pm$ 36.99	2.05	17.45 $\pm$ 10.74	0.61	> 0,05
3. ölçüm	104.79 $\pm$ 56.04	5.76	2.07 $\pm$ 0.7	0.59	< 0.001
4. ölçüm	130.28 $\pm$ 80.30	7.05	0.31 $\pm$ 0.07	0.17	< 0.001
CRP	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	P
1. ölçüm	31.56 $\pm$ 8.8	37.9	25.16 $\pm$ 3.05	24.30	> 0,05
2. ölçüm	88.90 $\pm$ 26.13	75.2	141.02 $\pm$ 17.62	103.1	= 0,051
3. ölçüm	147.30 $\pm$ 40.31	89.9	92.91 $\pm$ 14.66	72.25	> 0,05
4. ölçüm	229.48 $\pm$ 37.96	284	39.36 $\pm$ 10.3	30.6	< 0.001
APACHE II	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	P
1. ölçüm	14.55 $\pm$ 1.14	13	12.39 $\pm$ 0.36	12	> 0,05
2. ölçüm	20.11 $\pm$ 1.20	20	17.28 $\pm$ 0.64	17	= 0.051
3. ölçüm	21.22 $\pm$ 1.18	22	16.64 $\pm$ 0.64	16	< 0.01
4. ölçüm	24.22 $\pm$ 0.84	25	12.53 $\pm$ 0.44	12	< 0.001

1. ölçüm: Nötropeni başlangıcı

2. ölçüm: Ateşin ilk günü

3. ölçüm: Ateşin üçüncü günü

4. ölçüm: Ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıt olmayanlarda tedavinin 5-7. günü



**Şekil-12.** Tedaviye yanıtına göre PCT'nin zamana bağlı değişimleri.

Nötropenik ateşin ilk günü, MTİ, KTI ve FUO tanısında PCT'nin farklı eşik değerleri için özgüllük, duyarlılık ve pozitif prediktif değer (PPD) incelendiğinde şu bulgular elde edildi: MTİ için 0,5 ng/ml eşik değerinde iyi bir duyarlılık, ancak yetersiz özgüllük ve PPD ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo-XIX). KTI için 1,5 ng/ml eşik değerinde iyi bir özgüllük ve PPD bulunurken, duyarlılığın yetersiz olduğu saptandı (Tablo XX). FUO için ise yüksek özgüllük ve PPD, orta düzeyde duyarlılık ile 1 ng/ml eşik değerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo XXI).

**Tablo-XIX.** MTİ tanısında, ateşin ilk günü için farklı PCT eşik değerlerinde özgüllük, duyarlılık ve pozitif prediktif değer (PPD) sonuçları

PCT (ng/ml)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	PPD (%)	p
≥ 0.5	41.7	87.5	50	< 0.05
≥ 1.0	70.8	56.3	56.5	> 0.05
≥1.5	83.3	43.8	63.3	> 0.05

**Tablo-XX.** KTİ tanısında, ateşin ilk günü için farklı PCT eşik değerlerinde özgüllük, duyarlılık ve pozitif prediktif değer (PPD) sonuçları

PCT (ng/ml)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	PPD (%)	p
≥ 0.5	46.2	69.2	56.2	> 0.05
≥ 1.0	84.6	46.2	75	> 0.05
≥1.5	92.3	30.8	80	> 0.05

**Tablo-XXI.** FÜO tanısında, ateşin ilk günü için farklı PCT eşik değerlerinde özgüllük, duyarlılık ve pozitif prediktif değer (PPD) sonuçları

PCT (ng/ml)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	PPD (%)	p
≥ 0.5	46.2	77.8	75	> 0.05
≥ 1.0	84.6	51.9	87.5	< 0.05
≥1.5	92.3	37.0	90.9	= 0.053

Üreyen mikroorganizma türüne göre ateşin ilk günü farklı PCT eşik değerlerinde özgüllük, duyarlılık ve pozitif prediktif değer incelendiğinde; gram negatif bakteri infeksiyonlarında yüksek özgüllük ve duyarlılık, ancak orta düzeyde PPD ile 1.5 ng/ml eşik değerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptandı ( $p < 0.01$ ) (Tablo-XXII).

**Tablo-XXII.** Ateşin ilk günü üreyen mikroorganizma türüne göre farklı PCT eşik değerlerinde özgüllük, duyarlılık ve pozitif prediktif değer (PPD) sonuçları

PCT (ng/ml)	Gram pozitif			Gram negatif			Fungal			p
	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	PPD (%)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	PPD (%)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	PPD (%)	
≥ 0.5	41.7	83.3	26.3	41.7	100	22.2	41.7	83.3	26.3	> 0.05
≥ 1.0	70.8	33.3	22.2	70.8	100	36.3	70.8	50	30	=0.056
≥ 1.5	83.3	33.3	33.3	83.3	100	50	83.3	16.7	20	< 0.01

Nötropenik ateşin ilk gününde, PCT'nin farklı eşik değerlerinde lokalize ve sistemik infeksiyonlar için özgüllük, duyarlılık ve pozitif prediktif değer hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sistemik infeksiyonlar için 1 ng/ml eşik değerinde iyi bir özgüllük ve PPD, ancak orta düzeyde duyarlılık saptandı (Tablo-XXIII).



