T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KEMOTERAPİYE BAĞLI FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA GRAM NEGATİF ENFEKSİYONLARIN ERKEN TEŞHİSİNDE LİPOPOLİSAKKARİT BİNDİNG PROTEİN SEVİYESİNİN BELİRLENMESİ

Dr. İSA ALTIN

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Mehmet Gündoğdu

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER……..... i

ONAY……..... ii

ÖZET……. iii

ABSTRACT…….. iv

1. GİRİŞ VE AMAÇ……. 1

2. GENEL BİLGİLER……..... 3

3. MATERYAL VE METOD……..... 18

4. BULGULAR……..... 22

5. TARTIŞMA……..... 29

6. SONUÇ VE ÖNERİLER……..... 37

7. KAYNAKLAR……..... 39

ONAY

“Kemoterapiye Bağlı Febril Nötropenik Hastalarda Gram Negatif Enfeksiyonların Erken Teşhisinde Lipopolisakkarit Binding Protein Seviyesinin Belirlenmesi’’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 13.03.2009 tarihli 3 sayılı oturumunun 49 no’lu kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 28.04.2009 tarihli 3 sayılı oturumunun 27 sayılı kararı ile başvuru sonrasında Prof Dr. Mehmet Gündoğdu denetiminde Araştırma Görevlisi Dr İsa ALTIN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

ÖZET

KEMOTERAPİYE BAĞLI FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA GRAM NEGATİF ENFEKSİYONLARIN ERKEN TEŞHİSİNDE LİPOPOLİSAKKARİT BİNDİNG PROTEİN SEVİYESİNİN BELİRLENMESİ

Kanser hastalarında kemoterapi sonrası nötropeni bakteriyel enfeksiyonlar için çok riskli bir durumdur.Özellikle gram-negatif enfeksiyonlar yüksek mortalite ve morbitide ile yakından ilişkilidir. Febril nötropenik hastalarda gram-negatif enfeksiyonların erken teşhisi ve tedavisi sağkalım açısından çok yarar sağlamaktadır.

Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalına bağlı Hematoji ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalları kliniklerinde Mayıs 2009 – Mayıs 2010 tarihleri arasında izlenen ve tedavi gören yetişkin kanser hastalarından kemoterapiyi takiben febril nötropenik atak gelişen 60 febril nötropeni hastası çalışmaya alındı. Çalışmada febril nötropeninin kemoterapiye bağlı olması ve hastaların başlangıçta antibiyotik tedavisi almaması şartı arandı. Hastalar dört gruba ayrıldı. Bu gruplar: gram pozitif enfeksiyona sahip olan hastalar, gram negatif infeksiyona sahip olan hastalar, sepsisi olan hastalar ve nötropenik nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalar grublarıydı.

Çalışmada lipopolisakkarit binding protein (LBP), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen seviyelerine bakıldı. Hastalardan başta kan kültürü olmak üzere diğer kültürler de alındı.

Febril nötropeni başlangıcında gram-negatif grupta ölçülen LBP düzeyi diğer tüm gruplardaki hastaların LBP düzeyine göre daha yüksekti. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı. Dolayısıyla gram-negatif enfeksiyonlarda, hastalarda ölçülen akut faz reaktanları birbirleri ile karşılaşılaştırıldığında LBP düzeylerindeki artışın diğer akut faz reaktanlarına göre daha anlamlı olabileceği kanısına varıldı.

Sonuç olarak LBP düzeyindeki artış febril nötropenik hastalarda gram-negatif bakteri enfeksiyonunun erken tanısında belirtec olarak kullanılabilir. Bu yüzden febril nötropenik hastalarda diğer akut faz reaktanları yanında LBP düzeylerinin de tayin edilmesi uygun bir seçenek olabilir. Ancak bütün bunlara rağmen bu konuda kesin sonuçlara ulaşmak için daha fazla hasta sayısına ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, Lipopolisakkarit Binding Protein

ABSTRACT

DETERMINATION EFFECTS OF THE LIPOPOLYSACCARIDE BINDING PROTEIN LEVEL ON EARLY DIAGNOSIS OF GRAM NEGATIVE INFECTIONS IN CHEMOTHERAPY RELATED FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS

Neutropenia after chemotherapy in cancer patients has high risk for bacterial infections. Especially Gram-negative infections closely related with high mortality and morbidity. Early detection and treatment of Gram-negative infections in febrile neutropenic patients will provide a benefit in terms of survival.

