

TÜRKİYE CUMHURİYETİ



ACIBADEM TIP FAKÜLTESİ

**FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA PRESEPSİN
DEĞERLERİNİN CRP VE PROKALSİTONİN İLE
KORELASYONU, KÜLTÜRLERDE ÜREMİYİ TAHMİN
EDEBİLİRLİĞİNİN İRDELENMESİ**

**ŞEBNEM KUTER YILANCIOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Cengiz Canpolat**

İSTANBUL-2014

©Şebnem Kuter Yılancıoğlu
Tüm Hakları Saklıdır

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Şebnem Kuter Yılancıoğlu

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkısı olan, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Sayın *Prof. Dr. Alpay Çeliker*'e,

Asistanlık sürecini daha bir katlanılır kılan, ilgisini ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen çok sevgili tez danışmanı hocam Sayın *Prof. Dr. Cengiz Canpolat*'a,

Acıbadem Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm hocalarıma,

Rotasyonlarımda emeği geçen, asistanlığımın mihenk taşları olan bilgileri edindiğim İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki ve Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki değerleri hocalarıma,

Üniversite kadrosunda olmayıp, hastanemiz bünyesinde çalışan, bilgilerini ve tecrübelerini paylaşmayı esirgemeyen tüm diğer doktor ağabey ve ablalarıma,

Tezimin yürütülmesi ve deneylerinin çalışılmasında maddi destek bulmamı sağlayan Acıbadem Üniversitesi Rektörü Sayın *Prof. Dr. Ahmet Şahin*'e

Beni bugünlere getiren canım aileme ve her konuda yanımda olan, en büyük destekçim biricik eşim *Kaan Yılandıoğlu*'na...

... teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Şebnem Kuter Yılandıoğlu

İÇİNDEKİLER

Beyan.....	iv
Teşekkür	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar	ix
Simgeler	xi
Tablolar	xii
Şekiller	xiii
Özet	xiv
Summary	xv
1.Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Nötrofil Üretimi	2
2.2. Nötropeni Tanımı	2
2.3. Nötropeni Sınıflaması	2
2.4. Nötropenide Tanı	5
2.5. Kemoterapi ile İndüklenen Nötropeni	5
2.6. Ateş ve Nötropeni	5
2.7. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Kategorileri	6
2.8. Febril Nötropenik Hastalarda Risk Belirlenmesi	6
2.9. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı Yöntemleri	8
2.9.1. Öykü	8

2.9.2.Fizik Muayene	9
2.9.3. Temel Laboratuvar Testleri	9
2.9.3.1. Kan Kùltùrleri	9
2.9.3.2. Kateter Kùltùrleri	10
2.9.3.3. Sùrveyans Kùltùrleri	10
2.9.4. Radyolojik İncelemeler	10
2.10. Febril Nùtropenide Özellikli Hastalıklara Yaklaşım	10
2.10.1. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	10
2.10.2. Gastrointestinal Enfeksiyonlar	11
2.10.2.1. Öze fajit	11
2.10.2.2. Karın Ağrısı ve Diyare	11
2.10.3. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Enfeksiyonları	12
2.10.4. Fungal Enfeksiyonlar	12
2.11. Biyomarkörler	13
2.12. Akut Faz Proteinleri	14
2.12.1. C-Reaktif Protein	16
2.12.2. Prokalsitonin	17
2.12.3. Presepsin	17
2.13. Febril Nùtropenide Etken Mikroorganizmalar	18
2.14. Febril Nùtropenide Tedavi	21
2.14.1. Febril Nùtropenide Antibiyotik Tedavisi	21
2.14.1.1. Febril Nùtropenide Ampirik Antibiyotik Tedavisi	21
2.14.1.2. Febril Nùtropenik Hastada Ampirik Antibiyotik Tedavisi	
Modifikasyonu	24

2.14.1.3. Febril Nötropenik Hastalarda Antibiyotik Profilaksisi	25
2.14.2. Febril Nötropenik Hastalarda Antifungal Tedavi	25
2.14.2.1. Febril Nötropenik Hastalarda Ampirik Antifungal Tedavi	25
2.14.2.2. Antifungal Tedavi Süresi	26
2.14.2.3. Febril Nötropenik Hastalarda Antifungal Profilaksisi	27
2.14.3. Febril Nötropenik Hastalarda Antiviral Tedavi	27
2.14.4. Koloni Stimüle Edici Ajanlar ile Profilaksi	27
3. Materyal ve Metot	29
3.1. Hastaların Seçilmesi ve Çalışmanın Dizaynı	29
3.2. Hasta Örneklerinin Toplanması	29
3.3. Deney Parametrelerinin Çalışılması	29
3.4. İstatistiksel Analiz	30
4. Bulgular	31
5. Tartışma	40
6. Kaynaklar	46
7. Ekler	63

KISALTMALAR

CRP: C-reaktif protein

PCT: Prokalsitonin

MNS: Mutlak nötrofil sayısı

FN: Febril nötropeni

G-CSF: Granülosit koloni uyarıcı faktör

GM-CSF: Granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör

PNL: Polimorfonükleer nötrofiller

NBA: Nedeni bilinmeyen ateş

MOTE: Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon

MASCC: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer

IDSA: Infectious Diseases Society of America

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

BUN: Kan üre azotu

ALT: Alkalen aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

PA: Posterior-anterior

HSV: Herpes simplex virüsü

CMV: Sitomegalovirüs

MSS: Merkezi sinir sistemi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

TNF- α : Tümör nekroz faktörü- alfa

APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation

SOFA: Sequential organ failure assessment

LPS: Lipopolisakkarit

LPBP: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein

TMP-SMX: Trimetoprim-sulfometaksazol

ASCO: American Society of Clinical Oncology

AML: Akut miyeloid lösemi

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

MDS: Miyelodisplastik sendrom

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

ROC: Receiver Operating Characteristics

AUC: Area under the curve

SIRS: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

SİMGELER

α : Alfa

$^{\circ}$: Celcius derece

TABLÖLAR

Tablo 1. Nötropenin Sınıflandırılması.....	3
Tablo 2. MASCC: Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği sınıflaması.....	7
Tablo 3. Febril nötropenik hastalarda düşük risk kriterleri	7
Tablo 4. Pozitif ve negatif akut faz proteinleri.....	15
Tablo 5. Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni bakteriler.....	19
Tablo 6. Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni mantar ve parazitler	20
Tablo 7. Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni virüsler	21
Tablo 8. Febril nötropenide ampirik tedavi.....	23
Tablo 9. CSF'lerin kullanımında ASCO önerileri.....	28
Tablo 10. Hastaların cinsiyet dağılımları	31
Tablo 11. Çalışmada kullanılan hastaların yaş, cinsiyet ve tanıları.....	33
Tablo 12. Biyomarkörlerin MOTE ve NBA gruplarına göre kıyaslanması	34
Tablo 13. CRP, PCT ve presepsin biyomarkörleri arasındaki Spearman korelasyon analizi	35
Tablo 14. CRP, PCT ve presepsin biyomarkörlerinin hemokültürde üreme durumuna göre farklılıkları	37
Tablo 15. CRP, PCT ve presepsin biyomarkörlerinin idrar kültüründeki üreme durumuna göre farklılıkları.....	38
Tablo 16. CRP, PCT ve presepsin biyomarkörlerinin üremeyi tahmin etmedeki etkinliğinin ROC analiziyle incelenmesi.....	39

ŞEKİLLER

Şekil 1. CRP, PCT ve Presepsin biyomarkörleri arasındaki korelasyon.....36

ÖZET

Febril nütropeni kanser kemoterapisinin en sık karşılaşılan yan etkisidir ve acil tedavi gerektirir. Tanı konduğunda hızlıca kültürler alınmalı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ancak nütropenik hastalarda ateş etkeni sadece bakteriyel enfeksiyonlar değildir; kemoterapötikler, hastalığın kendisi, viral ve fungal ajanlar da ateş etkeni olabilirler. Çeşitli biyomarkörler bakteriyel enfeksiyonu diğer ateş nedenlerinden ayırabilmek için denenmektedir ve bu sayede gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Presepsin yeni tanımlanan, bakteriyel enfeksiyonlarda kanda seviyesi yükselen bir biyomarkördür. Bu çalışmada kliniğimize febril nütropeni ile başvuran ve antibiyotik tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesi presepsin değerleri çalışılarak CRP ve prokalsitonin ile korelasyonu irdelenmiş, presepsin düzeylerinin kültür sonuçlarını tahmin edebilirliği değerlendirilmiştir. Belirlenen süre içerisinde toplam 24 hasta kliniğimize başvurmuştur, hastalardan bir tanesi 3 atak ile, 3 tanesi 2 febril nütropenik atak ile tekrar çalışmaya dahil edilmiştir. Yapılan çalışmanın sonunda, CRP ve prokalsitonin ile korele olarak yükselmediği saptanan presepsin, sadece hemokültür sonuçlarındaki üremeyi anlamlı olarak tahmin etmiştir.

Anahtar kelimeler: Biyomarkör, febril nütropeni, presepsin, sCD14-subtipi

SUMMARY

The Correlation Between Presepsin Levels With CRP And Procalcitonin Levels In Febrile Neutropenic Patients

Febrile neutropenia is the most common complication of cancer chemotherapy and needs to be treated urgently. After diagnosing a patient with febrile neutropenia, the cultures should be obtained and broad spectrum antibiotherapy should be started as soon as possible. Yet, bacterial infections are not the only causes of fever in neutropenic patients; chemotherapeutics, the disease itself, viral and fungal agents can be the cause of fever as well. Many biomarkers are being studied to differentiate the cause of fever. Presepsin is a newly defined biomarker, which shows increased levels during bacterial infections. In this study, presepsin levels of febrile neutropenic patients were compared to CRP and procalcitonin levels before antibiotherapy. 24 patients, with totaly 29 febrile neutropenic episodes; one of them with 3 febrile neutropenic episodes, 3 of them with 2 febrile neutropenic episodes were attended to our clinic within the time the study took place. Presepsin levels were also compared with culture results. As a result, it was shown that presepsin, CRP and procalcitonin are uncorrelated variables yet presepsin was found to be an indicator of bacterial growth in hemoculture.

Key words: Biomarkers, febrile neutropenia, presepsin, sCD14-subtype

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik kanda mutlak nötrofil sayısının (MNS) $500/\text{mm}^3$ altında olması, enfeksiyon hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. MNS'nin $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu durumlar ise ağır nötropeni olarak adlandırılır ve bu gibi durumlarda ciddi ölümcül enfeksiyonlarla karşılaşılabilir (1). Nötropeniye daha çok malign hastalıklarda ve miyelosupresif tedavi verilen hastalarda rastlanılır (2). Nötropenik hallerde tek bir ölçümde aksiller ateşin $\geq 38^\circ$ derece veya en az 1 saat süreyle $\geq 37,5^\circ$ derece saptanması ise febril nötropeni (FN) adını alır (3). FN; ülkemizde ve dünyada kanser nedeni ile kemoterapi alan çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1).

Yüksek mortalite ve morbidite nedeni olmasıyla FN'de acil tanı ve tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Öncelikle çocuk hastaların yakınları FN konusunda bilgilendirilir, enfeksiyondan korunma yöntemleri (el hijyeni, ağız bakımı, özel nötropenik diyet tedavisi) ve nötropenik oldukları dönemlerde ateş izlemi yapılması konusunda bilinçlendirilirler. Ateş izlendiği takdirde hastaneye acil başvuru gerekmektedir. Gerekli tetkikler yapıldıktan ve mikrobiyolojik örnekler alındıktan sonra hastalara geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanması en güncel yaklaşımdır. Ancak seçilecek antibiyotik açısından klinisyeni yönlendirecek herhangi bir biyomarkör bulunmamaktadır. Bu nedenle hastaların tümü, en azından kültürlerde üreme saptanmadığı ve $\text{MNS} \geq 500/\text{mm}^3$ olana dek geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilirler. Son dönemlerde birçok biyomarkör FN'li hastalarda bakteriyel enfeksiyonları belirleyebilmek amacıyla incelenmektedirler. Enfeksiyonun seyri ve antibiyotik seçimi konusunda biyomarkörlerin yönlendirici olması çalışmaların başlıca hedefidir.

Bu çalışmada ise amaç, febril nötropenik hastalarda, 2005 yılında tanımlanan ve henüz günlük kullanıma girmemiş bir biyomarkör olan presepsinin (CD-14 subtype) CRP ve PCT değerleri ile karşılaştırılması, bir risk belirteci olarak kullanılabilirliğinin irdelenmesidir. Bu doğrultuda, ilk tanı anında alınan hemokültür ve idrar kültürlerinde üreme olan hastalarda, bakteriyel sepsis göstergesi yeni bir biyomarkör olan presepsinin, üremesi olmayan hastalara kıyasla daha yüksek olarak ölçülmesi öngörülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Nötrofil Üretimi

Nötrofiller immun sistemin ve immünolojik savunmanın önemli bir bileşenini oluşturan fagositer hücrelerdir. Kemik iliğinde pluripotent kök hücrelerden granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi uyarıcılarla proliferasyon olarak olgun segmente nötrofillere dönüşürler. Sırasıyla miyeloblast, promiyelosit ve miyelosit safhalarından geçen genç hücreler, bu safhadan sonra bölünme yeteneklerini kaybederek metamiyelosit, band hücreleri ve son olarak segmente polimorfonükleer nötrofiller (PNL) haline gelirler (4,5). Olgun hale gelen nötrofiller kemik iliğinde 6-8 gün kaldıktan sonra (depo kompartmanı) dolaşıma salınırlar. 6-12 saat dolaşımda kalan nötrofiller, irreversibl olarak dokulara infiltre olurlar ve 24 saat içinde yaşam sürelerini tamamlarlar (4-6). Stres, katekolaminler, kortikosteroidler, C5a gibi kompleman faktörleri, olgun nötrofillerin kemik iliğinden dolaşıma geçişlerini arttırırken, metamiyelosit ve bant hücreleri gibi erken evre hücrelerin ise periferik dolaşıma karışmasına yol açarlar (5).

2.2.Nötropeni Tanımı

MNS'nin düşüklüğü nötropeni olarak adlandırılır. Erişkinde ve çocuklarda nötrofil sayısının $1000/\text{mm}^3$ 'ten, 2 hafta-1 yaş arası infantlarda ise $1500/\text{mm}^3$ 'ten az olması nötropeni olarak tanımlanır (3). Kemik iliğinde nötrofil üretiminin ve/veya periferik nötrofil salınımının azalması nedeniyle görülen heterojen bir bozukluktur (5,8).

2.3.Nötropeni Sınıflaması

Nötropeniler; akut (geçici) ve kronik (persistan), intrinsik ve ekstrinsik, tanımlanmış yeni isimleriyle (neonatal izoimmun nötropeni, siklik nötropeni vb.) veya eşlik ettikleri sendromlarla birlikte (Kostmann, Shwachman-Diamond, Barth

sendromu vb.) olarak farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır (8-12). Günümüzde ise nötropeniler; üretim azlığına bağlı nötropeniler, kemik iliğinden matür nötrofillerin periferik dolaşıma salınım kusuruna bağlı nötropeniler, artmış yıkıma bağlı nötropeniler ve artmış marjinasyon sonucu nötrofil sayısı normal olmasına karşın görülen psödonötrofili olmak üzere 4 ana başlıkta sınıflandırılmıştır (13). Nötropeninin 6 aydan uzun sürmesi ise kronik nötropeni olarak isimlendirilir (13) (Tablo 1).