**Tablo-XXIII.** Ateşin ilk günü farklı PCT eşik değerlerinde lokalize ve sistemik infeksiyonlar için özgüllük, duyarlılık ve pozitif prediktif değer (PPD) sonuçları

PCT (ng/ml)	Sistemik infeksiyon			Lokalize infeksiyon			p
	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	PPD (%)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	PPD (%)	
≥ 0.5	46.2	80	63.1	46.2	75	56.2	> 0.05
≥1.0	84.6	60	81.8	84.6	41.7	71.4	= 0.055
≥1.5	92.3	46.2	87.5	92.3	25	75	> 0.05

Sepsis tanısı için ateşin ilk günü farklı PCT eşik değerlerinde özgüllük, duyarlılık ve pozitif prediktif değer hesaplandığında; 1 ng/ml eşik değerinde iyi düzeyde özgüllük ve duyarlılık, orta düzeyde PPD ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.01$ ) (Tablo-XXIV).

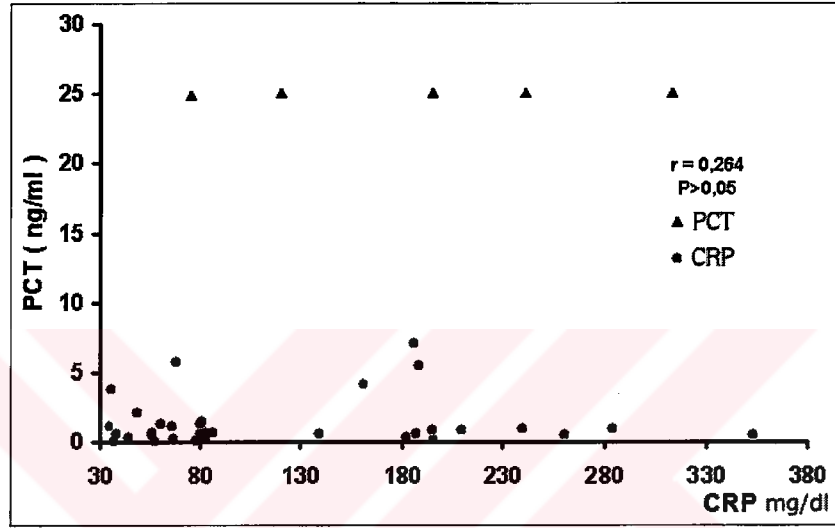
**Tablo-XXIV.** Sepsis tanısında, ateşin ilk günü için farklı PCT eşik değerlerinde özgüllük, duyarlılık ve pozitif prediktif değer (PPD) sonuçları

PCT (ng/ml)	Özgüllük (%)	Duyarlılık (%)	PPD (%)	p
≥ 0.5	34.5	81.8	32.1	> 0.05
≥ 1.0	72.4	72.7	50	< 0.01
≥ 1.5	79.3	45.5	45.4	> 0.05

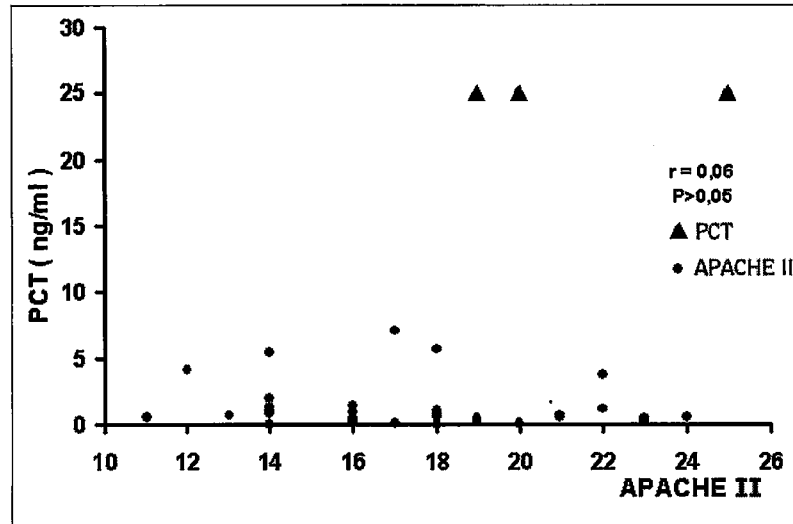
Ayrıca uygulanan PCT eşik değerleri arttırıldıkça; incelenen farklı klinik durumlarda, duyarlılığın azaldığı, buna karşın özgüllük ve PPD'in arttığı gözlemlendi.

Araştırılan değişkenlerin birbirleri ile ilişki düzeylerini belirlemek için yapılan korelasyon analizinde; PCT düzeyleri ile incelenen diğer parametreler olan MNS,

CRP ve APACHE II skoru arasında korelasyon bulunmadı. Ateşin ilk gününde, PCT ile CRP ve APACHE II skoru arasındaki ilişkiler Şekil-13, Şekil-14'de gösterilmiştir.



Şekil-13. Ateşin 1. gününde PCT ile CRP ilişkisi.



Şekil-14. Ateşin 1. gününde PCT ile APACHE II skoru ilişkisi.

## V- TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Kanser hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedeni olan ciddi infeksiyonların erken tanısı ve uygun tedavisi büyük önem taşımaktadır. Ancak nötropenik hastalarda klinik ve mikrobiyolojik verilerin yeterli olmaması nedeniyle tanısız yaklaşım büyük sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle hastalar çoğunlukla hastaneye yatırılmakta, maliyeti ve toksisitesi yüksek olabilen intravenöz ampirik antibakteriyel tedavi ile izlenmektedir (23,24,31).

Nötropenik hastalardaki infeksiyonların tanısında çeşitli inflamatuvar belirteçler araştırılmış, ancak tanısız değerlerinin sınırlı olduğu saptanmıştır. Bunlardan CRP, IL-6 ve IL-8 iyi bilinenleridir. CRP'nin eksiklikleri; geç yükselmesi ve infeksiyon dışı inflamasyonlarda da artmasıdır. IL-6 ve IL-8; ciddi infeksiyonlarda erken ve duyarlı belirteçler olarak bilinirler. Ancak, uygulamadaki başlıca eksiklikleri; doku hasarından da etkilenmeleri, özgüllüklerinin düşük olması ve maliyetlerinin yüksek olmasıdır. Sonuçta bu hasta grubunda infeksiyonların erken tanısında yararlı olabilecek, altta yatan hastalığın aktivitesi ya da nötrofil sayısından bağımsız olan, infeksiyonların şiddetini yansıtan ve septik komplikasyonlar için yüksek ve düşük riskli atakları ayırt edebilen, uygun maliyetli yeni belirteçlere gereksinim vardır (21,23, 24,31,34,71).