Sixty adult cancer patients who developed febrile neutropenia episode after chemotherapy enrolled in the study. They monitored and treated in Atatürk University Medical faculty Departments of Medical Oncology and Hematology between May 2009 and May 2010. Inclusion criteria were determined as presence of febrile neutropenia after chemotherapy and not to receive antimicrobial treatment initially. The patients were divided into four groups. These groups are: patients with gram-positive infections, patients with gram-negative infection, patients with sepsis and neutropenic patients with fever of unknown origin.

Lipopolysaccharide binding protein (LBP), C-reactive protein (CRP) and fibrinogen levels were measured. Particularly blood cultures of patients, together with all of other cultures were taken.

The LBP level of patients with gram-negative group at the beginning of febrile neutropenia, was found statistically significantly higher than all other groups. Therefore, in comparison of acute phase reactants in gram-negative infections, increase of LBP level makes more sense than the other acute phase reactants.

As a result, rise of LBP-level in febrile neutropenic patients may be used as a marker of early diagnosis in terms of gram-negative bacterial infection. Therefore, alongside other acute phase reactants determination of levels of LBP may be an appropriate option. Despite all this, to reach definitive conclusions about this topic multi-centered studies with more number patients are needed.

Key Words: Febrile Neutropenia, Lipopolysaccaride Bindig Protein

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Enfeksiyon; herhangi bir nedenle immün sistemi baskılanmış özellikle kanserli, altta yatan hematolojik malignitesi olan ve kemoterapi uygulanan hastalarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Günümüzde pek çok malignitesi bulunan hastalara uygun tedavi yöntemleri uygulanarak yaşam sürelerini uzatmak hatta bunların bir kısmında altta yatan hastalığın tam iyileşmesini sağlamak olanaklı hale gelmiştir. Ancak bu başarılı tedavi esnasında hastalara agresif ve invazif birçok işlem yapılmaktadır. Bu işlemler sonucunda hastaların konak savunma dirençlerinde zayıflama gelişebilmektedir. Bunun sonucu olarak da hastalar pek çok fırsatçı enfeksiyonlarla karşı karşıya gelebilmektedirler. Bu nedenle kanseri başarıyla tedavi edilen pek çok hasta çeşitli türlerde fırsatçı enfeksiyonlara yenik düşüp yaşamını yitirmektedir (1).

Genel olarak sitotoksik kemoterapotik ajanlar değişmez olarak kemik iliği fonksiyonunu etkilerler. Kan elamanlarının yaşam süreleri polimorfonükleer hücreler 6-8 saat, trombositler 5-7 gün, eritrositler 120 gündür. Genelde verilen sitotoksik ajanlara karşı polimorfonükleer hücreler, trombositler, eritrositler sırayla en çok ve en az duyarlılığa sahiptirler. Antrasiklinler, antifolatlar ve antimetabolitlerin konvansiyonel kullanımından sonra maksimum nötropenik etkileri 6-14 gün sonra ortaya çıkar. Nitrozürea, prokarbazinler daha geç kemik iliği toksisitesi gösterebilirler. Etkileri altı hafta sonra ortaya çıkar (1).

Nötropeni; mutlak nötrofil sayısı500/mm³ altında olan veya nötrofil sayısı 500-1000/mm³ arasında olup, ancak 48 saat içinde nötrofil sayısı 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik olarak kabul edilir. Nötropenik hastalarda bir kez koltuk altı bakılan ateşin 38.3 C°'den yüksek olması veya bir saatlik ateş takibiyle ateşin 38 C°-38.2 C° arasında olduğu hastalar febril nötropenik olarak kabul edilir(2).