Tablo 1. Nötropeninin sınıflandırılması

1. Yapımda azalma
 - A. Konjenital
 1. Siyah ırkta görülen nötropeni
 2. Herediter
 - a. Ağır konjenital nötropeni (Kostmann Hastalığı)
 - b. Ailevi benign kronik nötropeni
 3. Kronik benign nötropeni
 4. Retiküler disgenezi
 5. Siklik nötropeni
 6. Agamaglobülinemi veya disgamaglobülinemi ile birlikte nötropeni
 7. Pankreas yetmezliği ile birlikte nötropeni
 8. Metabolik hastalık ile birlikte nötropeni
 9. Kemik iliği yetmezlikleri
 - a. Fankoni aplastik anemisi
 - b. Ailevi konjenital aplastik anemi
 - c. Diskeratozis konjenita
 - B. Edinilmiş
 1. Akut
 - a. Akut geçici nötropeni
 - b. Viral enfeksiyonlar (HIV, EBV, Hepatit A ve B, RSV, kızamık, kızamıkçık, su çiçeği)
 - c. Bakteriyel enfeksiyon (tifo, paratifo, tüberküloz, brusella)
 - d. Riketsial enfeksiyon
 2. Kronik
 - a. Kemik iliği aplazisi
 - i. İdiopatik

- ii. Sekonder: ilaçlar, kimyasallar, radyasyon, enfeksiyon, immün reaksiyon, beslenme bozukluğu, vitamin B12, folik asit ve bakır eksikliği
- b. Kemik iliği tutulumu, kanser
 - i. Primer: lösemi
 - ii. Sekonder: nöroblastoma, lenfoma, rabdomyosarkoma

2. Erişkin nötrofillerin kemik iliğinden salımında bozukluk (İnefektif miyelopoez)

3. Nötrofillerin damar cidarında birikmesi (Pseudonötropeni)

4. Yıkımda artma

A. İmmün

1. İlaça bağlı (epilepsi ilaçları vb.)
2. Alloimmün/izoimmün
 - a. Anneden geçen antikorlarla
 - b. Tekrarlayan transfüzyonlar
3. Otoimmün nütropeni
 - a. İdiopatik
 - b. Sekonder (sistemik lupus eritamosis, lenfoma, lösemi, romatoid artrit, HIV enfeksiyonu, enfeksiyöz mononükleoz)

B. İmmün olmayan

1. Hipersplenizm (dalağın fazla çalışması)

Nütropeni şiddeti ve süresi arttıkça farklı bakteriyel ajanlar ve fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon gelişme riski artar. Nütropenin 1 haftadan kısa sürdüğü durumlarda enfeksiyon gelişme oranı %30 iken, 1 haftadan uzun sürdüğü durumlarda bu oran %95'in üzerindedir (14,15).

Nütropeniler nötrofil sayısına göre;

- Hafif nütropeniler (MNS 1000-1500/mm³)
- Orta şiddette nütropeniler (MNS 500-1000/mm³)

- Ağır nötropeniler (MNS <500/mm³) olarak derecelendirilirler (13,16).

2.4.Nötropenide Tanı

Nötrofil sayısına tam kan sayımında toplam lökosit sayısının nötrofil yüzdesi ile çarpılmasıyla ulaşılır ve MNS olarak adlandırılır. Tam kan sayımında MNS'nin <1500/mm³ altında olması tanı için yeterli değildir. Periferik yayma yapılarak nötrofillerin mikroskopik olarak da sayımı gerekmektedir.

2.5.Kemoterapi ile İndüklenen Nötropeni

Kemoterapi ile indüklenen nötropeni kanser kemoterapisinin en önemli yan etkilerinden biridir. 1966 yılında Bodey et al. (16) kemoterapi alan ve MNS <1000/mm³ olan hastalarda enfeksiyon riskinin nötropeni başlangıcında % 38 iken, 3 haftaya uzamış nötropenili olgularda bu oranın %63'e yükseldiğini belirtti. MNS'nin <100/mm³ olduğu durumlarda ise ciddi ölümcül enfeksiyonlarla karşılaşılabilir (1). Maligniteli ve kemoterapi gören olgularda, nötropenin yanı sıra, hücrel ve humoral immünite bozuklukları da enfeksiyon duyarlılığını arttırmaktadır (17). Danuorubisin, vinkristin ve metotreksat gibi antineoplastikler fagositozu ve granülositlerin bakterisidal aktivitesini inhibe etmektedirler (18,19). Oral antibiyotikler ile profilaksi ve uzun süreli hospitalizasyon ise dirençli nozokomiyal patojenler ile kolonizasyon riskini arttırmaktadır (17,19).

2.6.Ateş ve Nötropeni

Nötropenideki bir hastada herhangi bir çevresel faktör olmaksızın oral ateş ölçümünün 38.3° dereceden fazla olması veya tekrarlayan ölçümlerde en az bir saat 38° derece ve üzeri ateş saptanması FN olarak adlandırılır (20,21). Flora ise FN'de ateş ölçümünü aksiller tek ölçümde 38° derece ve üzeri, en az bir saat süre ile devamlı ölçümlerde ise 37.5° derece ve üzeri olarak tanımlamıştır (3). Bakteriyel bir enfeksiyonun ilk belirtisi ateş olabilir. Enflamasyonun diğer bulguları olan lokal ısı artışı, terleme, fluktuasyon ve ülserasyon ise nötopenik kanser hastalarında bozulmuş

inflamatuvar yanıt nedeniyle görülmeyebilir (22). Pediatrik kanser hastalarında FN'ye yaklaşım, hastanın hospitalize edilmesini ve parenteral olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmasını içerir (23). FN epizodlarının bir kısmı patojen mikroorganizmalarla bakteriyemi olması sonucu meydana gelir ancak bu epizodların %70-89'unda kan kültürlerinde etken gösterilememiştir (24-27). Bu epizodlarda ateş nedeni virüsler ile enfeksiyon, kan transfüzyonları, tedavide kullanılan kemoterapötik ilaçlar veya malignitenin kendisi olabilir (23).

2.7. Febril Nötropenik Hastalarda Enfeksiyon Kategorileri

Febril nötropenik hastalarda ataklar, başlangıç ve izlem sırasında 3 grup halinde değerlendirilmektedir. Bu gruplar aşağıda belirtilmiştir (20,28,29).

- Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA): Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar bulgusu olmamasına rağmen izole ateşin olduğu klinik tablo NBA olarak adlandırılır.
- Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak etken patojenin gösterilemediği enfeksiyonlar bu grupta yer alır. Pnömoni ve perianal enfeksiyonlar bu gruptaki hastalıklara örneklerdir.
- Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon (MOTE): Klinik odak olmamasına rağmen kan kültüründe üremenin saptandığı veya kan kültüründe üreme olan veya olmayan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlenebildiği enfeksiyonlar bu grup dahilindedir.

2.8. Febril Nötropenik Hastalarda Risk Belirlenmesi

Febril nötropenik hastalar, gelişebilecek komplikasyonlar açısından farklı riskler altındadırlar. Bu nedenle hastaların risk sınıflarına ayrılması; klinik izlem, hastanede yatış süresi, tedavide seçilecek antibiyotik ve antibiyotiğin uygulama yolu açısından bu sınıflamalara göre en uygun tedavinin seçilmesi öngörülmüştür. Literatürde farklı grupların yapmış olduğu çalışmalara göre değişik risk sınıfları belirlenmiştir. İlk oluşturulan, "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer" (MASCC) kriterleridir (30) (Tablo 2). Bu kriterler ile düşük riskli hastaların ayırt edilmesi amaçlanmıştır (30).

Tablo 2: MASSC: Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği Sınıflaması

-Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı*	
Aseptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
-Hipotansiyon olmaması (sistolik KB>90 mmHg)	5
-KOAHA yokluğu	4
-Solid tümör varlığı veya hematolojik hastalık varlığında fungal enfeksiyon geçirmemek	4
-İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon yokluğu	3
-Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
-Yaş<60**	2

Eşik skor≥21

*Sadece birini seçiniz.

**16 yaş ve altı için geçerli değildir.

Erişkinler için hazırlanan bu kriterler daha sonra “Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)” ve “Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN)” kılavuzları ile revize edilmiştir (20,21) (Tablo 3). MASCC skorunda en yüksek skor 26 olup, 21 ve üzeri skor alan hastalar düşük riskli hastalar olarak değerlendirilirler ve komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük risk taşırlar (3,20,31-33).

Tablo 3: Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Kriterleri

IDSA 2002 kılavuzu

-MNS>100/mm³ olması

-Mutlak monosit>100/mm³

- PA akciğer grafisinin normal olması

- Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olması
 - Nötropeni süresinin <10 günde sonlanmasının umulması
 - Kateter giriş yeri enfeksiyonu olmaması
 - Kemik iliğinin erken dönemde düzelmesi
 - Malign hastalığı remisyonda olması
 - Nörolojik veya mental değişiklik olmaması
 - Hastalığa ait belirti olmaması
 - Karın ağrısı olmaması
 - Şok, hipotansiyon, pnömoni veya diğer organ enfeksiyonları, bulantı ve kusma olmaması
-

NCCN 2009 Kılavuzu

- Yüksek risk faktörlerinin yokluğu ve aşağıdakilerden çoğunun varlığı;
 - Ateş gelişiminde hastanın ayakta olması
 - Komorbidite yokluğu
 - Nötropenin 7 günden az olması
 - Performans konumunun iyi olması
 - Hepatik ve renal fonksiyonun iyi olması veya MASCC skorunun>21 olması
-

IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği NCCN: Ulusal kapsamlı kanser ağı
MASCC: Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği

2.9. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı Yöntemleri

2.9.1. Öykü

Febril nötropenik bir hasta ile karşılaşıldığında anamnez ve fizik muayene, en önemli basamaklardan birini teşkil eder (34-36). Hasta ateş dışında eşlik eden bir yakınması olup olmadığına dair detaylı sorgulanmalıdır (34). Lokalize ağrı, deri döküntüsü, diyare varlığı, öksürük ve ilaç alerjisi sorgulanması gereken diğer semptom ve yakınmalardandır.

2.9.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede rutin sistemik muayenenin yanı sıra periodontum, deri (kateter giriş yeri, kemik iliği aspirasyon bölgeleri vb.), perine, anüs ve göz dibi detaylı incelenmelidir (3).

2.9.3. Temel Laboratuvar Testleri

Febril nütropenik hastalarda, hastaların özelliklerine bakılmaksızın yapılması gereken tetkikler aşağıda sıralanmıştır:

- Tam kan sayımı
- Periferik yayma: Özellikle nötrofil sayısının sınırda olduğu durumlarda mikroskopik olarak nötrofil sayımı önemlidir.
- Rutin biyokimya testleri: Kan üre azotu (BUN), kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), elektrolitler
- Mikrobiyolojik inceleme
 - Kan kültürü (var ise eş zamanlı kateter kültürü)
 - İdrar kültürü

2.9.3.1. Kan Kültürleri

Ateş nedeniyle başvuran nütropenik hastalarda tedavide gecikme olmaması için anamnez ve fizik muayeneden hemen sonra kan kültürleri alınmalıdır. Bu hastalarda cilt florasında bulunan koagülaz negatif streptokoklar, difteroidler ve alfa hemolitik streptokoklar enfeksiyon etkeni olabileceğinden, deri antisepsisine dikkat edilmelidir (3). Kültür alınırken dikkat edilmesi gereken bir diğer unsur ise, bir defada mutlaka 2 ayrı damardan kültür alınması gerektiğidir (20,29,37). Kalıcı veya santral kateteri olan hastalardan ise 1 kültür bu bölgelerden alınmalıdır. Kateterin her bir lümeninden ayrı kültür alınmasını öneren kaynaklar da vardır (20,37). Alınacak kan miktarının, laboratuvarında kullanılan kan kültürü sistemine göre değişmekle birlikte, genellikle besiyerinin %10-20'si kadar alınması önerilmektedir (38).

2.9.3.2. Kateter Kùltürleri

Kateter kùltürü, kateter ucunun 5-7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Ancak tedavi uygulamalarında büyük kolaylık sağlayan kateterin çıkarılması bu yöntemin en büyük dezavantajıdır. Bu nedenle kateter çıkarılmadan tanıya gitmek için uygun yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır (39). Kateterden alınan az miktardaki kanın akrinin oranj ve gram boyaları ile boyanarak incelenmesi bu yöntemlerden biridir (39,40).

2.9.3.3. Sürveyans Kùltürleri

Nötropenik hastalar çoğunlukla kendi floraları ile enfekte olmalarına karşın, alınan sürveyans kùltürleri tanısal anlamda çok yararlı bulunmamıştır (40). Ancak bu kùltürlerin, çoklu direnç gösteren bakterilerin veya invaziv fungal enfeksiyonların yüksek olarak saptandığı merkezlerde önemli olduğu kabul edilmektedir (40).

2.9.4. Radyolojik İncelemeler

Hastaların anamnezlerinin, semptom, bulgu ve laboratuvar tetkiklerinin doğrultusunda, enfeksiyon odağı araştırılırken posterior-anterior (PA) ve lateral akciğer grafileri, sinüs grafileri, toraks, batin, pelvis ve kranium tomografileri, abdominal ve üriner sistem ultrasonografileri ve çeşitli manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri kullanılabilirler (41).

2.10. Febril Nötropenide Özellikli Hastalıklara Yaklaşım

2.10.1. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Pnömoni kliniği nötropenik hastalarda belirsiz veya atipik olabilir. Solunum sistemini ilgilendiren herhangi bir semptom varlığında, fizik muayenede ral, ronküs, krepitasyon veya frotman duyulduğunda, veya hastada hipoksemi geliştiğinde PA akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir (3,42). PA akciğer grafisi hastalık başlangıcında

normal olabilir, bu gibi durumlarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin pnömoni erken tanısında yardımcı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (42,43).

Laboratuvar tanısında ise balgam örnekleri önem taşır ancak örnek alınırken ağız florasındaki mikroorganizmalarla bulaş olasılığı, etken izolasyonunda güçlük yaratır. Nötropenik hastalarda pnömoni varlığında dahi mikroskopik incelemede PNL görülememesi, tanıdaki bir diğer sıkıntıdır. *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* ve *Pneumocystis jiroveci* üreyebilecek mikroorganizmalardandır. *Candida* üreyen olgularda kolonizasyon olabileceği gibi invaziv kandidiyazis açısından da dikkatli olunmalıdır. *Aspergillus* gibi küf mantarlarının balgamdan izolasyonu halinde ise, bu bulgunun enfeksiyon olarak değerlendirilebilmesi için en az 2 örnekte daha etkenin üretilmesi gerekmektedir (44,45). *Pneumocystis jiroveci* pnömonisinden şüphe ediliyor ise klasik boyama yöntemlerine ek olarak immunfloresan yöntemler ile de tanıya gitmek mümkündür. Eşlik eden plevral effüzyon varlığında ise plevral sıvı örnekleme yapılabilir (44-46).