PCT; gelişmekte olan inflamatuvar yanıtı erken dönemde gösterebilen, normal immüniteli bireylerde gelişen ciddi bakteriyel infeksiyonların özgül ve duyarlı bir belirteçidir (16,48). Yüksek PCT düzeyleri infeksiyonun şiddeti ile ilişkilidir ve ciddi infeksiyonlar, sepsis ve MODS'u olan hastaların izleminde de kullanılabilir (12,16,23,27,34,50).

PCT düzeyleri sistemik bakteriyel ve parazitik infeksiyonlarda belirgin olarak yükselirken lokalize ve viral infeksiyonlarda normaldir ya da hafif olarak yükselir. Ayrıca, infeksiyon dışı inflamasyonlarda, otoimmün ve neoplastik hastalıklarda, sistemik infeksiyonlarla komplike olmamış cerrahi travmalarda da çok az artar ya da değişmez. Tüm bu nedenlerden ötürü PCT bakteriyel ve bakteriyel olmayan inflamasyonun ayırıcı tanısında güvenilir bir belirteç olarak kabul edilir (16, 27,48,50).

PCT'nin bir dereceye kadar lökositlerden de salındığını belirtenler olması nedeniyle febril nütropenili hastalarda tanısal değeri net değildir. Çalışmalar yeterli uyarı olduğunda immüsupresyon ve lökopenide PCT sentezini ve salınımını göstermiştir (48). Al-Nawas ve Shah yaptıkları araştırmada, 67 normal immüniteli ve 55 farklı etyolojilere bağlı immüsupresyonu olan sepsisli hastada PCT düzeylerinde anlamlı fark gözlememiştir (2).

Son yıllarda yapılan sınırlı sayıdaki araştırmalar nütropenik hastalarda, ciddi sistemik bakteriyel ya da fungal infeksiyonlarda PCT düzeylerinin arttığını kanıtlamıştır. Bu hastalarda serum PCT düzeylerinin, bakteriyel infeksiyonları bakteriyel olmayan inflamasyonlardan ayırt etmede ve sistemik infeksiyonların erken tanısında ve izleminde yararlı bir tanısal test olabileceği, ancak antibakteriyel tedaviyi yönlendirmede kullanılabilirliğini kanıtlamak için yeni ve daha geniş çaplı araştırmaların planlanması gerektiği vurgulanmaktadır (2,12,23,24,25,31,66).

Çalışmamızda irdelenen 40 febril nütropenik atakta nütropeni başlangıcında PCT düzeyleri normal değerlerde bulunurken ( $0.14 \pm 0.01$  ng/ml), ateşin ilk günü normal değerlerinin üzerinde ( $21.74 \pm 10.3$  ng/ml) saptandı. Bu sonuç, PCT düzeylerinin altta yatan maligniteden, kemoterapinin indüklediği ciddi mukozit gibi doku hasarlarından ve nütropenin şiddetinden etkilenmediğini ve febril nütropenik

hastalarda PCT'deki artıştan infeksiyöz komplikasyonların sorumlu olduğunu gösteren literatür bilgileri ile uyumludur (23,24,31).

KTI, MTI ve FUO tanımlanan gruplarda, PCT'nin infeksiyonun erken bir göstergesi olup olmadığını araştırmak için ateşin ilk gününde yaptığımız ölçümlerde; her üç grupta da PCT düzeyleri normal değerlerinin üzerindeydi ve en yüksek PCT değerlerini MTI olan grupta saptadık. Tüm ölçümlerde klinik ya da mikrobiyolojik tanımlanmış infeksiyonu olanlarda FUO olan gruba göre daha yüksek PCT düzeyleri saptadık. Klinik ya da mikrobiyolojik tanımlanmış infeksiyonlardaki bu yüksekliği ateşin ilk gününde istatistiksel olarak anlamlı bulmadık ( $p>0.05$ ), ancak nütropeni başlangıcı, ateşin üçüncü günü ve ateşin kontrol altına alındığı günlerde bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gözledik ( $p<0.05$ ). PCT'deki en yüksek değerleri 72. saatte KTI olan grupta gözlemledik ve bu yüksek değerlerden ciddi sepsis tanımlanan olguların sorumlu olabileceğini düşündük. FUO grubunda ateşin üçüncü gününde PCT düzeylerinin normal değerlere kadar düştüğünü saptadık ve bu sonucu, bu grupta yüksek oranda tedaviye yanıt olması ile ilişkilendirdik. Ayrıca nütropeni başlangıcı ile ateşin ilk günü ve üçüncü günü arasında PCT'deki zamana bağlı değişimlerde her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemledik ( $p<0.01$ ).

Literatürde yer alan önceki araştırmalarda PCT düzeylerinin nütropenik hastalarda infeksiyonların erken dönemlerinde arttığı rapor edilmiştir (8,31,66). Ruokonen ve arkadaşları 28 nütropenik hastada yaptıkları araştırmada PCT düzeylerinin ateş başlangıcından sonraki 8 saat içinde hızla yükseldiğini gözlemişlerdir (66). Ayrıca bizim elde ettiğimiz sonuçlarla uyumlu olarak, diğer çalışmalarda da tanımlanmış infeksiyonu olan febril nütropenik hastalarda, FUO olan

gruba göre anlamlı derecede daha yüksek PCT değerleri bulunmuştur (8,21,24,25,68).