Nötropenik hastalarda en sık enfeksiyon etkenlerini gram-pozitif koklar, gram-negatif basiller, gram pozitif basiller ve funguslar oluşturur. Nötropenik ateşli hastalarda bu enfeksiyon etkenlerinin erken belirlenmesi prognoz açısından önemlidir. Bu patojenlerin tayini için uygun kültürlerin alınması, serolojik testlerle patojenlerin tespiti ve doğrudan saptama gibi çeşitli laboratuar yöntemler kullanılmaktadır.

Bakteriyel enfeksiyonların tanınması, özellikle de gram-negatif bakteriyeminin saptanması oldukça zordur (3). Belirli bazı mikrobiyal moleküller mikroorganizmanın

invazyon işareti olarak kabul edilir. Lipopolisakkarit (LPS) en güçlü ve en iyi araştırılmış gram-negatif bakteriyel sinyal molekülü olup, insan plazmasında bulunan lipopolisakkarit binding protein (LBP) ile bağlanarak monosit, makrofaj ve nötrofil yüzeyindeki CD14 reseptörüne yapışır. LPS-LPB-CD14 kompleksi toll like reseptör 2 ve toll like reseptör 4 ile etkileşime girer. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), interlökin (IL)-1 gibi önemli inflamatuar sitokinlerin üretimi için esas anahtar olan transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kappa B (NF-kB)'nin nükleer translokasyonuna yol açan hücresel aktivasyonunu, bir seri sinyal taşıyıcı moleküllerin aracılığıyla başlatır. Bu sitokinlerin endokrin, parakrin ve otokrin etkileri vardır. Böylece bu sitokinler konak cevabını güçlendirir (4).

Bu çalışmada ki amacımız kemoterapiye bağlı nötropeniye girmiş olan hastalarda gram-negatif bakterilerin oluşturduğu bakteriyemi ve sepsisin erken olarak belirlenmesinde, LBP düzeyinin anlamını ve bu düzeyle enfeksiyonun şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu çalışmada hastalar enfeksiyon etkenleri açısından değerlendirildi. Hastalardan kan kültürü, C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve LBP serum seviyeleri çalışıldı. Enfeksiyonu olan hastalarda bulunan LBP değerleri ile diğer akut faz reaktan değerleri arasında bir paralellik olup olmadığı ayrıca gram-negatif bakteri enfeksiyonu varlığını tahmin etmede LBP değerinin önemi araştırıldı. Çalışmanın sonunda enfeksiyonlara bağlı nötropenik ateşli hastalarda kültürde üreyebilen mikroorganizmaların hangi tip mikroorganizmalar olabileceği belirlendi.

2 .GENEL BİLGİLER

2.1.Febril Nötropeni

Febril nötropeni (FN), nötropeniye ateşin eşlik etmesidir. Febril nötropeni kanser tedavisinde en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir. Erişkinlerde solid tümörlerde ve hematolojik malignitelerde hem primer hastalığa hem de sağaltımda yer alan yoğun kemoterapi protokollerine bağlı ciddi kemik iliği baskılanması sonucu ağır nötropeniler oluşmaktadır (5). Özellikle son yıllardaki yoğun kemoterapi ve megaterapilerin kullanılması ciddi nötropenik ateş ataklarının gelişmesine zemin hazırlar. Enfeksiyonun sıklığı ve enfeksiyonun şiddeti, febril nötropenik hastalarda nötropeninin derecesi ve nötropenik atağın süresi ile yakından ilişkilidir. Mutlak nötrofil sayısı (MNS) 100/mm³'den küçük ise bu risk anlamlı olarak artar (6).