Hastanın klinik stabilizasyonu sağlandığında ise invaziv girişimler yapılabilir. Bronkoskopi ile bronş lavajı ve bronkoalveoler lavaj veya transbronşial biyopsi kullanılacak yöntemler arasındadır (47).

2.10.2. Gastrointestinal Enfeksiyonlar

2.10.2.1. Özefajit

Nötropenik hastalarda mantarlardan özellikle *Candida*, viral etkenlerden ise herpes simplex virüsü (HSV) ve sitomegalovirüs (CMV) özefajit etkeni olabilir. Özefajit düşündürülen semptomlar varlığında mümkünse özefagoskopi ile doku ve sürüntü örneklerinin alınması ve mikrobiyolojik örnekleme yapılması önerilir (3).

2.10.2.2. Karın ağrısı ve Diyare

Nötropenik hastalarda karın ağrısı ayırıcı tanısı yapılırken immünkompetan hastalardan farklı olarak tiflit, kolit ve protozoal hastalıklar akılda tutulmalıdır.

Özellikle sağ alt kadran ağrısı varlığında ön planda tiflit düşünülerek oral kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi çekilmelidir (41). Diyare varlığında Clostridium difficile toksin A ve B araştırılması, bakterilerden özellikle Salmonella spp. ve Shigella spp. için gaita kültürü yapılması önerilir. Bu tetkiklerin negatif saptanması durumunda ise Cryptosporidium spp. gibi protozoalar ve rotavirüs ve CMV için mikroskopik inceleme yapılması uygun olur (41).

2.10.3. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Enfeksiyonları

MSS enfeksiyonları nütropenik hastalarda sık değildir ancak şüphelenildiği hallerde detaylı inceleme gerektirir. Sıklıkla menenjit etkeni olan patojenlerin yanı sıra HSV, Cryptococcus neoformans, Mycobacterium tuberculosis ve Listeria monocytogenes de etken olabilirler. BOS direkt incelemesi ve kültürü yanı sıra moleküler tanı yöntemleri ve BOS'ta antijen taraması da tanıya yardımcı olabilir. Tanı konulamayan vakalarda ise beyin biyopsisi yapılarak histopatolojik inceleme yapmak gerekebilir (38,41).

2.10.4. Fungal Enfeksiyonlar

Yüzeyel ve derin mantar enfeksiyonları nütropenik hastalarda sık olarak görülür. Orofarengeal kandidiyazis, özofajit, rinoserebral, sinopulmoner, hepatosplenik enfeksiyonlar ve MSS enfeksiyonları bu enfeksiyonların başlıcalarıdır.

Doğada bulunan her türlü mantar enfeksiyon etkeni olabilirken, en sık görülenleri Candida türleridir. Aspergillus spp., Zygomycetes spp. ve Cryptococcus neoformans da etken olarak karşılaşılan diğer mikoz etkenleridir (48).

Mantar enfeksiyonlarının tanısında mikroskopik inceleme, kültür ve serolojinin yeri vardır. Serolojik incelemede en yaygın olarak kullanılan, BOS ve serumda C. neoformans kapsül polisakkarit antijeninin tayinidir. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ın üzerinde olup, hem tanıda, hem tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabilir (38,49). İnvaziv aspergillozis tanısı için ise serumda galaktomannan antijeni bakılmaktadır. Galaktomannan antijeni kandan çabuk

elimine edilmektedir ve anti-Aspergillus antikorlarının kanda bulunması nedeniyle yalancı negatif sonuçlara sık rastlanır. Galaktomannanın hasarlı intestinal mukozadan translokasyon ile kana geçmesi, testin yapıldığı esnada hastanın amoksisilin, piperasilin gibi mantar kökenli bir antibiyotik kullanıyor oluşu, diğer mantarlarla çapraz reaksiyon gibi durumlar ise testin yalancı pozitif sonuçlanmasına yol açabilen etmenlerdir. Tüm bu nedenlerle yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuç verebilen bu testin özgüllüğünü arttırmak için ardarda alınan 2 serum örneğinde galaktomannan bakılması önerilmektedir (50-52). Zygomycetes grubu haricindeki mantarların ve bazı bakterilerin duvarlarında bulunan bir glukoz polimeri olan (1,3)-beta-D glukoz düzeyinin saptanması son yıllarda üzerinde çalışılan yeni bir serolojik testtir (53,54).

2.11. Biyomarkörler

Çocuk hastalarda febril nötropenik atakların hemen tamamında antibiyotik tedavisi başlanmaktadır ancak hastaların sadece %20-30'unda bakteriyel enfeksiyon saptanmıştır, bu durum ise beraberinde gittikçe artan oranlarda bakteriyel direnci getirir (55). Gelişmekte olan bakteriyel direncin önüne geçilebilmesi için, enfeksiyonun şiddetini gösteren biyomarkörlerle ilgili birçok çalışma yapılmaktadır (55-57).

Biyomarkörler fizyolojik veya patolojik bir işlemi veya bir ilacın aktivitesini göstermede indikatör olarak kullanılabilen, objektif olarak ölçülebilen biyolojik maddelerdir (58). Biyomarkörler “prognostik biyomarkörler” ve “prediktif biyomarkörler” olarak iki kategoride toplanabilirler (58,59). Prognostik biyomarkörler, tedaviden bağımsız olarak hastaların bireysel risklerini belirlerken, prediktif biyomarkörler, tedavinin yarar/zarar oranını belirlemeye olanak tanır (58-60). Klinik pratikte iki tip biyomarkör tanımlanmıştır (60):

- Enfeksiyon hallerinde tedaviden bağımsız olarak diagnostik amaçla, izlemde ya da prognozu belirlemede kullanılan biyomarkörler
- Hastaların belirli bir tedaviye yanıtlarını ve/veya izlem sırasında tedavinin etkinliğini/toksitesini belirlemeye yarayan biyomarkörler

Günümüzde birçok biyomarkör klinik kullanıma girmiştir, ancak bu biyomarkörlerin duyarlılık ve özgüllükleri tanıdaki ve prognozu belirlemedeki değerlerini kısıtlamaktadır (61). CRP ve PCT en sık kullanılan biyomarkörlerdendir ancak bu biyomarkörler sepsisi diğer enflamatuvar olaylardan yeteri kadar ayıramamakta, prognozu belirlemede etkili olamamaktadırlar (62). 1980'li yılların başında CRP, 1990'lı yılların başında ise PCT ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmış ve bu biyomarkörlerin bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (63). 2003 yılında ise sepsis tanımına “CRP ve PCT seviyelerinin birlikte yükselmesi” eklenmiştir (63). Son 10 yılda ise sepsise eğilimi olan hastalarda laktat düzeylerinin izlemi, tedaviyi yönlendirmede kullanılan önemli bir parametre olmuştur (64). Akut faz proteinleri yanısıra koagülasyon faktörleri (fibrin yıkım ürünleri, antirombin-III, D-dimer), hormonlar (kortizol, ACTH), sitokinler (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α), hücre membranı markerları (HLA-DR, E-selektin), çözünebilir reseptörler (sCD-14, sTNFR1) gibi birçok biyomolekülün biyomarkör olarak kullanımı araştırılmaktadır ancak henüz hiçbirini tanı koyma, prognozu belirleme ve tedaviye yanıtı değerlendirmede CRP ve PCT'ye üstün bulunmamıştır (65). Ancak son yapılan çalışmalara göre CD-14 subtipi (presepsin), sepsis erken tanısında ve prognozu belirlemede başarılı bir biyomarkör olarak değerlendirilmektedir (66).

2.12.Akut Faz Proteinleri

Organizmada enfeksiyöz, fiziksel, kimyasal ve diğer etkenlere bağlı olarak gelişen doku hasarına karşı hücrel ve hümorale düzeyde meydana gelen güçlü ve abartılı yanıt “akut faz yanıtı” olarak adlandırılır. Burada amaç; hasarlayıcı etkeni ve ortaya çıkan ürünleri ortadan kaldırmak ve kontrol sağlandıktan sonra hasarlanan dokuların onarımı ve rejenerasyonunu sağlamaktır. Enflamasyon sırasında konağın cevabı olarak sentezlenen sitokinler (TNF- α , IL-1, IL-6 vb.) karaciğer parankim hücrelerini stimüle ederek akut faz proteinleri denen bazı proteinlerin hızla sentezlenmesine yol açar (67).

Akut faz yanıtına en çok yol açan olay bakteriyel enfeksiyonlar iken; viral enfeksiyonlar, maligniteler, yanıklar, doku infarktları, immunolojik olaylar, doğum ve egzersiz de uyarıcı etki göstererek akut faz proteinlerini arttırabilirler (67,68).

Akut faz yanıtı mast hücrelerinde hazır halde depolanmış olarak bulunan TNF- α 'nın salınımı ile başlar. Bunu IL-1 ve TNF- α 'nın stromal hücrelere etkisi ile sitokin yapımı izler. Yeni sentezlenen sitokinlerin hipotalamik bölgeye ulaşmaları hipotalamik-hipofizer-adrenal eksenini etkiler ve ACTH salınımı üzerinden kortizol yapımı uyarılır. Artan kortizol, sitokin genlerinin ekspansiyonunu azaltan bir negatif geribildirim oluşturur. Böylece organizmada aşırı sitokin yapımı sonucu oluşabilecek doku hasarı en aza indirilmiş olur. Glukokortikoidler bu yönleri ile akut faz yanıtını engellerler iken, karaciğer üzerine direkt etki göstererek akut faz proteinlerinin ekspresyonunu stimüle ederler ve iki yönlü etki göstermiş olurlar (67,68).

Akut faz yanıtı esnasında plazma seviyesi artan proteinler “pozitif akut faz proteinleri”, plazma seviyesi azalan proteinler ise “negatif akut faz proteinleri” olarak adlandırılırlar (68) (Tablo 4).

Tablo 4. Pozitif ve Negatif Akut Faz Proteinleri

Pozitif Akut Faz Proteinleri	
CRP	Seruloplazmin
Ürokinaz	Granülosit koloni stimülan faktör
Serum amiloid A	Kompleman (C3, C4, C9)
Protein S	Fibronektin
Haptoglobulin	C1 esteraz inhibitör
Vitronektin	Ferritin
α 1-Asit glikoprotein	C4b bağlayan protein
Antikimotripsin	Anjiotensinojen
α 1-Proteaz inhibitörü	Mannoz bağlayan lektin
α 1-Pankreatik sekretuar tripsin	Faktör B
Plazminojen aktivatör inhibitör 1	Doku plazminojen aktivatörü inhibitörü

Fibrinojen	IL-1 reseptör antagonisti
İnter α -tripsin inhibitörü	Hemopeksin
Plazminojen	Sekretuar fosfolipaz A2

Negatif Akut Faz Proteinleri

Albumin	Transtiretin
α -fetoprotein	İnsülin büyüme faktörü-1
Transferrin	α 2-HS glikoprotein
Tiroksin bağlayan globulin	Faktör XII

2.12.1. C-Reaktif Protein

CRP; sentezi interlökin-6 (IL-6) tarafından regüle edilen, enfeksiyon ve/veya enflamasyona cevaben karaciğerde sentezlenen 105 kDa ağırlığında protein yapıda bir akut faz reaktanıdır. Akut enflamasyondaki rolü tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen mikroorganizmaların fosfolipid komponentlerine bağlanarak bu komplekslerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesini kolaylaştırıcı olduğu düşünülmektedir (69). Düzeyi 24-48 saat içinde normalin yüzlerce katına çıkabilir. Yarı ömrü ise 19 saattir. Erişkin sepsisinde özgüllüklerinin düşük olmasına rağmen neonatal erken sepsiste özgüllüğü yüksek olduğundan sıklıkla kullanılan bir biyomarkördür (70). Sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda duyarlılığı %89, özgüllüğü %77 bulunmuştur (68,69).

CRP değerleri hastanın yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişebilir. Serum ve plazma CRP düzeyleri romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar gibi enfeksiyöz olmayan inflamatuvar olaylarda nonspesifik olarak

artabilirken, sistemik lupus eritematozus ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar hastalıklarda yükselmeyebilir (69).

2.12.2. Prokalsitonin

PCT, karaciğer ve böbrek parankimal hücrelerinden, adipositlerden, tiroid C hücrelerinden ve kas hücrelerinden bakteriyel toksinlere cevap olarak salınan, 116 aminoasitten oluşan, 13 kDa ağırlığında, Calc-1 geni tarafından kodlanan, kalsitonin prekürsörü bir prohormondur. 2-4 saat içinde düzeyi 5000 kata kadar yükselebilir, viral enfeksiyonlarda ise seviyesi düşmektedir (71). Biyolojik yarı ömrü 22-26 saat kadardır, bu nedenle CRP ve diğer akut faz reaktanlarına göre üstünlüğü vardır (72). 6-8 saat içinde düzeyi pik yapar, 24 saatte plato çizer. TNF- α , IL-6 gibi sitokinlerden farklı olarak PCT seviyeleri bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda yükselir, viral enfeksiyon, organ transplant reddi, otoimmün hastalıklar gibi inflamasyonla giden diğer durumlarda PCT düzeyi artmaz. PCT seviyelerinde yükselme travma gibi enfeksiyon dışı nedenlerle de olabilmesine rağmen, kronik bronşitte akut alevlenme, toplum kaynaklı pnömoni ve sepsiste ampirik antibiyotik tedavisini şekillendirmekte başarıyla kullanılmaktadır (73). Ampirik tedavinin başarısını değerlendirmede de PCT seviyelerinin izlemi efektif bir şekilde kullanılmaktadır (74). Yüksek PCT seviyelerinin artmış mortalite ve APACHE, SOFA gibi skorum sistemlerinde yüksek skorlarla korele olduğu gösterilmiştir (75). Antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasında da PCT iyi bir belirteçtir, düşük PCT seviyeleri saptandığında antibiyoterapi güvenle sonlandırılabilir (76).

2.12.3. Presepsin

CD-14; mononükleer hücrelerin membranlarında bulunan, lipopolisakkaritlere (LPS) ve lipopolisakkarit/lipopolisakkarit bağlayıcı protein kompleksine (LPBP) yüksek afiniteli bir reseptör görevi yapan, yaklaşık 55 kDa ağırlığında bir proteindir. LPS-LPBP-CD14 kompleksi hücre membranından ayrılarak dolaşıma karışır ve çözünebilir CD14'ü oluşturur (sCD14). Plazma proteaz aktivitesi ile oluşan bir başka sCD14 ise sCD14-subtipi (presepsin) olarak adlandırılır. Presepsin CD14'ün N-

terminal ucunda bulunan 13kDa ağırlığında bir polipeptittir (77). Presepsinin lipopolisakkarit bağlayıcı özelliği bulunmamaktadır, bu nedenle anti-CD14 antikoları tarafından yakalanamaz. Serbest halde bulunan bu molekül, bu sayede bir biyomarkör olarak kullanılabilir. Bakteriemi ve sepsis hallerinde presepsin seviyelerinin erken dönemde arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur ve presepsin rutin kullanıma girmeye aday bir biyomarkör olarak gösterilmektedir (77-80).

2.13. Febril Nötropenide Etken Mikroorganizmalar

Nötropenik ateşli hastaların %60-70'inde, en iyi laboratuvar koşulları sağlansa bile etken mikroorganizma gösterilememektedir. Saptanabilen mikroorganizmaların büyük bir kısmını ise gastrointestinal sistem kökenli gram negatif aerob basiller ve kandida grubu mantarlar oluşturmaktadır (81).