PCT düzeyleri, infeksiyonların odağı belirlenen pnömoni, pankreatit gibi ciddi durumlar dışında lokalize infeksiyonlarda sistemik infeksiyonlara göre daha düşük bulunur (27,48). Nötropenik hastalarda da lokalize infeksiyonlarda PCT düzeylerinin daha düşük olduğu belirtilmektedir (24,31). 115 febril nötropeni atağının incelendiğı güncel bir araştırmada, sistemik infeksiyon tanımlanan olgularda, klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanmış lokalize infeksiyonlu olgulara göre daha yüksek PCT düzeyleri saptanmış ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (31). Araştırmamızda literatür verilerinden farklı olarak, PCT düzeylerinde klinik veya mikrobiyolojik tanımlanmış tüm lokal infeksiyonlar ile tüm sistemik infeksiyonlar arasında anlamlı fark saptanmazken, lokal ve sistemik olarak tanımlanmış infeksiyonlardaki artış FÜO'ya göre anlamlı düzeyde farklı bulundu. Ayrıca MTİ ve KTİ kendi içlerinde lokal ve sistemik infeksiyon alt gruplarına ayrıldığında; lokal MTİ'ü olanlarda sistemik MTİ'ü olanlara göre daha yüksek PCT düzeyleri saptandı, KTİ'larda ise sistemik olanlarda lokal olanlara göre daha yüksek PCT düzeyleri bulundu ve bu yükseklik ateşin üçüncü gününde istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). Lokal infeksiyonu olan grupta ( $n=10$ ); vakaların çoğunun pnömoni ( $n=8$ ) gibi ciddi infeksiyon olmasının ve mikrobiyolojik olarak tanımlanan sistemik infeksiyonlarda ( $n=10$ ); etkenlerin çoğunun gram pozitif bakteri ( $n=5$ ) ve mantar ( $n=4$ ) olmasının bu sonuçlara neden olduğu düşünüldü.

Febril nötropenili hastalarda infeksiyona neden olan mikroorganizma türü ile PCT konsantrasyonları arasında ilişki olduğunu düşündüren veriler vardır. Gram negatif bakterilerin etken olduğu bakteremilerde PCT artışının anlamlı düzeyde

yüksek olduğu pek çok çalışmada rapor edilmiştir (21,24,25,31,66). Ruokonen ve arkadaşları çalışmalarında, gram negatif bakteremi tanımlanan olgularda serum PCT düzeylerini, gram pozitif bakteremilerle karşılaştırdıklarında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (66). Engel ve arkadaşları ise 103 febril nötropenik atakta yaptıkları araştırmada, 10 ng/ml'yi aşan PCT düzeylerini, gram pozitif ve gram negatif bakteremi tanımladıkları ataklarda bulmuşlar ve gram negatif bakteremili atakları diğer tüm ataklarla karşılaştırdıklarında PCT düzeylerinin daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir (21). Biz de çalışmamızda var olan literatür bilgileri ile uyumlu olarak, en yüksek PCT düzeylerini, gram negatif üreme saptadığımız biri bakteremi, diğer ikisi ciddi pnömoni ve üriner infeksiyon olan üç hastada bulduk (ateşin ilk günü için ortalama  $113.46 \pm 56.42$ ). Bakteremi ve üriner infeksiyon saptanan hastalarda uygun tedavi ile düzelme sağlandı ve serum PCT düzeylerinde buna paralel olarak düşme gözlemlendi. Ciddi pnömonisi olan hastada ise tedaviye yanıt alınamadı ve tedavinin 7. gününde serum PCT düzeyinde yükseklik devam ediyordu. Gram pozitif bakteremisi olan beş hastada ateşin ilk gününde PCT düzeylerinde artış saptadık ( $2.55 \pm 1.31$ ) ve uygun tedavi ile erken dönemde normal değerlere gerilediğini gözledik.

Güncel veriler fungal infeksiyonların, PCT düzeylerinde artışa neden olup olmadığına açıklık getirememektedir. Kandidiaz ve aspergilloz gibi sistemik fungal infeksiyonlarda, PCT düzeylerinde artış bildirilmiştir. Yaygın aspergilloz tanımlanan iki hastada PCT düzeylerinde hafif, geçici bir artış saptanırken, başka bir raporda immün sistemi bozuk olan, *Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans*'ın etken olduğu sistemik fungal infeksiyon saptanan iki hastada PCT düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Ancak bu olgularda sistemik inflamasyonun şiddetinin yeterince gösterilemediği de vurgulanmaktadır (48,35). Febril nötropenik hastalarda

yapılan başka bir çalışmada, fungemi saptanan ve ölümcül olarak sonuçlanan bir olguda serum PCT pikini 25.8 ng/ml olarak rapor etmişlerdir (23). Biz araştırmamızda, dördünde fungemi ve ikisinde pnömoni olmak üzere altı olguda tanımladığımız *Candida spp.*'ye bağlı fungal infeksiyonlarda, serum PCT düzeylerini ateş gelişimi ile birlikte yüksek olarak saptadık ve bu yüksekliğin sonraki ölçümlerde de artarak devam ettiğini gözledik. Serum PCT düzeylerindeki 10 ng/ml'yi geçmeyen bu artış, literatürde belirtilen gram negatif bakteremilerde gözlenen artıştan daha düşüktü. Ayrıca fungal infeksiyon tanımlanan olgularda saptanan giderek artan serum PCT konsantrasyonlarından, ciddi sepsis tanımlanan ikisi fungemi ve biri fungal pnömoni olan olguların sorumlu olabileceğini düşündük.