Febril nötropeni ile ilgili olarak günümüzde çeşitli kılavuzlar vardır. Konuyla ilgili olarak üç uluslararası bir de ulusal kılavuz bulunmaktadır. MNS 500/mm^3'den az veya MNS 500-1000/mm^3 arasında olup 24-48 saat içinde MNS'nin 500/mm^3'ün altına düşmesi beklenmekte ise hastalar nötropenik kabul edilir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) febril nötropeniyi, MNS 500/mm^3 az olan veya MNS 500–1000/ mm^3 arasında olup, ancak 24–48 saat içinde MNS' nin 500/ mm^3 'ün altına düşmesi beklenen hastalarda, ateşin aksiller yoldan bir kez ≥ 38.3 $^{\circ}$C veya en az bir saat süreyle ateşi 38^{0}C-38.2 $^{\circ}$C olması olarak tanımlamaktadır (7,8).

Türk febril nötropeni derneği 2004 yılında yayımladığı kılavuzda ateşin oral veya aksiller tek sefer 38.3 ^{0}C ve üstü veya bir saat süreyle 38.0-38.2 ^{0}C arası ateş ölçümü ve MNS<500/mm^3 olan veya MNS 500–1000/mm^3 arasında olup, ancak 48 saat içinde MNS' nın 500/$mm^{3'}$ün altına düşmesi beklenen hastalar olarak tanımlamıştır (2). Türk Erişkin Febril Nötropeni Kılavuzu IDSA kılavuzuna çok benzemektedir fakat Türk Erişkin Febril Nötropeni Kılavuzu'nda ek olarak, hastaneye başvurduğunda genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek lökosit sayısı olan hastalar da antibiyotik tedavisi açısından nötropenik olarak kabul edilir ifadesi yer almaktadır (2).

Japonların yayımladıkları febril nötropeni kılavuzu da Amerikalıların yayınladıkları kılavuza benzemektedir. Fakat burada geçerli olan vücut sıcaklığı diğer kılavuzlardan 0.5 ^{0}C daha düşük olup, tek ölçümde 37.5 ^{0}C olarak belirtilmiştir. Nötropeni tanımı ise diğer kılavuzlarla aynıdır (9).

Kan tranfüzyonlarında yan etki olarak febril reaksiyonlar görülebilir. Alman Hematoloji-Onkoloji Derneği'nin yayımlamış olduğu kılavuz diğer kılavuzlarla farklılık göstermemekle birlikte kan ürünü transfüzyonu yapılan hastaların %5'inde aynı anda enfeksiyon da olabilir denmektedir. Bu yüzden Alman Hematoloji-Onkoloji Derneği transfüzyon yapılan hastaların ateşi çıkması durumunda enfeksiyon açısından da dikkatli olmak gerekir tavsiyesinde bulunmuştur (10).