Gram negatif bakteriler 1970'li yıllarda %71 enfeksiyon etkeni iken, 1990'lı yıllarda bu oran %33'e gerilemiştir. Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda ise %29'dan %67'ye varan oranlarda artış saptanmıştır (82).

Gram pozitif bakterilerden en sık gözlenen etkenler *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Streptococcus viridans* ve *Enterococcus spp.* iken gram negatif bakterilerden en sık görülenler *Enterobacteriaceae* ailesinden *Echerichia coli* ve *Klebsiella spp.* ile *Pseudomonas aeruginosa*'dır (83). Gram pozitif bakteriler içinde deri florasının önemli elemanlarından biri olan koagülaz negatif stafilokoklardan özellikle *Staphylococcus epidermidis* en sık izole edilen bakteridir. Nötropenik olgularda streptokoklar ile enfeksiyon sıklığı ancak uygun antibiyoterapi nedeniyle kan kültürlerinde sıklıkla üretilmemektedirler (82) (Tablo 5).

Tablo 5. Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni bakteriler

Sık rastlananlar	Seyrek rastlananlar
Gram pozitif bakteriler	
<i>Koagülaz negatif stafilokoklar</i>	<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>S. aureus</i>	<i>C.jejkeium</i>
<i>Streptokoklar (oral streptokoklar)</i>	<i>Bacillus spp.</i>
<i>(alfa-hemolitik streptokoklar)</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>Enterokoklar</i>	<i>C.difficile</i>
	<i>Streptococcus bovis</i>
	<i>Aeromonas spp.</i>
Gram negatif bakteriler	
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Plesiomonas spp.</i>
<i>(Klebsiella, E.coli, Enterobacter spp.)</i>	<i>Salmonella spp.</i>
<i>Serratia spp.</i>	<i>Campylobacter spp.</i>
<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Capnocytophaga spp.</i>
	<i>Rhodococcus equi</i>
Anaerop bakteriler	
<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Mycobacterium spp.</i>
<i>(B.fragilis)</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Clostridium spp.</i>	

Hastane kaynaklı gram negatif bakterilerin başında ise enterokoklar gelmektedir. Vankomisine dirençli enterokok olgularında son yıllarda artış gözlenmektedir (84,85). Nötropenik tiftitte en sık etken *Clostridium septicum*, psödomembranöz enterokolitte en sık etken *Clostridium difficile* iken gazlı gangrende ise çeşitli klostridial suşlar etkindir (86).

Nötropenik hastaların hastanede uzun süreli yatışları ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almaları fungal enfeksiyonların gelişimine predispozandır. *Candida spp.* %60 oranında görülürken, *Aspergillus spp.* %30 görülme oranı ile 2. sıradadır. *Candida spp.*'den en sık görülen *Candida albicans*

iken, flukonazole dirençli olması nedeniyle klinik önem arz eden *Candida krusei* son yıllarda artan oranlarda izole edilmektedir (15). Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni olarak en sık gözlenen mantar ve parazitler tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni mantar ve parazitler

Mantarlar	Parazitler
<i>Candida spp.</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>C.albicans, C.krusei</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>C.tropicalis, C.glabrata</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>C.parapsilosis</i>	
<i>Aspergillus spp.</i>	
<i>A.fumigatus, A. Flavus</i>	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	
<i>Alternaria</i>	
<i>Fusarium</i>	
<i>Pseudoallescheria boydi</i>	

Herpes simplex en sık gözlenen virüs olup primer enfeksiyon veya reaktivasyon olarak gözlenebilir (19,87,88). CMV enfeksiyonu ise özellikle lösemili ve transplantlı hastalarda çoklu organ tutulumu ile giden ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (81,89). *Pneumocystis jirovecii* ile özellikle lösemili olgularda ve immunsupresif tedavi alan hastalarda hayatı tehdit edici interstisyel pnömoniler bildirilmiştir (90). Son dekatlarda ise çoklu ilaç direnci geliştirmiş mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar sık görülür hale gelmiştir (91,92) (Tablo 7).

Tablo 7. Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni virüsler

RNA virüsleri	DNA virüsleri
<i>Influenza</i>	<i>Herpes virüs grubu</i>
<i>Parainfluenza</i>	<i>Herpes simplex</i>
<i>Enterovirüsler</i>	<i>Herpes zoster</i>
<i>Kızamık virüsü</i>	<i>Sitomegalovirüs</i>
<i>Hepatit A virüsü</i>	<i>Epstein Barr virus</i>
<i>Respiratuvar sinsityal virüs</i>	<i>Adenovirüs</i>
	<i>Papovavirüs</i>
	<i>Hepatit B virüsü</i>

2.14. Febril Nötropenide Tedavi

2.14.1. Febril Nötropenide Antibiyotik Tedavisi

2.14.1.1. Febril Nötropenide Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Febril nötropenik tüm çocuklarda hızlı bir muayene, şüpheli bir odak varlığında kan ve idrar kültürüne ilaveten buradan da kültür alınması ve hastanın ivedilikle yatırılarak antibiyotik tedavisi başlanması gerekmektedir. Antibiyotik seçimi hastanın kliniğine ve fizik muayene bulgularına göre değişmekle birlikte genellikle ikili antibiyotik ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Kombine tedavinin;

- Kültürler sonuçlanana kadar 2 farklı antibiyotik etkisiyle geniş bir antimikrobiyal etki sağlama
- Kombinasyonda kullanılan antibiyotiklerin sinerjistik etkileri ile daha efektif bir bakterisidal etki elde etme
- Monoterapiye bağlı erken dönemde direnç gelişimini önleme

gibi üstünlükleri bulunmaktadır (17). Ancak günümüzde başlangıç tedavisi için kombine terapi terkedilmiş durumdadır.

İlk etapta piperasilin-tazobaktam veya bir dördüncü kuşak sefalosporin olan sefepim gibi antipsödomonal etkinliği olan bir antibiyotik ile tekli tedavi tercih edilmektedir. Aminoglikozidler, fluorokinolonlar veya vankomisin ancak hipotansiyon veya pnömoni gibi eşlik eden bir komplikasyon olduğunda veya şüpheli/kanıtlanmış antimikrobiyal direnç olduğunda tedaviye eklenmektedir (93) (Tablo 8).

Vankomisinin endike olduğu klinik durumlar ise santral venöz kateter enfeksiyonu, deri veya yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoni, hemodinamik olarak hastanın instabil olması, Gram-pozitif bakteriyemi, MRSA, VRE veya penisilin rezistan Streptococcus pneumonia ile kolonizasyon ve ağır mukoziti olan olgulardır (93).

Tablo 8. Febril nötropenide ampirik tedavi

Rejim tipi	Antimikrobiyal ajan tipi
Kombine terapi	
Antipsödomonal β -laktam	Seftazidim ya da sefepim, piperasilin, azlosilin, sefpirom, aztreonam, imipenem, Meropenem
+	
Aminoglikozid	Amikasin, tobramisin, netilmisin, gentamisin
Florokinolonlar	Siprofloksasin + netilmisin
+ Aminoglikozid	Siprofloksasin + azlosilin
ya da β -laktam	Siprofloksasin + penisilin G
Monoterapi	
Antipsödomonal penisilin	Tikarsilin/klavulonat ya da piperasilin/tazobaktam
+	
β -laktamaz inhibitörü	
Üç ya da 4.kuşak	Seftazidim, sefepim, sefpirom
Sefaloprin	İmipenem ya da meropenem
Karbapenemler	

Ateşsiz nötropenik hastalarda enfeksiyonu düşündüren yeni belirtiler ve semptomlar ortaya çıktığında, bu hastalar yüksek riskli hastalar olarak değerlendirilmeli ve tedavi altına alınmalıdırlar.

Düşük riskli hastalarda ise antibiyotiklerin ampirik başlangıç dozları intravenöz (IV) veya oral olarak hastane şartlarında yapılmalı, sonrasında klinik kriterleri sağlayan hastalar oral veya IV yoldan tedavilerine devam etmek üzere ayaktan hasta olarak takip edilmelidirler. İnatçı ateş veya kötüleşen enfeksiyon belirtileri ve semptomları ise tekrardan hastane yatışı gerektiren durumlardır.

2.14.1.2.Febril Nötropenik Hastada Ampirik Antibiyotik Tedavisi Modifikasyonu

Klinik durumu stabil olan bir hastada açıklanamayan inatçı ateş varlığında tedavi modifikasyonu nadiren gerekir. Hastalarda tedavi modifikasyonu öncelikle, eğer bir üreme elde edilmiş ise, kültürlerde tanımlanan mikroorganizmalara ve bunların antibiyotik dirençlerine göre yapılmalıdır. İlk antibiyotik dozlarının uygulanmasından sonra hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda ise; dirençli gram-negatif ve pozitif mikroorganizmalar, anaerop bakteriler ve mantarların da enfeksiyon etkeni olabileceği düşünülerek bu etkenleri de kapsayacak şekilde bir antimikrobiyal tedavi modifikasyonu yoluna gidilmelidir (93).

Başlangıç tedavisinden 48 saat sonra kültürlerde herhangi bir üreme saptanmaması ve gram-pozitif bir enfeksiyonu düşündürecek bir klinik bulgu olmaması durumunda, ampirik başlanan gram-pozitif etkinlikli antibiyotik veya vankomisin tedavisi kesilebilir. Bunun yanı sıra, yapılan kontrollü klinik çalışmalarda 72. saatin sonunda gram-pozitif bir etken saptanmadan sadece ateşin varlığı nedeniyle tedaviye ek bir glikopeptid eklenmesinin plaseboya bir üstünlüğü gösterilememiştir (94,95).

2.14.1.3.Febril Nötropenik Hastalarda Antibiyotik Profilaksisi

Profilaksi amacıyla en çok kullanılan antibiyotikler trimethoprim-sulfometaksazol (TMP-SMX) ve kinolonlardır ancak yaygın kullanımlarında dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyonların arttığı gösterildiğinden rutin kullanımları önerilmemektedir. Sadece Pneumocystis jirovecii'nin risk oluşturduğu pediatrik yaş grubu hastalarda profilaktik TMP-SMX kullanımı önerilmektedir (20).

2.14.2. Febril Nötropenik Hastalarda Antifungal Tedavi

2.14.2.1.Febril Nötropenik Hastalarda Ampirik Antifungal Tedavi

İnvaziv fungal enfeksiyonlar febril nötropenik hastalarda yüksek bir mortalite ve morbidite nedenidir. Erken tanıda yaşanan zorluklar nedeniyle tedavinin gecikmesi ise antifungal tedavinin etkisiz kalmasına yol açmaktadır. Kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte 5 günden uzun süren ve antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş varlığında, başka bir enfeksiyon odağı saptanamaz ise ampirik antifungal tedavi başlanmalıdır. İnvaziv bir fungal enfeksiyon şüphesi olması durumunda ise 5 günden önce de ampirik tedavi başlanabilir. Kliniği stabil olan, enfeksiyon odağı saptanamamış, birkaç gün içerisinde nötropeniden çıkması beklenen hastalarda ise antifungal tedavi başlanması geciktirilebilir.

Seçilecek ilacı ve tedavi süresini belirleyebilmek adına tedaviye başlanmadan önce fungal enfeksiyonun tanısına yönelik tüm tetkiklerin tamamlanması gerekmektedir.

Amfoterisin B, ampirik antifungal tedavide ilk seçenek ilaçtır. Ancak nefrotoksitesisi nedeniyle yeni antifungal tedavi arayışları içine girilmiştir. Lipid formülasyondaki amfoterisin B'nin, amfoterisin B'ye kıyasla nefrotoksitesinin daha düşük olduğu ancak etkinliğinin aynı olduğu gösterilmiştir (96,97). Lipid formülasyondaki amfoterisin B'nin 20-25 kat kadar daha pahalı oluşu, amfoterisin B'ye tercihen lipid formülasyonlu amfoterisin B kullanımı için bazı endikasyonları doğurmuştur;

- Başlangıç serum kreatinin değerinin ≥ 2.0 mg/dL veya kreatinin klirensinin <40 mL/dakika olması ve tedavi sırasında serum kreatininde artma (2mg/dL'ye kadar) veya kreatinin klirensinde azalma (<40 mL/dakika)
- Birlikte birden fazla sayıda nefrotoksik ajanın kullanılması
- 500 mg kümülatif amfoterisin B'ye yanıt alınamaması (invaziv aspergillozis için)
- Kullanım sırasında kontrol edilemeyen ve tolere edilemeyen ciddi reaksiyonlar olması (maksimum premedikasyona karşın kontrol edilemeyen ve ilacın verilmesini engelleyen infüzyonla ilişkili yan etkiler, maksimum elektrolit replasmanına karşın ağır hipokalemi ve/veya hipomagnezemi vb.)

Flukonazol de kullanılabilir antifungal ilaçlardan biridir ancak Candida krusei'de intrensek flukonazol direncinin olması, Candida glabrata gibi birçok candida suşunda flukonazole direnç gelişmesi, Aspergillus spp. de ise flukonazolün etkili olmaması, ampirik flukonazol tedavisini kısıtlayan etmenlerdendir (98,99).

Vorikonazol ve kaspofungin antifungal tedavi için diğer seçeneklerdendir. Amfoterisin B'ye kıyasla vorikonazol alan hastalarda nefrotoksisite daha düşük, infüzyonla ilişkili geçici görme bozuklukları ve infüzyondan bağımsız olarak görsel halüsinasyonlar daha sık oranlarda izlenmiştir. Kaspofungin ise amfoterisin B'ye kıyasla altta yatan fungal enfeksiyon tedavisi ve istenmeyen etkiler konusunda daha üstün bulunmuştur (100).

2.14.2.2. Antifungal Tedavi Süresi

Sistemik fungal enfeksiyon saptanan ve tedavi başlanan hastalarda tedavi süresi saptanan etkene, enfeksiyon yerine ve hastanın klinik durumuna göre belirlenir. Sistemik enfeksiyon saptanmayan hastalarda ise hasta nötropeniden çıkmış ve kliniği stabil ise torakal ve abdominal bilgisayarlı tomografiler ile fungal enfeksiyon lehine bir bulgu saptanmaz ise tedavi sonlandırılabilir. Nötropeniden çıkmayan hastalarda ise bu değerlendirme 2 hafta sonunda yapılır. Ancak indüksiyon tedavisi alan lösemi hastaları, allojenik kemik iliği nakli alıcıları ve nötropenin 4

haftadan uzun sürmesi beklenen durumlarda ise hastalar nütropeniden çıkana dek tedaviye devam edilir (3).

2.14.2.3.Febril Nütropenik Hastalarda Antifungal Profilaksisi

Nütropenik hastalar için rutin antifungal profilaksisi önerilmemektedir. Ancak allojenik kemik iliği nakli alıcılarında flukonazol profilaksisinin enfeksiyon gelişme riskini ve mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar vardır (101-103). Bu nedenle alıcılarda transplant gününden engraftmana kadar flukonazol profilaksisi önerilmektedir. Transplant sonrası 75. güne kadar devam eden profilaksinin ise postengraftman “graft-versus-host” riskini azalttığı gösterilmiştir (103). Yapılan bir metaanalizde ise kemik iliği alıcıları haricindeki hastalarda flukonazol profilaksisinin fungal enfeksiyonlara bağlı ölümleri ve kanıtlanmış sistemik mantar enfeksiyonlarını azaltmadığı belirtilmiştir (104).