Mikroorganizma türüne göre PCT düzeylerinde karşılaştırma yaptığımızda, üç grup arasında ateşin ilk günü ve üçüncü gününde istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ( $p<0.05$ ). Fungal ve gram pozitif üremesi olan gruplarda ölçüm dönemleri arasında PCT düzeylerindeki artışı istatistiksel olarak anlamlı bulduk ( $p<0.05$ ). Gram negatif üremesi olan grupta PCT düzeylerinde zamana bağlı anlamlı bir değişimin bulunmamasının örnek sayısının az olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Nötropenik hastalarda, normal immüniteli hastalara benzer şekilde serum PCT düzeylerinin infeksiyonların şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren veriler vardır (2,23,24,31,68). Literatürde yer alan ve ciddi sepsis tanımlanan nötropenik hastalarda serum PCT düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulan güncel bir çalışma oldukça önemlidir. Aynı çalışmada, tedaviye yanıt veren ciddi sepsisli olgularda PCT düzeylerinde düşme saptanırken, tedaviye yanıtı olmayan olgularda PCT düzeylerinin yüksek kaldığı gösterilmiştir (31). Araştırmamızda, sepsis tanımladığımız grubu ( $n=11$ ) sepsis olmayan grupla karşılaştırdığımızda, sepsis olan



grupta PCT düzeylerini ateşin ilk günü ve sonraki iki ölçümde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk (ateşin ilk günü için  $p<0.05$  ve sonraki iki ölçüm için  $p<0.001$ ). Sepsis tanımlanan grupta PCT pikini 72. saatte gözledik. Ayrıca sepsis tanımlanan grupta PCT düzeylerinde nötropeni başlangıcındaki ölçümle, sonraki üç ölçüm arasındaki değişiminin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucunu elde ettik. Sepsis, dokuz olguda (%81) ölümlerle sonlandı ve ölen hastalarda PCT düzeylerindeki yükseklik devam etti. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, serum PCT düzeylerinin, nötropenik hastalardaki enfeksiyonun şiddeti ile ilişkili olduğu ve bu hasta grubunda ciddi enfeksiyonların tanısında ve izleminde serum PCT düzeylerinin yararlı olacağı görüşünü desteklemekteydi.

Literatürde vurgulanan başka bir veri de, tedaviye yanıtı olan febril nötropenik hastalarda PCT düzeylerinin hızlı bir şekilde düşmesidir. Tedavi sırasında PCT düzeylerindeki azalmanın klinik iyileşmeyi yansıttığı ve enfeksiyonun tipine bakılmaksızın başarılı bir antimikrobiyal tedavinin göstergesi olduğu belirtilir. Tedaviye yanıtın olduğu sistemik enfeksiyonlarda, enfeksiyonun gerilemesi ile birlikte ilk 24 saat içinde PCT düzeylerinde de hızlı bir düşme olduğu, inatçı enfeksiyonlarda ise PCT düzeylerinin yüksek olarak kaldığı gösterilmiştir (23,24,31). Araştırmamızda, tedaviye yanıtı olan ve olmayan grupları karşılaştırdığımızda, bu verileri destekler sonuçlar elde ettik. Tedaviye yanıtı olmayan hastalarda PCT düzeylerinin yüksek olarak kaldığını gözlerken, yanıt alınan hastalarda üçüncü günden itibaren PCT düzeylerinin normal sınırlara oldukça yaklaştığını ve ateşin düştüğü gün tamamen normal değerlerine gerilediğini saptadık. İki grup arasındaki bu farkı, tedavinin üçüncü günü ve ateşin düştüğü günlerde istatistiksel olarak anlamlı bulduk ( $p<0.001$ ).

PCT saptanmasındaki başlıca sorun elde edilen değerlerin geniş bir aralıkta olmasıdır. Bu nedenle belirli klinik durumların tanısında yeterli duyarlılık ve özgüllüğün olduğu bir eşik değeri belirlemek güçtür. İdeal olan tanısal bir testin mümkün olan en yüksek duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değere sahip olmasıdır. PCT için bu üç kriteri de taşıyan tek bir konsantrasyon olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucu PCT için %73'lük bir duyarlılık önerilmekte ve bu duyarlılığın yeterli olacağı düşünülmektedir (31). Üç farklı araştırmada, febril nötropenik hastalarda bakteriyel infeksiyonların erken tanısında, 0.5 ng/ml eşik değerinde en iyi duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değerler bulunmuştur (21,23,24). Geniş çaplı başka bir çalışmada, bakteremi ile lokalize infeksiyon ayırıcı tanısında 1 ng/ml üzerindeki PCT düzeylerinin %78.6'lık bir duyarlılık ile yararlı olabileceği ve yine aynı çalışmada sepsis ile lokalize infeksiyonların ayırıcı tanısında 2.0 ng/ml üzerindeki PCT değerlerinin %90.9'luk duyarlılık, %80.9'luk özgüllük ve %76.9'luk pozitif prediktif değer ile yeterli gibi görüldüğü rapor edilmiştir (31). Biz çalışmamızda değişik durumların erken tanısı için, ateşin ilk günü PCT'nin farklı eşik değerlerinde duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değerleri araştırdığımızda şu sonuçları elde ettik; MTİ tanısında 0.5 ng/ml eşik değerinde yüksek duyarlılık (%87.5), orta derecede özgüllük (41.7) ve pozitif prediktif değer (%50) ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulduk ( $p<0.05$ ). KTİ için 1.5 ng/ml eşik değerinde yüksek özgüllük (%92.3) ve pozitif prediktif değer (%80), ancak yetersiz bir duyarlılık (%30.8) saptadık. FÜO tanısında ise 1 ng/ml eşik değerinde iyi düzeyde özgüllük (%84.6) ve pozitif prediktif değer (%87.5), orta düzeyde bir duyarlılık (%51.9) ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde ettik ( $p<0.05$ ). Gram negatif bakterilere bağlı infeksiyonların diğer etkenlere bağlı infeksiyonlardan ayırıcı tanısında 1,5 ng/ml eşik