2.1.1 Nötropenik Hastaların Klinik Özellikleri

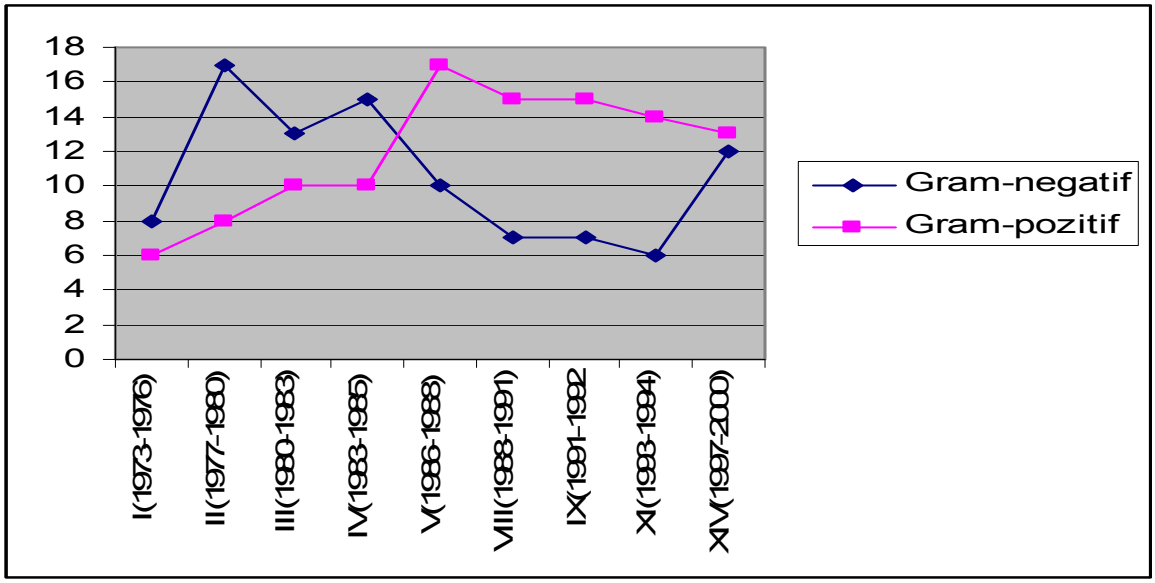
Nötropeninin derinliği ve süresi enfeksiyon riski yönünden önemlidir. Nötropenik ateşli hastaların yaklaşık %50' sinde enfeksiyon varlığı klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanamayabilir. MNS <100/ mm^3 olan hastaların % 20' sinde bakteriyemi saptanır. Nötropeni bir haftadan kısa süreli olduğunda %30 oranında enfeksiyon gelişirken, bir haftadan uzun süren nötropenilerin hemen hemen tamamında enfeksiyon gelişmektedir. Nötrofil sayısı 100/mm^3'ün altında olan enfeksiyonlu olgularda mortalite oranı %47 iken nötrofil sayısı 1000/mm^3 üzerinde olan olgularda ise mortalite oranı %14 olarak bildirilmektedir (11). Nötropenik hastalarda enfeksiyon ölümün başlıca sebebidir ve enfeksiyon oluşumunda birçok etken rol oynamaktadır(12).

Febril nötropenide enfeksiyon etkenini belirlemek oldukça zordur. Akova ve arkadaşlarının 218 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, klinik ve mikrobiyolojik olarak %56 oranında etken saptanabilmişken, Yaylacı ve arkadaşlarının 25 hastada yapmış olduğu çalışmada %52 oranında , Çetin ve arkadaşlarının 100 lösemik hastada yapmış olduğu çalışmada ise %55 oranında etken saptanabilmiştir (13).

Genel olarak, bağışıklık sisteminin belirli alt birimlerinin belli bazı mikroorganizmaların etkisizleştirilmesinden sorumlu olduğu söylenilebilir. Nötrofiller, organizmanın daha önce karşılaşmış olma durumundan bağımsız olarak, steril bölgeye giren mikroorganizmaların tanınıp fagosite edilmesi ve sonra da öldürülmesinden sorumludur (12).

Bodey ve arkadaşları kemoterapi uygulanan hastalarda yapmış oldukları çalışmada, mutlak nötrofil sayısı 1500/mm^3'ün altına düştüğünde enfeksiyon riskinin belirgin olarak arttığını göstermişlerdir (14). Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkenlerinden bakteriler daha baskın olarak görülmektedir. Son 30 yıl içerisinde nötropenik hastalarda enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların epidemiyolojisinde bir takım değişiklikler izlenmiştir. Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) ve Uluslararası Antimikrobial Tedavi Grubu (IATG)'nun 1978-1994 yılları arasında yürüttüğü geniş