2.14.3.Febril Nütropenik Hastalarda Antiviral Tedavi

Ampirik antiviral tedavi kullanımı febril nütropenik hastalarda önerilmemektedir. Ancak klinik olarak kanıtlanmış Herpes simpleks ve Varicella zoster enfeksiyonlarının tedavisi için asiklovir veya valasiklovir kullanımı gerekmektedir. Kemik iliği nakli yapılan hastalar dışında ise CMV enfeksiyonu görülme ihtimali çok düşüktür (20).

2.14.4.Koloni Stimüle Edici Ajanlar ile Profilaksi

Miyelosupresif ajanlara bağlı ağır nütropeni, koloni stimüle edici ajanların profilaktik olarak kullanılmalarıyla önlenmeye çalışılır. Bu amaçla filgastrim, pegfilgastrim ve GM-CSF kullanılmaktadır. CSF ile profilaktik tedaviye kemoterapiden 24-72 saat sonra başlanır (105) (Tablo 9).

Bu ajanlar hastanın hastanede kalma süresini kısaltabilir, FN ve ateş süresi üzerine etkileri ise tartışmalıdır. Antibiyotik tedavisi süresini kısalttığını gösteren yayınlar mevcuttur ancak maliyet üzerine olumsuz etkiye sahiplerdir (106).

Tablo 9. CSF'lerin Kullanımında ASCO Önerileri

- Yaş, tıbbi hikaye, hastalık özellikleri, kemoterapi rejimi ile ilişkili miyelotoksisite riski
- Non-miyelosupressif tedavi alan ancak kemik iliği baskılanması veya diğer komorbiditeye bağlı FN veya enfeksiyon riski altında olan hastalar
- Kemoterapi dozu azaltılması mümkün olmayan daha evvelce bu tedavi ile FN gelişen hastalarda sekonder profilaksi olarak
- Progenitör hücre transplantasyonunda yardımcı tedavi olarak
- AML'li hastalarda ilk veya daha sonraki indüksiyon veya konsolidasyon tedavisinde nötropeni süresini kısaltmak için
- Miyelodisplastik sendromda MNS'yi arttırmak için
- ALL'li hastalarda indüksiyon veya postremisyon tedavi seyrinde
- Relaps veya refrakter AML'li hastalarda kullanımı kısıtlıdır
- Diffüz agresif B hücre lenfomalı 65 yaş üzeri hastalarda CHOP veya daha agresif rejimlerin uygulanması seyrinde
- Letal doz total vücut radyoterapisi alan hastalar
- Pediatrik hastalarda; yüksek riskte primer profilaksi, sekonder profilaksi veya yardımcı tedavi olarak kullanılabilir, ALL'li çocuklarda sekonder miyeloid lösemi veya MDS riski düşünülmelidir.

AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, MDS: Miyelodisplastik sendrom

3.MATERYAL VE METOT

3.1.Hastaların Seçilmesi ve Çalışmanın Dizaynı

Bu çalışma; 1 Şubat 2014 ile 1 Temmuz 2014 tarihleri arasında, Acıbadem Üniversitesi ve Bezm-i Alem Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim dallarında tedavisi ve izlemi yapılan 18 yaş altındaki hematoloji ve onkoloji hastalarından ateşli nütropeni nedeniyle başvuran, servise yatırılarak antibiyotik tedavisi başlanan hastalar üzerinde yapılmıştır. Başvuru anında MNS $<500/\text{mm}^3$ olan ve aksiller ateşi tek ölçümde 38° derece, 1 saatlik tekrarlayan ölçümlerde ise 37.5° derece ve üzeri ateşi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 8 yaşın üzerindeki hastaların kendilerinden ve ailelerinden, 8 yaş altındaki hastaların ise sadece ailelerinden aydınlatılmış onam belgesi alındı. Çalışma prospektif olarak yürütüldü.

3.2.Hasta Örneklerinin Toplanması

Çalışma dahilinde, FN kılavuzları doğrultusunda uygulanan tanı protokolü gereğince, hastaların başvuru anında rutin olarak alınan kan sayımı ve kültürlerine (kan ve idrar kültürü) ek olarak; CRP için bir adet düz kuru tüp, PCT ve presepsin için ise bir adet EDTA'lı tüpe venöz kan alındı. Tam kan sayımı, kan ve idrar kültürleri ve CRP hemen çalışılırken; PCT ve presepsin çalışabilmesi için alınan kan örnekleri santrifüj edilerek -20° derecede dondurularak saklandı. PCT için örneğin bozulmadan saklanabilme süresi 3 ay, presepsin için ise 6 ay olduğundan, bu süreler içerisinde örneklerin çalışılması sağlandı.

3.3.Deney Parametrelerinin Çalışılması

Hemogram Cell-Dyn 3700 aygıtında (Abbott Diagnostics Division, ABD) empedans yöntemi ile, serum CRP düzeyleri BN II device (Dade Behring Marburg GMBH, Marburg, Almanya) aygıtı kullanılarak, plazma PCT düzeyleri Enzyme-Linked Fluorecent Assay yöntemi kullanılarak VIDAS Brahms PCT (Lyon, Fransa) kiti ile ölçüldü. CRP için 0.5 mg/dl altındaki değerler, PCT için ise 0.05 ng/ml altındaki değerler normal değerler olarak kabul edildi. Presepsin düzeyleri ise kemilüminesan enzim immünoanaliz yöntemi kullanılarak kompakt kemilüminesan immünoanalizör Pathfast aygıtı (Mitsubishi) ile çalışıldı. 60 pg/ml üzeri ölçümler anlamlı olarak yüksek kabul edildi.

Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serum ve plazma olarak ayrıştırıldı. Elde edilen serum ve plazma örnekleri -20° derecede dondurularak saklandı. PCT'nin çalışılabilmesi için ayrıştırılan plazmanın saklama süresi 3 ay, presepsin için ayrıştırılan plazmanın saklama süresi ise 6 ay olarak sınırlandırıldı. Tüm örnekler belirtilen süreler içerisinde çalıştırılarak çalışmaya dahil edildi.

3.4.İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için “Mann Whitney U Test” kullanıldı. Sürekli ve normal dağılım göstermeyen değişkenler arasında korelasyon “Spearman Rho Korelasyon Katsayısı”yla incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi. Markörlerin, idrar ve hemokültürde üremeyi tahmin edebilmedeki etkinlikleri “Receiver Operating Characteristic (ROC)” analizi ile incelendi, eğri altında kalan alanlar hesaplanarak etkinlikler karşılaştırıldı. Analizler MedCalc Statistical Software version 13.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014) programı kullanılarak gerçekleştirildi.

4.BULGULAR

Çalışma; 1 Şubat 2014 ile 1 Temmuz 2014 tarihleri arasında, Acıbadem Üniversitesi ve Bezm-i Alem Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim dallarında tedavisi ve izlemi yapılan 18 yaş altındaki hematoloji ve onkoloji hastalarından, ateşli nötropeni nedeniyle başvuran, servise yatırılarak antibiyotik tedavisi başlanan hastalar üzerinde yapılmıştır. Başvuru anında mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ olan ve aksiller ateşi tek ölçümde 38° derece, 1 saatlik tekrarlayan ölçümlerde ise 37.5° derece ve üzeri ateşi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. 8 yaşın üzerindeki hastaların kendilerinden ve ailelerinden, 8 yaş altındaki hastaların ise sadece ailelerinden aydınlatılmış onam belgesi alındı. Çalışma prospektif olarak yürütüldü.

Çalışma toplam 24 hasta ile tamamlandı. 9 kadın hasta (%37.5), 15 erkek hasta (%62.5) arasında yapılan çalışmada yaş ortalaması 7.1 ± 4 olarak hesaplandı (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Cinsiyet Dağılımları

Cinsiyet	N	%
Kadın	9	37.5
Erkek	15	62,5
Toplam	24	100

Hastaların n6tropenik ateşli atak ile her bir başvurusu ayrıca değerlendirilip çalışmaya kabul edildi. Hastaların 2 tanesi 6er atak ile, diğer 2 hasta ise iki atak ile başvurmuş olup, toplam 29 atak ile çalışma tamamlandı. Çalışma için seçilen hastaların yaş, cinsiyet ve tanıları Tablo 11’de g6sterilmektedir.

Çalışmada n6tropeni ile başvuran ateşli t6m hastalardan antibiyotik tedavisi 6ncesi kan ve idrar k6lt6rleri alındı, ampirik antibiyotik tedavisine rağmen ateşli devam eden hastalardan ise kan k6lt6rleri alınmaya devam edilerek k6lt6rler sayıca 3’e tamamlanmaya çalışıldı. Fizik muayene bulgularına g6re bir enfeksiyon odağı saptanan hastalardan ise ek incelemeler istendi. Boğaz ağrısı tanımlayan ve fizik muayenede orofarenksi hiperemik olarak g6zlenen 16, 17, 21 ve 24 numaralı hastalardan boğaz k6lt6r6, port giriş yerinde hiperemisi olan 7 numaralı hastadan yara k6lt6r6 alındı, 6ks6r6k şikayeti olan ve akciğer seslerinde patoloji saptanan 14 ve 23 numaralı hastalardan ise PA akciğer grafileri istendi. T6m bu tetkiklere ve k6lt6rlere dayanılarak; k6lt6r sonuçlarında 6reme saptanan veya akciğer grafisinde patolojik bulgu g6zlenen hastalar MOTE, enfeksiyon odağı belirlenemeyen, salt ateşli olan ve k6lt6r sonuçlarında 6reme saptanmayan hastalar ise NBA olarak gruplandırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında, 5 hastanın alınan kan k6lt6rlerinde 6reme saptanmıştır ve bu ataklar MOTE grubunda sınıflandırılmıştır. 12 numaralı hastanın iki farklı n6tropenik atağı sırasında hemok6lt6rlerinde 6reme saptanmıştır.

Fizik muayene bulgularına g6re orofarenksi hiperemik saptanan 4 hastadan ek olarak boğaz k6lt6r6 çalışılmış ve k6lt6r sonuçları hepsinde negatif bulunmuştur (Hasta no: 16,17,21 ve 24).

Dinleme bulgularına dayanarak, patolojik akciğer sesleri saptanan 2 hastadan akciğer grafisi istenmiş; hastaların ilkinde sağ akciğer alt lobda parankimal infiltrasyon, ikincisinde ise bilateral perihiler ve parakardiyak peribronşial kalınlaşma izlenmiştir ve bu hastalar MOTE kategorisine alınmışlardır (Hasta no: 14 ve 23).

Sadece 1 hastada port giriş yerinde yara enfeksiyonu saptanmış ve bu bölgeden alınan sürüntü örneklerinde Echerichia coli üremesi elde edilmiştir (Hasta no:7).

Hemokültürde üremesi olan hastalarda Aeromonas hydrophila/caviae, Streptococcus pneumoniae, metisiline rezistan Staphilococcus epidermidis ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Echerichia coli, üremeleri saptanan mikroorganizmalardır. İdrar kültürlerinde ise anlamlı iki üreme izlenmiş olup, ikisinde de Echerichia coli saptanmıştır. Bir hastanın idrar kültüründe ise çeşitli bakteri kolonileri üremiştir ve öncelikle kontaminasyon düşünülmüştür, idrar kültürü tekrarlandığında ise üreme saptanmamıştır (Hasta no:7).

Tablo 11. Çalışmada kullanılan hastaların yaş, cinsiyet ve tanıları.

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tanı
1	5	E	Nöroblastom
2	7	E	ALL
3	0	E	Nöroblastom
4	10	E	Burkitt lenfoma
5	3	E	ALL
6	2	K	Anaplastik Ependimom
7	13	K	ALL
8	10	E	AML
9	10	E	Burkitt Lenfoma
10	4	E	Nöroblastom
11	9	E	Medulloblastom
12	14	E	s-PNET
13	14	K	Ewing Sarkomu
14	6	K	Nüks Medulloblastom
15	4	E	Pinealoblastom
16	4	K	ALL
17	4	E	ALL
18	9	E	ALL
19	9	E	Medulloblastom
20	7	K	s-PNET
21	13	E	Viral Baskılanma
22	5	K	Rabdomyosarkom
23	4	K	ALL
24	4	K	Ependimom

Çalışmada öncelikle, MOTE ve NBA gruplarında, bakteriyel üreme odağı için anlamlı belirteç olabilecek biyomarkörler; CRP, PCT ve presepsin değerleri analiz edildi (Tablo 12). CRP için yapılan analizde p değeri 0.143 saptanarak, CRP'nin MOTE ve NBA grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı gösterildi. Analizde NBA grubunun medyan değeri 2.4 olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler sırası ile 0.03 ve 18.9 olarak kaydedildi. MOTE grubu için ise grubun medyan değeri 4.6 olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler yine sırası ile 0.1 ve 12 olarak hesaplandı.

PCT için yapılan analiz sonucunda ise yine anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi, p değeri 0.537 saptanan analizde NBA grubunun medyan değeri 0.3 olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler sırası ile 0.1 ve 0.8 olarak izlendi, MOTE grubu için ise grubun medyan değeri 0.4 olarak hesaplanırken, minimum ve maksimum değerler yine sırası ile 0.08 ve 0.8 olarak kaydedildi.