değerinde yüksek duyarlılık (%100) ve özgüllük (%83.3), orta derecede pozitif prediktif değer (%50) ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde ettik ( $p<0.01$ ). Gram pozitif bakteremiler ve fungal infeksiyonların her ikisi için 0.5 ng/ml eşik değerinde en yüksek duyarlılığı saptadık (%83.3). Sepsis erken tanısında ise 1 ng/ml eşik değerinde %72.7'lik duyarlılık, %72.4'lük özgüllük ve %50'lik pozitif prediktif değer ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptadık ( $p<0.01$ ). Ayrıca literatür verileri ile uyumlu olarak, uygulanan PCT eşik değerleri arttıkça duyarlılığın azaldığını, ancak özgüllük ve pozitif prediktif değerinin arttığını gözledik.

Nötropenik hastalarda yapılan çalışmalarda, infeksiyonlar sırasında CRP düzeylerinde artış gösterilmesine rağmen, bu grup hastalarda infeksiyonların tanısında CRP'nin değeri tartışmalıdır (23,43,70). Çalışmamızda serum CRP düzeyleri, nötropeni başlangıcında da normal değerlerinin üzerinde bulundu ( $26.12 \pm 2.71$  mg/dl). Bu sonuç CRP'nin özgün olmayan uyaranlarla da indüklenebileceğini ve altta yatan malignitenin aktivitesinden etkilenebileceğini doğrulamaktaydı. PCT'de olduğu gibi ateşin ortaya çıkması ile birlikte serum CRP düzeylerinde de yükseklik saptandı ( $130.32 \pm 14.2$  mg/dl). KTİ, MTİ ve FUO gruplarında yapılan karşılaştırmada, ateşin ilk günü FUO ve tanımlanmış infeksiyonu olan grupta CRP düzeyleri benzerdi. Elde ettiğimiz bu veri, erken dönemde tanımlanmış infeksiyonları FUO'dan ayırmada CRP'nin yararlı olmadığı ile ilgili literatür bilgilerini desteklemekteydi (8,12,43,66). En yüksek serum CRP değerlerini ateşin üçüncü gününde KTİ grubunda bulduk ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdik ( $p<0.01$ ). Ateşin düştüğü gün CRP düzeylerinin normal değerlerine gerilememesini ise, CRP'nin PCT'ne göre daha yavaş olan kinetiğine bağladık (23,24).

Sepsis tanımlanan grupta CRP düzeylerindeki yükseklik sepsis olmayan grup ile benzerdi ve iki grup arasında nötropeni başlangıcı, ateş başlangıcı ve ateşin üçüncü günündeki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ( $p>0.05$ ). Bu sonuç, nötropenik hastalarda CRP'nin ciddi infeksiyonların erken tanısında yararlı olmayacağını düşündürmekteydi ve bakteremi veya ciddi sepsis tanımlanan nötropenik hasta grubu ile FUO tanımlanan grup arasında CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark rapor eden bir çalışma ile uyumsuzdu (12).

Sepsis tanımlanmayan grup ve tedaviye yanıtı olan gruplarda, dördüncü ölçümlerde serum CRP düzeylerinde azalma saptanırken, sepsis olan grupta ve tedaviye yanıtı olmayan grupta, CRP düzeylerinin yüksek olarak kalması ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı bulunması ( $p<0.001$ ), klinik yanıt ve tedaviye yanıtın CRP düzeylerindeki düşüş ile ilişkili olduğunu savunan önceki verilerle uyumluydu ve nötropenik hastalarda CRP düzeylerinin prognoz ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanılabileceğini desteklemekteydi (43).

Ateşin ortaya çıkışında serum PCT düzeyleri ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulan çalışmaların aksine (12,23), ateşin ilk gününde PCT ile CRP düzeyleri arasında korelasyon saptamadık ( $r = 0.264$ ,  $p>0.05$ ).

Literatürde yüksek serum PCT düzeylerinin ciddi sepsis ya da septik şok olgularında APACHE II/III skorları gibi hastalık şiddeti göstergeleri ile uyumlu olduğu bildirilmektedir (48). Çalışmamızda ele aldığımız APACHE II skorlarını, ciddi sepsis tanımlanan grupta ateş başlangıcı, ateşin üçüncü günü ve tedavinin 5-7. günü yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk (sırasıyla,  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Ateşin ilk gününde serum PCT düzeyleri ile APACHE II skorları arasında korelasyon saptamadık ( $r = 0.06$ ,  $p>0.05$ ).

Sonuç olarak;