çalışmalarda bu epidemiyolojik değişim rapor edilmiştir (15,16). Bu süre içinde gerçekleştirilmiş dokuz çalışmada tespit edilen toplam 800 bakteriyemi olgusu incelendiğinde, yıllar içerisinde gram-negatif mikroorganizmaların oranı giderek azalırken, gram-pozitif bakterilerin oranının giderek arttığı tespit edilmiştir. Bu değişikliğin sebebinin, daha agresif kemoterapi uygulamalarının mukoza bariyerini bozması, uzun süre santral venöz katater kullanımı ve 1980 yıllarda yaygın olarak kullanılan kinolon profilaksisi olabileceği bildirilmiştir (17). Ancak 2000'li yıllara gelindiğinde gram-negatif bakterilerin artığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. EORTC-IATG'nin yapmış olduğu yeni çalışmanın sonucuna göre de gram-negatif bakterilerin oranı %6.5'den %12'ye çıkmıştır (16). Şekil 1'de EORT-IATG'nin çalışmalarına göre gram-negatif ve gram-pozitif bakteri dağılımı gösterilmiş ve gram-negatif bakterilerin tekrardan yükselişe geçtiği rapor edilmiştir. Nötropenik hastalarda görülen enfeksiyon etkenlerinden gram-negatif bakteriler halen çok önemli yer tutmaktadır (18).



Şekil 1: EORT-IATG'nin yıllar içinde yapmış olduğu çalışmalara göre hastalarda rastlanan gram-negatif ve gram pozitif bakterilerin dağılımı

Epidemiyolojide bu değişimin yanı sıra son yıllarda nötropenik hastalarda etken olan mikroorganizmaların çeşitliliğinde de bir artış söz konusudur. Daha önceden patojen olmadığı düşünülen Corynebacterium Spp, Clostridium Tertium gibi mikroorganizmalar bu gurup hastalarda ciddi enfeksiyona neden olmuşlardır(19).

Tablo 1,2,3'te nötropenik hastalarda sık olarak görülen enfeksiyon etkenleri gösterilmiştir.

Tablo 1: Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni bakteriler

Gram pozitif kok ve basiller	Gram negatik kok ve basiller	Anaerobik kok ve basiller

Stafilokok türleri S.aureus Koagülaz negatif stafilokoklar Streptokok türleri S. pneumonia S. piyojenes Viridan grup streptokoklar Enterokokus faekalis Corinebakteriyum spp Basillus spp. Listeria monositogenez Stomatokokus musilaginosus Laktobasillus rhammesus Leukonostok spp.	E. koli Klebsiella spp. Pseudomanas aeruginoza Enterabakter spp. Proteus spp. Salmonella spp. Haemofilus influenza Asinetobakter spp. Stenotrofomonas maltofilia Sitrobakter spp. Flavobakterium spp. Kromobakterium spp. Pseudomanas spp. Lejyonella spp. Neisseria spp. Moraksella spp. Eikenalla spp. Kingella spp. Gardneralla spp. Şigella spp. Ervinia spp. Hafnia spp. Flavimonas orizihabitan Aşromobakter silosiksidans Edwardsiella spp. Providensia spp Morganella spesies Yersinia enterokolitika Kapnositofaja spp. Alkaligenes ksilosoksidans Vibrio parahemotilikus Krisiobakterium meningosetikum Burkholderia sepasia Fusobakterium nukleatum Leptotrişia bukkalis Methilobakterium spp.	Bakteroide spp. Klostridium spp. Fusobakterium spp. Propionibakterium spp. Peptokokus spp. Veillonella spp. Peptostreptokokus spp.

Tablo 2: Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni virüsler

RNA virusları	DNA virüsları
İnfluenza	Herpes virus grubu
Parainfluenza	Herpes simpleks
Enteroviruslar	H.zoster
Kızamık	Sitomegalavirus
Hepatit A	Epstein Barr virus
Respiratuar sinsityal virus	Papovavirus
Hepatit B	

Tablo 3: Nötröpenik hastalarda enfeksiyon etkeni mantar ve parazitler

Mantarlar	Parazitler
Kandida spp.	Pneumositis karini
K.albikans,K.krusei	Toksoplazma gondi
K.tropikalis, K.glabrata	Strongiloides sterkoralis
K. parapsilosis	
Aspergillus spp.	
A.fumigatus , A. flavus	
Kriptokokus neoformans	
Histoplazma kapsulatum	
Alternaria	
Fusarium	
Pseudoalleşeria boydi	