Tablo 12. Biyomarkörlerin MOTE ve NBA gruplarına göre kıyaslanması

Biomarker	Grup	Median (min-max)	p*
CRP	NBA N=18	2.4 (0.03-18.9)	0.143
	MOTE	4.6 (0.1-12)	
PCT	NBA N=18	0.3 (0.1-0.8)	0.537
	MOTE	0.4 (0.08-0.8)	
Presepsin	NBA N=16	450.5 (68-1026)	0.098
	MOTE	822 (311-946)	

**Mann Whitney U test*

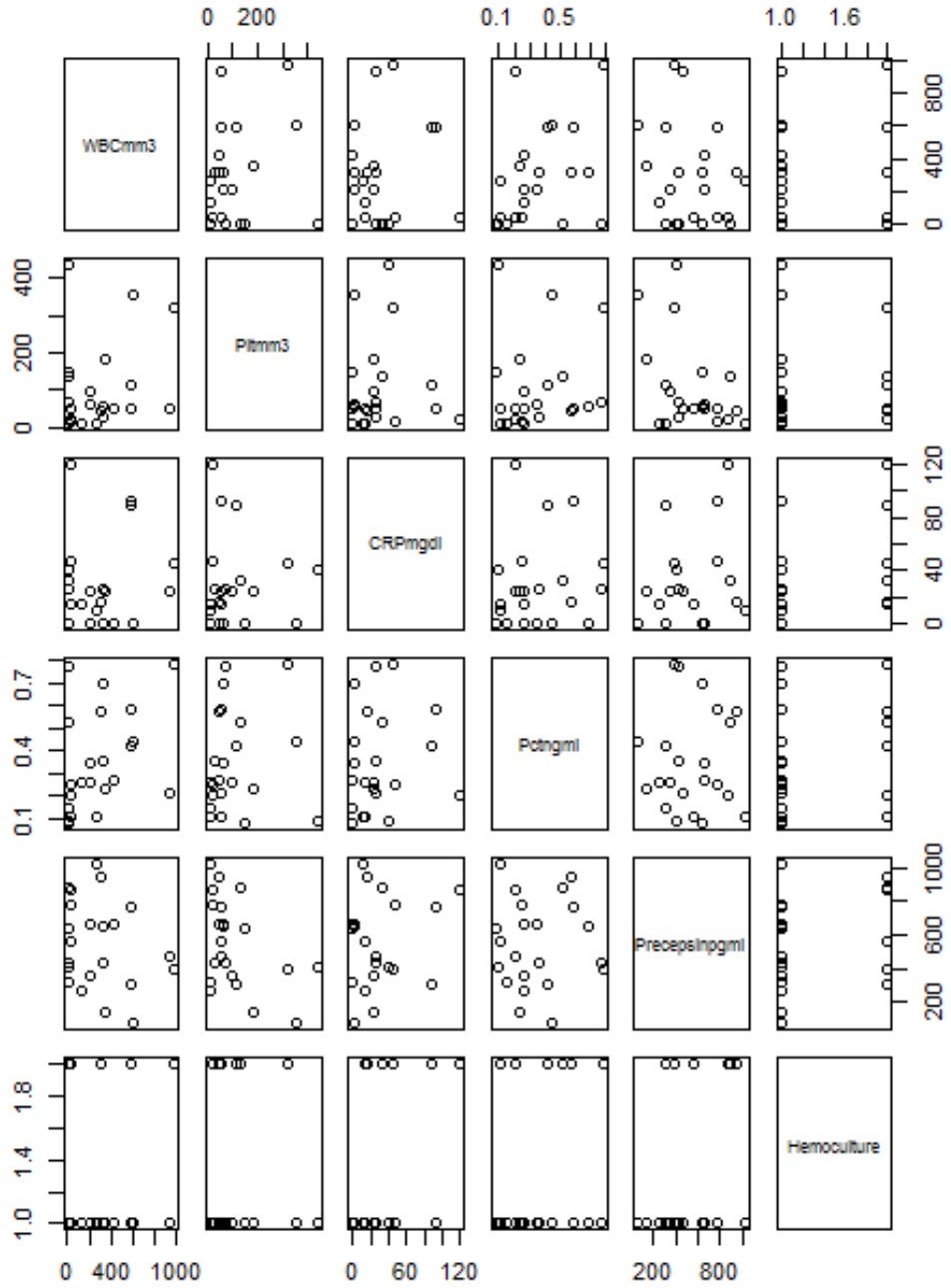
Son olarak presepsin değeri analiz edildi. Anlamlı değere yakın bulunmasına karşın anlamlılık ölçütü 0.05'ten büyük bulundu, p değeri 0.098 olarak izlendi. Presepsin analizinde, NBA grubunun medyan değeri 450.5 olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler sırası ile 68 ve 1026 olarak analiz edildi, MOTE grubu içinse grubunun medyan değeri 822 olarak izlenirken, minimum ve maksimum değerler yine sırası ile 311 ve 946 olarak hesaplandı.

Çalışmada ikinci olarak biyomarkörler arasındaki olası korelasyon analiz edildi. Şekil 1’de biyomarkörlerin birbirleri arasındaki korelasyonlar grafik olarak gösterilmektedir. Yapılan analizde biyomarkörler arasında güçlü bir korelasyona rastlanmadı. Spearman korelasyon katsayıları Tablo 13’te gösterilmektedir. Yapılan analizde CRP ve PCT arasında Spearman korelasyon katsayısı 0.217 bulunurken ($p = 0.277$), CRP ve presepsin arasındaki korelasyon katsayısı 0.124 olarak hesaplandı ($p = 0.582$). Son olarak PCT ve presepsin arasındaki Spearman korelasyon katsayısı -0.008 değeri ile uzak bir korelasyon ilişkisi gösterdi, p değeri ise 0.970 olarak hesaplandı.

Tablo 13. CRP, PCT ve Presepsin biyomarkörleri arasındaki Spearman korelasyon analizi.

Korelasyon katsayısı* (p)	CRP	PCT	Presepsin
CRP	-	0.217 (0.277)	0.124 (0.5825)
PCT	0.217 (0.277)	-	-0.008 (0.970)
PRESEPSİN	0.124 (0.5825)	-0.008 (0.970)	-

*Spearman Korelasyon Katsayısı



Şekil 1. CRP, PCT ve Presepsin biyomarkörleri arasındaki korelasyon.

Bir sonraki analizde, hemokültür ve idrar kültüründe üreme durumuna göre CRP, PCT ve presepsin biyomarkörlerinin değişimleri analiz edildi. Analiz sonucunda hemokültürde üreme gözlemlenen grubunun CRP medyan değeri 3.3 olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler sırası ile 1.5 ve 12 olarak

hesaplandı, hemokültürde üreme gözlemlenmeyen grup için ise medyan değeri 2.4 olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler yine sırası ile 0.03-18.9 olarak kaydedildi, p değeri ise 0.365 bulundu.

PCT için hemokültürde üreme gözlemlenen grubunun medyan değeri 0.2 olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler sırası ile 0.1 ve 0.6 idi, hemokültürde üreme gözlemlenmeyen grup için ise medyan değeri 0.3 olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler yine sırası ile 0.1 ve 0.8 olarak kaydedildi (p = 0.382). Son olarak presepsin için hemokültürde üreme gözlemlenen grubunun medyan değeri 874 olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler sırası ile 568 ve 946 olarak bulundu, hemokültürde üreme gözlemlenmeyen grup içinse medyan değeri 427 olarak hesaplanırken, minimum ve maksimum değerler yine sırası ile 68 ve 1026 olarak kaydedildi. Bu analizde p değerinin 0.012 olarak hesaplanması, presepsin değerinin hemokültürde üreme olması durumunda nötropenik ateşli hastalarda anlamlı olarak artış gösterdiğini yansıtmaktadır. (Tablo 14).

Tablo 14. CRP, PCT ve Presepsin Biyomarkörlerinin hemokültürde üreme durumuna göre farklılıkları.

	CRP (mg/dl)	PCT (ng/ml)	Presepsin (pg/ml)
	Med (min-max)	Med (min-max)	Med (min-max)
Üreme Var	3.3 (1.5-12)	0.2 (0.1-0.6)	874 (568-946)
Üreme yok	2.4 (0.03-18.9)	0.3 (0.1-0.8)	427 (68-1026)
P*	0.365	0.382	0.012*

**Mann Whitney U test*

İdrar kültüründeki üreme durumu için yaptığımız analiz sonuçlarına göre ise; idrar kültüründe üreme gözlemlenen grubunun CRP medyan değeri 4.6 mg/dl olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler sırası ile 0.8-8.9 mg/dl olarak hesaplandı. İdrar kültüründe üreme gözlemlenmeyen grup içinse medyan değeri 2.4

mg/dl olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler yine sırası ile 0.03-18.9 mg/dl olarak kaydedildi (p = 0.758).

PCT için idrar kültüründe üreme gözlemlenen grubunun medyan değeri 0.4 mg/dl olarak hesaplanırken, minimum ve maksimum değerler sırası ile 0.3-0.8 mg/dl olarak bulundu, idrar kültüründe üreme gözlemlenmeyen grup içinse medyan değeri 0.3 mg/dl olarak kaydedilirken, minimum ve maksimum değerler yine sırası ile 0.1-0.8 mg/dl olarak izlendi, p değeri ise 0.190 olarak hesaplandı.

Son olarak presepsin için idrar kültüründe üreme gözlemlenen grubunun medyan değeri 354.5 pg/ml olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler sırası ile 311-398 pg/ml olarak, idrar kültüründe üreme gözlemlenmeyen grup içinse medyan değeri 632 pg/ml olarak bulunurken, minimum ve maksimum değerler yine sırası ile 68-1026 pg/ml olarak hesaplandı (p = 0.144). Sonuçlara göre idrar kültüründeki üreme ile ilişkili hiçbir biyomarkör anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15. CRP, PCT ve presepsin biyomarkörlerinin idrar kültüründeki üreme durumuna göre farklılıkları.

	CRP(mg/dl)	PCT(ng/ml)	Presepsin(pg/ml)
	Med (min-max)	Med (min-max)	Med (min-max)
Üreme Var	4.6 (0.1-8.9)	0.4 (0.3-0.8)	354.5 (311-398)
Üreme yok	2.4 (0.03-18.9)	0.3 (0.1-0.8)	632 (68-1026)
P*	0.758	0.190	0.144

**Mann Whitney U test*

Son olarak biyomarkörlerin nötrojenik ateş olgularında hemokültür ve idrar kültüründeki bakteriyel üremeyi tahmin etme açısından etkinliklerinin incelenmesi için ROC (Alıcı İşlem Karakteristikleri – Receive Operating Characteristic) analizi uygulandı. Analiz sonucunda, hemokültürde CRP'nin etkinliği 0.639 (p = 0.395), PCT'nin etkinliği 0.486 (p = 0.932), presepsinin etkinliği ise 0.861 (p = 0.027) olarak

bulundu. Presepsinin üremeyi tahminindeki etkinliği anlamlı bulunmuştur. İdrar kültüründe üremeyi tahminindeki etkinlikler CRP için 0.875 ($p = 0.087$), PCT için 0.850 ($p = 0.110$), son olarak presepsin için 0.200 ($p = 0.171$) bulunduğundan, idrar kültüründeki bakteriyel üremeyi tahminde çalışmada irdelenen biyomarkörlerin etkinlikleri anlamlı bulunmamıştır. Yalnızca CRP'nin idrar kültüründeki bakteriyel üremeyi tahminde etkinliği anlamlılık derecesine yakın bulunmuştur. %95 güven aralıkları Tablo 16'da gösterilmektedir.

Tablo 16. CRP, PCT ve Presepsin biyomarkörlerinin üremeyi tahmin etmedeki etkinliğinin ROC analiziyle incelenmesi

Hemokültür	AUC	P	%95 Güven Aralığı
CRP	0.639	0.395	0.353-0.925
PCT	0.486	0.932	0.159-0.813
Presepsin	0.861	0.027	0.676-1.00

İdrar Kültürü	AUC	p	%95 Güven Aralığı
CRP	0.875	0.087	0.730-1.0
PCT	0.850	0.110	0.608-1.00
Presepsin	0.200	0.171	0.0.19-0.381

5.TARTIŞMA

Sitotoksik kemoterapi hematopoetik sistemi baskılar ve nötropeniye yol açar. Nötropeni ise gerek hayatı tehdit edici mikroorganizmalarla enfeksiyona eğilim yaratarak, gerekse kemoterapötik ilaç dozlarının azaltılması veya tedavinin geciktirilmesiyle tedavi başarısını düşürerek olumsuz sonuçlara yol açar. Kemoterapiye bağlı lökopeni, 6-merkaptopürin ve prednizolon ile metil glioksal bis-guanil hidrazon tedavilerinin akut lösemilerde kullanılmaya başlanmasıyla ilk defa 1950'li yılların sonunda farkedilmeye başlanmıştır. Bodey ve ark. ise 1966 yılında 4 senelik zaman diliminde topladıkları 52 hasta üzerinde, kemoterapötiklerin kanserli olgularda yol açtıkları lökopeni ve lökopeniye sekonder enfeksiyon ilişkisine değinmişler, lökopeni süresi uzadıkça enfeksiyon gelişme ihtimalinin arttığını göstermişlerdir (16).

Nötropeni kemoterapi alan hastalarda enfeksiyon riski açısından oldukça önemli bir risk faktörüdür. FN'li hastalarda ateş, tek başına enfeksiyon belirtici olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu sebeple kliniğe başvuran FN hastalarında ateş gözlemlenmesi durumunda, standart yaklaşım FN ortadan kalkıncaya kadar, hastaların hospitalizasyonu ve intravenöz geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi olmaktadır (55). Her ne kadar FN hastalarında enfeksiyon %20-30 oranında bakteri kaynaklı olarak tanımlansa da, uygulanan yoğun antibiyotik tedavisinin oluşturduğu bakteriyel ilaç direnci gelişme riski oldukça yüksek bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (107). Bu sebeple kanserli FN olgularında biyomarkörlerin kullanılarak enfeksiyonun, özellikle enfeksiyon odağının tahmin edilmesi bilim camiasında oldukça fazla ilgi uyandırmaktadır. Bu çalışmanın da çıkış noktasını oluşturan bu durum, biyomarkörlerin kanserli pediatrik hasta gruplarında, özellikle FN olgularında, oldukça kullanışlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu güne dek birçok çalışmada, biyomarkörler özellikle FN olgularında enfeksiyonun odağını ve ciddiyetini tahmin etmek için değerlendirilmişlerdir (65,70,72,73). Yapılan çalışmaların heterojenitesi, çalışmaların ve dolayısı ile çalışma sonuçlarının sınırlı oluşu, biyomarkörlerin prediktif değerlerinin net olarak gösterilememesine neden olmaktadır (108).

CD14, bir hücre yüzeyi glikoproteinidir. Genellikle doğal immün yanıt hücrelerinde eksprese edilmektedir. İki formda bulunabilmektedir. Bunlardan ilki; membran formu, diğeri ise çözünmüş formudur (sCD14-ST, Presepsin). Presepsin düzeyinin önceki bir çalışmada sistemik enflamasyon yanıtında ve sepsiste anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (109). PCT; ise 116 aminoasitlik bir peptiddir. Normalde tiroidin C hücrelerinden, hiperkalsemi durumunda salınımı artar. Bakteriyel enfeksiyonların, parenkimal hücrelerden PCT salınımını arttırdığı gözlemlenmiştir (110). Bu sebeple PCT de çalışmamızda biyomarkör olarak belirlenmiştir. CRP; karaciğerden sentezlenen, enflamasyon durumunda sentezi artan iyi bilinen bir akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon durumunda seviyesinin arttığı genel olarak kabul görmüştür. Bu sebeple çalışmamızda üçüncü biyomarkör olarak CRP seçilmiştir. Çalışmada bu üç biyomarkörün, pediatrik kanser hastalarının FN epizotlarında, bakteriyemi ve sepsis açısından prediktif etkinliklerinin ve çalışma grupları arasındaki değişkenliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada kemoterapi alan onkolojik pediatri hastalarında CRP, PCT, presepsin biyomarkörlerinin FN'de, sepsis ve bakteriyemi açısından tanısal anlamlılıkları araştırılmış olup, CRP ve PCT ile karşılaştırıldığında Presepsinin özellikle hemokültürde üremeyi tanımlama açısından anlamlı bir biyomarkör olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Hatzistilianou ve ark. yaptıkları çalışmada PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlar açısından erken tanıda kullanılacak uygun bir biyomarkör olduğunu göstermişlerdir (111). Yapılan diğer çalışmalardan da anlaşıldığı üzere PCT, yalnız başına veya diğer biyomarkörlerle kombine bir şekilde kullanılarak, bakteriyeminin erken tanısında kullanılabilir bir biyomarkör olarak karşımıza çıkmaktadır (111). Her ne kadar PCT, bakteriyemi ve sepsis açısından önceki çalışmalarda potansiyel olarak yararlı olabilecek bir erken tanı biyomarkörü olarak önerilsede, yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre, onkolojik pediatri hasta grubunda febril nötroopenik epizotlarda PCT'nin, ne hemokültür ne de idrar kültürünün bakteriyemik açıdan erken tanımlanmasında herhangi bir tanısal değeri gözlemlenmemiştir.