1. Ateşli nütropenik hastalarda, ateş başlangıcında serum PCT düzeylerinin tüm infeksiyon tiplerinde yükseldiği gözlemlendi. Bu artışın mikrobiyolojik ya da klinik olarak tanımlanmış infeksiyonu olan olgularda, FUE olan olgulara göre anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı ve PCT'nin tanımlanmış infeksiyonların erken tanısında yararlı olabileceği düşünüldü.
2. Etken mikroorganizma türünün serum PCT düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu gözlemlendi. Gram negatif infeksiyonlarda en yüksek PCT düzeyleri elde edilirken, gram pozitif bakterilerin ve fungal etkenlerin saptandığı febril nütropenik ataklarda serum PCT konsantrasyonlarında orta düzeyde artış saptandı.
3. Ciddi sepsis tanımlanan olgularda, PCT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artışın saptanması ve yüksek mortalite saptanan bu grupta serum PCT düzeylerindeki artışın devam etmesi, nütropenik hasta grubundaki ciddi infeksiyonların tanısında ve izleminde serum PCT düzeylerinin yararlı olabileceği ve inatçı PCT yüksekliklerinin kötü prognozla ilişkili olabileceği görüşünü doğruladı.
4. Tedaviye yanıt alınan olgularda, ateşin kontrol altına alındığı gün saptanan PCT düzeylerindeki hızlı gerileme, serum PCT düzeylerinin tedavi başarısını izlemde de yararlı olabileceğini düşündürdü.
5. CRP düzeylerinde ateşin erken döneminde yükselme saptanmasına rağmen, ateş öncesinde de normal değerlerinin üzerinde olması, tanımlanmış infeksiyonu FUE'dan ve ciddi sepsis tanımlanan olguları diğerlerinden ayırmada yetersiz olması nedeniyle, PCT'nin nütropenik hastalarda infeksiyonların erken tanısında daha üstün bir belirteç olduğu sonucuna varıldı.

## VI. ÖZET

Sitotoksik tedavi sonucu nötropeni gelişen kanser hastalarında infeksiyonlar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Nötropeni nedeniyle inflamatuvar yanıtları da azalan bu hastalarda infeksiyonların tanısı güçtür. Ölümcül infeksiyonların yarısından fazlasının bakterilerle ilişkili olması ve erken antibakteriyel tedavi uygulanmasının ölüm hızlarını belirgin olarak azalttığı bilinmesi nedeniyle, ampirik antibakteriyel tedavi standart bir yaklaşımdır. Ancak bu yaklaşımın direnç gelişimi, maliyet artışı ve toksisite gibi sorunlara yol açtığı bilinmektedir.

Nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonların tanısında, bilinen inflamatuvar parametrelerin değeri sınırlıdır. Bu nedenle ateşli nötropenik hastalarda bakteriyel infeksiyonların erken tanımlanabilmesi için, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek yeni tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Yeni bir inflamasyon göstergesi olan prokalsitoninin, bakteriyel infeksiyonların bakteriyel olmayan inflamasyondan ayırımında ve bakteriyel infeksiyonların erken tanısında yararlıdır. Ayrıca prokalsitonin serum düzeyleri infeksiyonların şiddeti ile de ilişkilidir.

Bu çalışma, Ocak 2002 ile Mayıs 2003 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Hematoloji ve Onkoloji bilim dallarında maligniteleri nedeniyle yatırılıp kemoterapi uygulanan ve kemoterapi sonrasında febril nötropeni gelişen 37 hastada saptanan 40 febril nötropeni atağının incelenmesi ile gerçekleştirildi. Her atak için dört kan örneği alındı. Aynı kan örneğinde, PCT serum düzeyleri immünoluminometrik yöntemle, CRP serum düzeyleri nefelometrik yöntemle ölçüldü.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre PCT serum düzeyleri, nötropenik hastalarda gelişen klinik ya da mikrobiyolojik tanımlanmış infeksiyonların erken tanısında, ciddi infeksiyonların tanısında ve izleminde, tedaviye yanıtın ve prognozun değerlendirilmesinde yararlı gibi görünmektedir. Etken mikroorganizma türünün PCT düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi vardır ve en yüksek değerler gram negatif infeksiyonlarda saptanmıştır. Ayrıca bu hastalardaki infeksiyonların tanısında PCT, CRP'den daha üstündür.



## VII- KAYNAKLAR

1. Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. *Flora 3 (ek 1): 2-13, 1998.*
2. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection 24: 434-436, 1996.*
3. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, Ro J, Vartivarian SE, Hopper R, Hoy J, and Rolston K. New spectrum of fungal infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis 11: 369-378, 1989*
4. Arber C, Passweg JR, Fluckiger U, Pless M, Gregor M, Tichelli A, Schifferli JA, Gratwohl A. C-reactive protein and fever in neutropenic patients. *Scand J Infect Dis 32: 515-520, 2000.*
5. Ascoglu S, Rex JH, Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis 34: 7-14, 2002.*
6. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet 341: 515-518, 1993.*
7. Baughman RP. The lung in the immunocompromised patient. *Respiration 66: 95-109, 1999.*



8. Bernard L, Ferriere F, Casassus P, Malas F, Leveque S, Guillevin L, Lortholary O. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis* 27: 914-915, 1998.
9. Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* 16: 87-89, 2000.
10. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64: 328-340, 1966.
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 864-874, 1992.
12. Bont ESJM, Vellenga E, Swaanenburg J, Kamps W. Procalcitonin: A diagnostic marker of bacterial infection in neutropenic cancer patients with fever. *Infection* 28: 398-400, 2000.
13. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 27: 2172-2176, 1999.
14. Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 49 (suppl S1): 81-86, 2002.
15. Carlet J. Rapid diagnostic methods in the detection of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 13: 483-494, 1999.

16. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 20: 1-9, 2002.
17. Carrol ED, Newland P, Riordan FAI, Thomson APJ, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child* 86: 282-285, 2002.
18. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, Giusti M, Osborn JF, Pacifico L. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically neonates. *Clin Infect Dis* 26: 664-672, 1998.
19. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1605-1608, 1994.
20. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 40: 1250-1256, 1997.
21. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: Comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 31: 185-189, 1999.
22. Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, Furno P, Russo D, D'Antonio D, Ricci P, Martino B, Mandelli F. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 33: 1295-1301, 2001.

23. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin – a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med* 26: S 202-S 211, 2000.
24. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C and Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 111: 1093-1102, 2000.
25. Fleischhack G, Cipic D, Kambeck I, Gampolo DN, Hasan C, Bode U. Procalcitonin – a sensitive marker of severe infections in neutropenic patients. 3<sup>rd</sup> International Symposium on Febrile Neutropenia, December 10-13, 1997, Brussels, Belgium.
26. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill V, Steinberg SM, Pizzo PA. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 341: 305-311, 1999.
27. Gendrel D and Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 19: 679-688, 2000.
28. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, Ravilly S, Lefevre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 18: 875-881, 1999.

29. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker bacterial infection. *Infection* 25: 133-134, 1997.
30. Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole-better chances for patients with invasive mycoses. *Eur J Med Res* 7: 242-256, 2002.
31. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 32: 1718-25, 2001.
32. Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 15: 457-482, 2001.
33. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikkos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, Grouzi E, Zoumbos N. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 44: 3264-3271, 2000.
34. Hambach L, Eder M, Dammann E, Schrauder A, Sykora KW, Dieterich C, Kirschner P, Novotny J, Gancer A, Hertenstein B. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 87: 643-651, 2002.
35. Huber W, Schweigart U, Bottermann P. Failure of PCT to indicate severe fungal infection in two immunodeficient patients. *Infection* 25: 377-378, 1997.

36. Hughes WT, Chairman, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 25: 551-573, 1997.
37. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 34: 730-751, 2002.
38. Jantunen E, Piilonen A, Volin L, Parkkali T, Koukila-Kahkola P, Ruutu T, Ruutu P. Diagnostic aspects of invasive aspergillus infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 25: 867-871, 2000.
39. Kern WV, Cometta A, Bock R, Langenaeken J, Paesmans M and Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 341: 313-318, 1999.
40. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother* 41 (suppl. D):12-24, 1998.
41. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 18: 3038-3051, 2000.

42. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-29, 1985.
43. Ligtenberg PC, Hoepelman IM, Oude Sogtoen GAC, Dekker AW, Tweel I, Rozenberg-Arska M, Verhoef J. C-reactive protein in the diagnosis and management of infections in granulocytopenic and non- granulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 25-31, 1991.
44. Madani TA. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection* 28: 367-373, 2000.
45. Maertens J, Verhaegen J, Demuynck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, Eldere JV, Verbist L, Boogaerts M. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 37: 3223-3228, 1999.
46. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Eldere JV, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 97: 1604-1610, 2001.
47. Maruna P, Nedelnikova K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 49 (suppl. 1): S57-S61, 2000.
48. Meisner M. Procalcitonin-a new, innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. 3. revised and expanded edition. Thieme, Stuttgart, New York, 2000.

49. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin – influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 35: 597-601, 1997.
50. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* 323: 17-29, 2002.
51. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 24: 680-684, 1998.
52. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 32: 1249-1272, 2001.
53. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 27: 34-35, 1999.
54. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother* 41 (suppl D): 51-55, 1998.
55. Nijsten MWN, Olinga P, The TH, Vries EGE, Koops GS, Groothuis GMM, Limburg PC, Duis HJ, Moshage H, Hoekstra HJ, Bijzet J, Zwaveling JH. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein *in vivo* and *in vitro*. *Crit Care Med* 28: 458-461, 2000.
56. Ninane V. Radiological and invasive diagnosis in the detection of pneumonia in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 16: 91-92, 2000.

57. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 37: 363-368, 1999.
58. Okereke C, Dudley MN.  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: pharmacodynamic considerations and possible role in the management of bacterial infections in the neutropenic host. *J Antimicrob Chemother* 41 (suppl D): 43-49, 1998.
59. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 41 (suppl D): 7-11, 1998.
60. Ortatatlı M, Özgüven V, Şengül A. Sepsis ve ağır infeksiyonların tanı ve takibinde yeni bir marker: Procalcitonin. *Flora* 4: 151-155, 1999.
61. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* 113: 641-646, 1988.
62. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 328: 1323-1332, 1993.
63. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 10: 444-465, 1997.
64. Rolston KVI. New trends in patient management: Risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 29: 515-521, 1999.
65. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 398-404, 2002.



66. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18: 283-285, 1999.
67. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 37: 789-797, 1999.
68. Soumelis V, Monneret G, Doche C, Bienvenu J, Coiffier B, Espinouse D. High levels of serum procalcitonin are associated with a clinical or bacterial documentation and with an unfavorable outcome in long-duration febrile neutropenia. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 24-27, San Diego, California, 1998 (Abstract) .
69. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother* 49 (suppl S1): 11-19, 2002.
70. Südhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Evaluation of neutropenic fever: Value of serum and plasma parameters in clinical practice. *Chemotherapy* 46: 77-85, 2000.
71. Svaldi M, Hirber J, Lanthaler AI, Mayr O, Faes S, Peer E, Mitterer M. Procalcitonin – reduced sensitivity and specificity in heavily leucopenic and immunosuppressed patients. *Br J Haematol* 115: 53-57, 2001.
72. Ugarte H, Silva E, Mercan D, Mendonça A, Vincent J. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 27: 498-504, 1999.

73. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, J Bertrand. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 28: 1313-1316, 1999.
74. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 41 (suppl. D): 65-80, 1998.
75. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, Doyen C, Lebeau B, Spence D, Krcmery V, Pauw B, Meunier F and the Invasive Fungal Infection Group of the EORTC. Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 28: 1071-1079, 1999.
76. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz S, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 340: 764-771, 1999.
77. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz, Lee J. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 346: 225-234, 2002.
78. Warnock DW. Fungal infections in neutropenia: current problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother* 41 (suppl D): 95-105, 1998.

79. Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner J, Glauser MP, Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 25: 607-613, 1997.
80. White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR, Goldman M, Burik J, McCabe A, Lin J, Gurwith M, Miller CB. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 27: 296-302, 1998.
81. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A and the L Amph/ABLG Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 31: 1155-1163, 2000.
82. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 26: 576-583, 1998.