Presepsin sepsis ön tanısı açısından yeni tanımlanmış bir biyomarkördür (112). Her ne kadar klinikte şu an için yok denilebilecek kadar az oranda kullanılsa da,

çeşitli çalışmalarda diagnostik değeri araştırılmış, anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. İlk kez Okamura ve ark. presepsinin sepsis hastalarında kullanımını ve tanı değeri üzerine bir çalışma yaparak, ileriye dönük öncül diagnostik bilgiyi ortaya koymuşlardır (113). Çalışmalarında presepsin konsantrasyonunun üst ve alt çalışma limitlerini, çalışılacak örneklerin seçilmesini, hemoglobin, trigliseridler gibi lipidlerin, bilirubin gibi metabolizma ürünlerinin presepsin ölçümleri üzerine etkilerini ortaya koymuşlardır. İlk kez otomatize bir sistemle presepsin ölçümlerinin güvenilirliği ve sepsis ile korelasyonunun gösterilmesi çalışmalarını yürütmüşlerdir. Biz de çalışmamızda presepsinin onkolojik pediatri hastalarının FN epizotlarında ön tanı biyomarkörü olarak kullanım değerini araştırarak, presepsinin özellikle hemokültürde üremeyi tahmin edebileceğine yönelik bir sonuca vardık. Bir başka çalışmada Shozushima ve ark. yine presepsinin septik hastalarda kullanılabilir bir biyomarkör olduğunu, tanıda prediktif değerinin yüksek olduğunu bizim çalışmamız ile paralel doğrultuda ortaya koymuşlardır (112). Endo ve ark. tarafından çoklu merkezde yapılmış bir başka çalışmada sepsis şüphesi olan hastalarda presepsin, prokalsitonin ve IL-6 karşılaştırılması yapılmış, özellikle bakteriyemik hastalarda presepsinin anlamlı şekilde plazma konsantrasyonlarında yükseklik saptanmıştır (114). Yine cerrahi hastalarında yapılan bir çalışmada, presepsinin, septik olgularda plazma konsantrasyonlarının yüksekliği göze çarpmaktadır (115). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, yanık hastalarında, sepsis şüphesi ile tedavi edilen hastaların, plazma presepsin konsantrasyonlarının, bakteriyemi ile artış gösterdiği gösterilmiştir. Çalışmada septik vakaların presepsin plazma konsantrasyonları, non-septik vakalar ile karşılaştırılmış, anlamlı farklılık kaydedilmiştir (116). Liu ve ark. acil servise başvuran sistemik inflamatuvar cevap sendromu (systemic inflammatory response syndrome- SIRS), sepsis, ağır sepsis, ve septik şok hastalarında presepsinin plazma konsantrasyonlarının sepsis durumunun ağırlığına göre artış gösterdiğini bulmuşlardır (117). Yine aynı çalışmada 28. gündeki mortalite oranları, presepsin değerlerinin yüksek saptandığı olgularda anlamlı yüksek bulunmuştur. Sepsis sonucunda ortaya çıkan exitus vakalarında yapılan post-mortem bir çalışmada ise, ölüm sonrasında presepsinin plazma konsantrasyonunun yüksek oluşunun, presepsinin sepsiste anlamlı bir biyomarkör olabileceğinin destekleyicisi olarak karşımıza çıkmaktadır (118). Presepsinin septisemide ve bakteriyemide biyomarkör

olarak kullanılabilirliğini araştıran ve anlamlı sonuçlara ulaşan birçok çalışmanın gösterdiği gibi (119-122), biz de çalışmamızda, özellikle bakteriyemi gözlenen FN’li, pediatrik onkoloji hasta grubunda, presepsinin, n tanıda uygun bir biyomarkör olarak kullanılabileceğini literatür ile paralel doğrultuda savunmaktayız.

CRP serum konsantrasyonu enfeksiyon, antibiyotik yanıtı ve özellikle enflamasyon durumları gibi çok çeşitli sebeplerle artmaktadır. Özellikle ilk 3 gün, düzenli olarak yapılan CRP lmeleri, toplum kaynaklı sepsis vakalarında, antibiyotik yanıtının izlenmesi açısından yararlı bulunmuştur (123). Fakat yapılan bir diğer çalışmada PCT ve CRP, sepsis olgularında karşılaştırılmış, PCT’nin organ disfonksiyonu ve kötü prognoz ile CRP’ye kıyasla daha korele olduğu saptanmıştır (124). Pamaby ve ark. yaptđđı çalışmada CRP serum konsantrasyonunun enfeksiyon şüphesi olan yoğun bakım nitesi hastalarında artış gösterdiği, fakat odağın saptanmasında veya bakteriyemi tanısında ne tek başına, ne de diğer markörlerle birlikte kullanıldığında herhangi bir anlamlı tanısal değerinin olmadđđı gösterilmiştir (125).

Her üç biyomarkörün tanısal değeri bu çalışma ile ilk kez, pediatrik onkoloji hastalarında, özellikle FN epizotlarında, bakteriyemi ve sepsis açısından prospektif olarak değerlendirilmiş, presepsin dışında CRP ve PCT biyomarkörlerinin anlamlı tanısal değeri bulunamamıştır. Odağı bilinen ve bilinmeyen FN olguları arasında, CRP ve PCT ile karşılaştırıldığında presepsinin istatistiksel olarak anlamlı değere yakın bir farklılık göstermesi, çalışmanın vaka sayısının yetersiz oluşu ile açıklanabilir. Gelecekte yapılacak daha yüksek vaka sayısına ve istatistiksel kuvvete sahip çalışmalar ile presepsin plazma konsantrasyonları arasındaki farklılık FN epizotlarında istatistiksel olarak anlamlı bulunabilecektir.

nceki alışmalarda CRP ve PCT arasında septik durumlarda zayıf bir korelasyon olduğunun tartıřıldıđđı görülmektedir (124). Yaptđđımız çalışmanın sonuçları, pediatrik onkoloji hasta grubunda, FN epizotları sırasında çalışılan CRP ve PCT biyomarkörleri arasında bir korelasyon olmadđđına işaret etmektedir. Bu durum yine, çalışmada kullanılan klinik araştırma grubunun örnekleme sayısının düşük olması ile ilişkili olabilir. Çalışmada ne CRP ne de PCT’nin serum/plazma konsantrasyonlarının presepsin plazma konsantrasyonu artışı ile korele olmadđđı

görülmektedir. Kliniğimizin rutin FN yaklaşım protokolünün, antibiyotik tedavi rejimi başlanmadan, sepsis veya bakteriyemi açısından ön tanı olarak CRP çalışılmasını içermemesi de, hem bu çalışma ile hem de literatürle paralel bir şekilde örtüşmektedir.

FN yaklaşımında sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu antibiyotik rejimi, günümüzde büyük bir problem olarak karşımıza çıkan antibiyotik direnci oluşumunu tetiklediği gibi, hastalarda yarattığı yan etkiler ile sistemik zararlara yol açmaktadır. Bu durumun önlenmesi için alınabilecek en iyi önlem, hastanın FN epizotları sırasında risk durumunun ve belirlenebilir ise üreme odaklarının hızlıca belirlenmesi, ardından uygun tedavi rejiminin kullanılmasıdır. Hasta örneklerinde, mikrobiyolojik olarak etkenin sıklıkla üretilmediği ve bu durumun klinisyeni genellikle geniş spektrumlu bir antibiyotik rejimi uygulamaya mecbur bıraktığı bilinmektedir. Bu durumu engellemek adına yaptığımız çalışmanın sonuçlarına dayanarak, presepsin plazma konsantrasyonundaki artışın, hemokültürdeki üremeyi doğruladığı gözlemlenmiştir. Böylece CRP ve PCT'ye karşı presepsinin üstünlüğü sözkonusudur. Çalışmada idrar kültüründeki üreme durumunda ise ne CRP, ne PCT ne de presepsin biyomarkörlerinin plazma /serum konsantrasyonlarında anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır.

FN ve SİRS gibi uygun antibiyotik tedavisi verilmediği hallerde sepsise ilerleyip, hayatı tehdit edebilecek hastalıklarda kültür halen altın standart tanı yöntemidir. Ancak kültür sonuçlarının 5-7 günde elde edilmesi, uygun antibiyotik seçimini sadece klinik tecrübeye bırakmaktadır ve bu nedenle gerek hekim gerek hasta için büyük risk oluşturmaktadır (64). Bu nedenle prediktif rolü olan biyomarkörler ile ilgili araştırmalar artmakta, her geçen gün yeni bir biyomarkör kullanıma girmektedir. Klinikte ise biyomarkörlerin rolü gitgide anlaşılmakta ve önem kazanmaktadır. Presepsinin tanısal prediktif değerinin araştırıldığı çalışmalar, klinikte sıklıkla kullanılan CRP ve PCT ile yapılan çalışmalara kıyasla yok denecek kadar az olmasına rağmen, yapılan çalışmaların prospektif ve kohort özellikleri, çalışmaların vardığı anlamlı sonuçların netliği göz önünde bulundurulduğunda, presepsinin önümüzdeki yıllarda kliniklerde yaygınlaşarak kullanılacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda, hem hemokültür hem de idrar kültüründeki üreme

açısından biyomarkörlerin prediktif kuvvetleri araştırılmış, hemokültürdeki üremeyi tahmin etme kuvveti en yüksek bulunan biyomarkör presepsin olarak belirlenmiştir. Diğer biyomarkörler hemokültürdeki üremeyi tahmin etme açısından anlamlı kuvvete sahip bulunmamışlardır. İdrar kültüründeki üreme için ise, ne CRP ne PCT ne de presepsin üremeyi tahminde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermemiştir. Yalnızca CRP, idrar kültüründeki üremeyi tahmin açısından anlamlı değere en yakın sonucu gösteren biyomarkör olmuştur.

MNS 500-1000 arası olan ateşli hastalarda, verilen kemoterapi rejimi ve diğer risk kriterleri göz önüne alınarak, düşük risk kabul edilen olgular, oral antibiyotik tedavisi ile izlenebilmektedir. Ancak bu hastalar düşük risk kabul edilseler bile, klinik gidişi tahmin etmek çoğu zaman mümkün olmamaktadır, hastaların klinik durumları değişerek ağır nötropeni gelişebilmekte ve enfeksiyöz hastalık ilerleyebilmektedir. Gelecek çalışmalarda presepsinin, bu orta şiddetteki nötropenik olgularda da çalışılması; oral antibiyoterapi ile izlenen grupta ilerleyici nötropeniye erken tanıma yararlı olabilir ve tedavide gecikmeyi önleyebilir.

Çalışmamızın güçlü yanları prospektif çalışma dizaynı, homojen hasta grubu ve üç farklı biyomarkörün karşılaştırılması olarak sayılabilir. Güçlü yanları olduğu kadar bir takım limitasyonlar da söz konusudur, bunlar arasında çalışılan hasta sayısı en önemli limitasyonu oluşturmaktadır. Daha kalabalık hasta popülasyonları ile çalışmanın tekrarlanması önerilmektedir.

Sonuç olarak, CRP, PCT ve presepsinin odağı bilinen (MOTE) ve bilinmeyen (NBA) pediatrik onkolojik FN olgularında bakteriyemi veya septisemi açısından ayırıcı özellik göstermediği ve özellikle bakteriyeminin ön tanısında yetersiz kaldıkları, presepsinin hemokültürde üreme açısından değerlendirildiğinde, prediktif rolünün olabileceği fakat diğer biyomarkörlerin böyle bir özellik göstermedikleri, idrar kültüründe hiçbir biyomarkörün prediktif rolünün olmadığı çalışmanın vardığı en önemli bulgulardır.

6.KAYNAKLAR

- 1- Akova M. Kanserli nütropenik ateşli hastaya yaklaşım. Hacettepe Tıp Dergisi 1995;26;31-36.
- 2- Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, Pillon M, Martire B, Ghilardi R, Ramenghi U, Renga D, Menna G, Barone A, Lanciotti M, Dufour C. Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(1):10-17.
- 3- Febril nütropeni çalışma gurubu. Febril nütropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *FLORA* 2004;9:5-28.
- 4- Yang DK, Hill HR. Neutrophil function disorders: Pathophysiology, prevention and therapy. *Pediatrics* 1991; 119:343-353.
- 5- Howard HT, Watts GR. Advances in pathophysiology, diagnosis and treatment of neutrophil defects. *Pediatrics* 1992; 4:991.
- 6- Kılıçbay F, Kılıç SŞ. Siklik nütropeni ve konjenital nütropeni (Kostmann hastalığı). *Güncel Pediatri* 2004; 2:64-68.
- 7- Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol* 2013; 50:198-206.
- 8- Bernini CJ. Diagnosis and management of chronic neutropenia during childhood. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43:773-791.

- 9- Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:22 Review.
- 10- Dinauer MC, Newburger PE. Quantitative granulocyte and mononuclear phagocyte disorders. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Orkin S H, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE eds, 7th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009, pp:1137-1152.
- 11- Boxer LA, Newburger PE. A molecular classification of congenital neutropenia syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 46:609-614.
- 12- Devecioğlu Ö, Gümüő S. Çocukluk çağında nötropeniye yaklaşım. *Çocuk Dergisi* 2012; 12:53-59.
- 13- Bonilla MA. Disorders of white blood cells. In *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, Lanzkowsky ed, 5th edition, Amsterdam, Elsevier 2011, pp:272-320.
- 14- American Society of Clinical Oncology: Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14:1957-1960.
- 15- Schimpff S. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 80: 13-20.
- 16- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-340.
- 17- Çelebi S. Çocuklarda febril nötropeni. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 29:35-41.

- 18- Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14:43-53.
- 19- Giamarellos H. Infection in the febrile neutropenia. In Cunha B A (ed): *Infectious Diseases in Critical Care Medicine*. New York, Marcel Dekker 1998 p:563.
- 20- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-751.
- 21- Clinical Practical Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer related infections. National Comprehensive Cancer Network 2003;1:308-331.
- 22- Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135:715-719.
- 23- te Poele EM, Tissing WJ, Kamps WA, de Bont ES. Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: What did we learn? *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 75:45-55.
- 24- Petrilli AS, Melaragno R, Barros KV, Silva AA, Kusano E, Ribeiro RC, Bianchi A. Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:916-921.
- 25- Oude Nijhuis C, Kamps WA, Daenen SM, Gietema JA, van der Graaf WT, Groen HJ, Vellenga E, Ten Vergert EM, Vermeulen KM, de Vries-Hospers HG, de Bont ES. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23:7437-7444.
- 26- Ariffin H, Ai CL, Lee CL, Abdullah WA. Cefepime monotherapy for treatment of febrile neutropenia in children. *J Paediatr Child Health* 2006; 42:781-784.

- 27- Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatr* 2005; 5:10.
- 28- Cordonnier C, Engelhard D, Ljungman P, Dekker A, Donnelly JP, Einsele H, Holler E, Link H, Locasciulli A, Martino R, Offner F, Reusser P, Rovira M, Ullman A, Ward K. On behalf of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. Definitions of infectious diseases and complications after stem cell transplant, 2001.
- 29- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-573.
- 30- Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association For Supportive care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21:1487-1495.
- 31- Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, Mahlberg R, Maschmeyer G, Nowrouzian MR, Ostermann H, Ruhnke M, Sezer O, Schiel X, Wilhelm M, Auner HW. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) Study Group. *Interventional therapy of unexplained fever. Ann Hematol* 2003; 82:105-117.
- 32- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40:240-245.
- 33- Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risk of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39:32-37.

- 34- Santolaya ME, Alvarez A , Becker A, Cofre J, Enriquez N, O’Ryan M, Paya E, Pillorget J, Salgado C, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M. Prospective multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19:3415-3421.
- 35- Santolaya ME, Alvarez A, Aviles CL, Becker A, Cofre J, Enriquez N, O’Ryan M, Paya E, Salgado C, Silva P, Tordecilla J, Varas M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 35:678-683.
- 36- Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77:791-798.
- 37- Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004; 39:544-548.
- 38- Introduction to microbiology. Part I: The role of the microbiology laboratory in the diagnosis of infectious diseases: Guidelines to practice and management. In: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th ed. USA: JB Lippincott Company, 1997:69-121.
- 39- Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, Laplanche A, Brun-Buisson C, Tancrede C. Diagnosis of catheter-related bacteremia: A prospective comparison of the time positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071-1077.

- 40- Blot F, Nitenberg G, Brun-Buisson C. New tools in diagnosing catheter-related infections. *Support Care Cancer* 2000; 8:287-292.
- 41- Bjercknes R, Brusearud Q, Solberg CO. Hematologic malignancy: In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infections in immunocompromised hosts*. London. Mosby Harcourt Publishers, 1999; 4:5.1-5.19.
- 42- Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildemberger P, Thelen M. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and stem cell transplant recipients: Use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:796-805.
- 43- Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Mildemberger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients. Use of thin section CT. *Am J Roentgenol* 1997; 169:1347-1353.
- 44- Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30:696-709.
- 45- Kumbasar ÖÖ, Akçay Ş, Akova M, Azap A, Çelikbaş A, Tabak L, Yüce A, Zeytinoğlu A. Bağışıklığı baskılanmış erişkinlerde gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Derneği* 2009; 10:3-7.
- 46- Verwey PE, Denning DW. Diagnostic and therapeutic strategies for invasive aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 1997; 18:203-215.
- 47- Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1984; 76:1027-1034.

- 48- Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H. New spectrum of fungal infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1989; 11:369-378.
- 49- Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis: Disseminated versus single organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17:103-109.
- 50- Jantunen E, Pilonen 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* 2000; 25:867-871.
- 51- Maertens J, Verhaegen J, Demuynck H, Brock P, Verhoef G, Vandenberghe P, Van Eldere J, Velbist L, Boogaerts M. Autopsy- controlled prospective evaluation of serial screening of circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for haematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3223-3228.
- 52- Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, 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* 2001; 97:1604-10.
- 53- Digby J, Kalbfleisch J, Glenn A, Larsen A, Browder W, Williams D. Serum glucan levels are not specific for presence of fungal infections in intensive care unit patients. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2003;10:882-5.
- 54- Obayashi T, Yoshida M, Mori T, Goto H, Yasuoka A, Iwasaki H, Teshima H, Kohno S, Horiuchi A, Ito A, Yamaguchi H. Plasma(1,3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995; 345:17-20.

- 55- International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults; results from four EORTC studies. *Br J Haematol* 1997; 99:580-588.
- 56- Miedema KG, de Bont ES, Elferink RF, Van Vliet MH, Nijhuis CA, Kamps WA, Tissing WJ. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Support Care cancer* 2011; 19:1593-1600.
- 57- Urbonas V, Eidukaite A, Tamuliene I. Increased interleukin-10 levels correlate with bacteremia and sepsis in febrile neutropenia pediatric oncology patient. *Cytokine* 2012; 57:313-315.
- 58- Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, Oates JA, Peck CC, Schooley RT, Spilker BA, Woodcock J, Zeger SL. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:89-95.
- 59- DeGruttola VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, Gail MH, Prentice R, Wittes J, Zeger SL. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. Summary of a National Institutes of Health Workshop. *Control Clin Trials* 2001; 22:485-502.
- 60- Dupuy AM, Philippart F, Pean Y, Lasocki S, Charles PE, Chalumeau M, Claessens YE, Quenot JP, Guen CG, Ruiz S, Luyt CE, Roche N, Stahl JP, Bedos JP, Pugin J, Gauzit R, Misset B, Brun-Buisson C, Maurice Rapin Institute Biomarkers Group. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I. Currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care* 2013; 3:22.

- 61- Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock* 2013; 40:358-365.
- 62- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010; 14:15.
- 63- Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin-a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 25:329-334.
- 64- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Eng J Med* 2001; 19:1368-1377.
- 65- Bozza FA, Bozza PT, Castro Faria Neto HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 217-221.
- 66- Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *BioMed Research Int.* 2014; 2014:547818. doi: 10.1155/2014/547818.
- 67- Kılıçturgay K. Enflamasyonda akut faz cevabı. *İmmunoloji* 2000. s.300-319.
- 68- Mackowiak PA. Temperature regulation and the pathogenesis in fever. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 6th ed. Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 2005. pg. 703-715.
- 69- Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:735-747.
- 70- Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*

2012; 102:25-36.

- 71- Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2325-2329.
- 72- Limper M, de Kruif D, Duits AJ, Brandjes DP, Van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect* 2010; 60:409-416.
- 73- Billeter A, Turina M, Seifert B, Mica L, Stocker R, Keel M. Early serum procalcitonin, interleukin-6 and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World J Surg* 2009; 33:558-566.
- 74- Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011; 9:107.
- 75- Vincent J, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2013; 11:265-275.
- 76- Manian FA. Use of procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: proceed with caution. *Clin Infect Dis* 2012; 54:578-579.
- 77- Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, Takahashi T, Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:937-939.
- 78- Mussap M, Puxeddu E, Burrai P, Noto A, Cibecchini F, Testa M, Puddu M, Ottonello G, Dessi A, Irnesi R, Gassa ED, Fanni C, Fanos V. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25: 51-53.

- 79-Okamura Y, Yokoi H: Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta* 2011;412: 2157-2161.
- 80-Cakir Madenci O, Yakupoglu S, Benzonana N, Yücel N, Akbaba D, Orçun Kaptanağası A. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns* 2014; 40:664-669.
- 81-Pizzo PA, Rubin M. Infectious complications in children with haematologic disorders. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Oski Pediatric Haematology*. 4th edition. WB Saunders Company, Philadelphia. 1994; 1730-1749.
- 82-Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: Emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29:490-494.
- 83-Bodey GP. Dermatologic manifestations of infections in neutropenic patients. *Med Clin North Am* 1994; 8: 665-675.
- 84- Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, Solary E, Piard F, Petrella T, Bonnin A, Couillault F, Dumas M, Guy H. Improved management of invasive aspergilosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139-147.
- 85-Oppenheim BA. The changing pattern of infections in neutropenic patients. *N Antimicrob Chemother* 1998; 41:7-12.
- 86-Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 1986; 57:603-609.
- 87-Stoupis A, Zinner SH. Approach to fever in the neutropenic host. In: Noskin GA

(ed): Management of Infectious Complications Cancer Patients. Boston, Kluwer Academic Publishers; 1998:77.

88- Davies JM. A survey of the use of teicoplanin in patients with haematological malignancies and solid tumors. *Infection* 1998; 44:389-395.

89- Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Eng J Med* 1993; 328:1323-1332.

90- Swertloff JN, Filler SG, Edwards JE. Severe candidal infections in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17:457-67.

91- Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, Ruiz MA, Silla L, Tanaka PY, Simoes BP, Trabasso P, Seber A, Lotfi CJ, Zanichelli MA, Araujo VR, Godoy C, Maiolino A, Urakawa P, Cunha CA, de Souza CA, Pasquini R, Nucci M. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug resistant Gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transpl* 2007; 39:775-781.

92- Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39:825-831.

93- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:56-93.

94- Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, Engelhard D, Marchetti O, Akan H, Skoutelis A, Korten V, Vandercam M, Gaya H, Padmos A, Klastersky J, Zinner S, Glauser MP, Calandra T, Viscoli C. International

Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research Treatment of Cancer. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever inpatients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin. Infect. Dis.* 2003;37:382-389.

95- Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:843-849.

96- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, 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.* 1999; 340:764-771.

97- Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:81-86.

98- Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, Moroni C, Garaventa A, Rossi MR, Fanci R, Menichetti F, Caselli D, Giacchino M, Congiu M. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: A pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996; 32:814-820.

99- Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empirical antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108:282-289.

100. Walsh TJ, Sable C, De Pauw B, Donowitz G, Maertens J, Baden L, Tepler H. A randomized, double-blind, multicenter trial of caspofungin (CAS) vs. liposomal

amphotericin B (LAMB) for empirical antifungal therapy (EAFRx) of persistently febrile neutropenic (PFN) patients (Pt). In: Programme and abstracts of the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (abstract No. M-1761); 14-17 September 2003, Chicago, Illinois, p.477.

101. Ellis ME, Clink H, Ernst P. Controlled study of fluconazole in the prevention of fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies and bone marrow transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:3-11.
102. Slavin MA, Osborne B, Adams R. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation - a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; 171:1545-1552.
103. Marr KA, Seidel K, Slavin MA. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic bone marrow transplant recipients: Long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055-2061.
104. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C, Matsuyama T, Takezako N, Miwa A, Kern W, Kami M, Akiyama H, Hirai H, Togawa A. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89:1611-1625.
105. Gabay M, Tanzi M. Guidelines for the management of febrile neutropenia. *Clin Oncol* 2010;1:115-122.
106. Marti MF, Cullen MH, Rolia F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology* 2009;20:166-169.
107. Urbonas V, Eidukaite A, Tamuliene I. Increased interleukin-10 levels correlate with

bacteremia and sepsis in febrile neutropenia pediatric oncology patient. *Cytokine* 2012;57:313-5.

108.Philips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med* 2012;10:6.

109.Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *The J Matern-Fetal Neonat Med* 2011;24(S2):12-4.

110.Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brrunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection* 2008;36:396-407.

111.Hatzistilianou M, Rekliti A, Athanassiadou F, Catriu D. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia. *Inflamm Res* 2010;59:339-47.

112.Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother* 2011;17:764-9.

113.Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta*. 2011 Nov 20;412(23-24):2157-61.

114.Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, Nishida T, Irie Y, Miura M, Iguchi H, Fukui Y, Tanaka K, Nojima T, Okamura Y. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect*

Chemother. 2012 Dec;18(6):891-7.

115. Novelli G, Morabito V, Ferretti G, Pugliese F, Ruberto F, Venuta F, Poli L, Rossi M, Berloco PB. Pathfast presepsin assay for early diagnosis of bacterial infections in surgical patients: preliminary study. *Transplant Proc.* 2013 Sep;45(7):2750-3.
116. Cakır Madenci Ö, Yakupoğlu S, Benzonana N, Yücel N, Akbaba D, Orçun Kaptanağası A. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns.* 2014 Jun;40(4):664-9.
117. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care.* 2013 Oct 20;17(5):R244.
118. Palmiere C, Mussap M, Bardy D, Cibecchini F, Mangin P. Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities.
119. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, Nishida T, Irie Y, Miura M, Iguchi H, Fukui Y, Tanaka K, Nojima T, Okamura Y. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2014 Jan;20(1):30-4.
120. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, Borderie D, Claessens YE. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clin Chim Acta.* 2014 Jan 1;427:34-6.
121. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, Fumagalli R, Mauri T, Isgrò S, Fanizza C, Romero M, Tognoni G, Latini R, Gattinoni L; ALBIOS Study Investigators. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care.* 2014 Jan 7;18(1):R6.

122. Ishikura H, Nishida T, Murai A, Nakamura Y, Irie Y, Tanaka J, Umemura T. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit Care*. 2014 Jan 20;18(1):R19.
123. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH; Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group SACiUCI. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care*. 2011 Jul 15;15(4):R169.
124. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2003 Jun;31(6):1737-41.
125. Parnaby RM, Eaton SE, Shafi MS, Bell D. The value of serum C-reactive protein levels as a marker of sepsis in intensive care unit patients. *C. Int. Care*. 1994;5(3):106-13.

EK 1. ETİK KURUL ONAYI



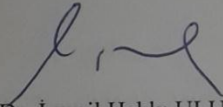
SAYI:B.30.2.ACÜ.0.00.00.050-06/03
KONU: ATADEK 2014-619

24 Nisan 2014

Sayın Dr. Şebnem KUTER YILANCIOĞLU,

ATADEK 2014-619 kodlu, “Pediatrik yaş grubundaki febril nötropenik hastalarda presepsin düzeylerinin CRP ve prokalsitonin düzeyleri, hemokültür sonuçları ile korelasyonu, prognostik faktör olarak kullanılabilirliğinin irdelenmesi” başlıklı araştırmanız Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulunun 15 Nisan 2014 tarihli 96. Toplantısında incelenmiş; etik açıdan uygun görülmüştür.

ATADEK 2014-619 sayılı karar ektedir.


Prof. Dr. İsmail Hakkı ULUS
Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu
Başkan



ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

Pediyatrik yaş grubundaki febril nötropenik hastalarda presepsin düzeylerinin CRP ve prokalsitonin düzeyleri, hemokültür sonuçları ile korelasyonu, prognostik faktör olarak kullanılabilirliğinin irdelenmesi

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Prof. Dr. Cengiz Canpolat – Acıbadem Üniversitesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Şebnem Kuter Yılancıoğlu – Asistan Doktor – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Prof. Dr. İbrahim Ünsal- Acıbadem Labmed Tel:

Doç. Dr. Betül Çakır – Bezmî Alem Üniversitesi – Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Karar:

Kabul (Etik olarak uygun) () Revizyon () * Etik olarak uygun değil () **

Toplantı Tarihi: 15/04/2014

Karar Numarası: 2014-619

Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad	İmza	Karara	
		Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus (Başkan)		(X)	()
Prof. Dr. Güldal Süyen (Başkan Yrd)		(X)	()
Prof. Dr. Nadi Bakırcı		()	()
Prof. Dr. Yasemin Alanay		()	()
Prof. Dr. Murat Saruç		()	()
Prof. Dr. Fevzi Toraman		(X)	()
Prof. Dr. Mert Ülgen		(X)	()
Doç. Dr. Ükke Karabacak		(X)	()
Yrd. Doç. Dr. Emre Dorman		()	()
Uzman Dr. Sertaç Uzel		(X)	()
Uzman Dr. Nalan Karadağ		(X)	()
Avukat Ferda Öztürk		()	()

*

**

EK 2 ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Şebnem	Soyadı	Kuter Yıllancıoğlu
Doğum Yeri	Kadıköy	Doğum Tarihi	30.11.1985
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	16130784932
E-mail	dr.sebnemkuter@gmail.com	Tel	05056636299

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Acıbadem Tıp Fakültesi - Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD	2014
Yüksek Lisans		
Lisans	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi – Türkçe Tıp	2010
Lise	Özel Doğuş Fen Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; ÜDS: Üniversitelerarası Kurul Yabancı Dil Sınavı; IELTS:

International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	İyi

Sertifikalar/Kurslar

Program	
Pediatric Endocrinology- Growth and Puberty Course	2010
Electrocardiography Course	08.01.2011
Neonatal Resuscitation Program	09-11.12.2014