2.1.2. Febril Nötropeninin Enfeksiyon Kategorilerine Göre Ayrımı ve Risk Faktörleri

Nötropeninin hem derinliği hem de süresi enfeksiyon oluşumu için en önemli risk faktörleridir. MNL sayısı 500/mm³'ün altında olan ve ateş gelişen hastalarda yaklaşık %60 oranında (%50-80) enfeksiyon gelişme riski vardır. Özellikle nötrofil sayı 100/mm³'ün altına düştüğünde ciddi enfeksiyon ve bakteriyemi görülme sıklığı daha da artmaktadır.

Nötropeninin derinliğinin yanı sıra devam süresi de enfeksiyon riski açısından önem taşımaktadır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir.Yedi günden kısa süren nötropenilerde bakteriyel enfeksiyonlar ön planda iken nötropeni süresi uzadıkça fungal enfeksiyonların ortaya çıkma ihtimali artmaktadır. Üç haftadan uzun süreli nötropenik hastalarda dökümente edilmiş bir bakteriyel veya fungal enfeksiyon gelişme riski %100'e yaklaşır (20,21). Enfeksiyon riski yalnızca nötropeni

derinliği ve süresine değil aynı zamanda diğer faktörlere de bağlıdır. Bir çok antineoplastik ajan fagositik fonksiyonları bozar, direkt sitotoksik etki ile hücresel ve hümoral immuniteyi baskılar, fiziksel defans bariyerlerini bozar.

Uzun süre vücutta kalan kataterler, antimikrobiyal tedavilere bağlı hastanın endojen mikroflorasındaki kolonizasyon paternlerinin değişmesi, önceki tedaviler, altta yatan hastalık, transplantasyon tipi gibi faktörler de enfeksiyonlara yatkınlık ve olası enfeksiyon etkenlerinde belirleyici rol oynar. Ayrıca hastalarda ek olarak renal problemlerin olması, kardiyolojik sorunların olması, hepatik bozuklukların olması febril nötropeniyle birlikte yüksek risk oluşturmaktadır. Aslında kemoterapiye bağlı olarak gelişen febril nötropenide, febril nötropeni yapan ajanlar var olan renal, hepatik ve kardiak bozuklukları daha da kötüleştirmekte, üzerine eklenen enfeksiyon ise tabloyu daha da vahim hale getirmektedir.

Febril nötropenik hastalar, nötropeninin başlangıcı ve izlemi sırasında başlıca üç grupta değerlendirilmelidir (22).

a) Nedeni Açıklanamayan Nötropenik Ateş (NNBA): Klinik ve laboratuar olarak gösterilebilmiş enfeksiyon bulgusu olmayan izole ateş olarak tanımlanır.

b) Klinik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon (KTİ): Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak herhangi bir patojenin gösterilemediği enfeksiyonlardır (örneğin; pnömoni, perianal enfeksiyon).

c) Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon (MTİ): Kan kültürü pozitif ancak klinik odakta üretilemeyen veya kan kültürü negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin üretilebildiği enfeksiyonlardır.

Febril nötropenik hastalarda, tedavi şeklinin ve gelişebilecek komplikasyonların belirlenebilmesi için risk analizi yapmak gerekir. Bunun için düşük ve yüksek riskli febril nötropenik hasta tanımı yapılmalıdır. Bu risk cetveli Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) skoruna göre belirlenir. MASCC skoru hastada febril nötropenik atak geliştiğinde tablo 4'deki kriterlere göre hesaplanmalıdır. Maksimum skor 26'dır. Skorun $\geq$ 21 olması komorbitide ve komplikasyonları açısından düşük riski belirler. MASCC skoru, nötrofil sayısının 500/mm³'ün altında olmak koşuluyla nötropeni süresinden bağımsızdır(2).

Tablo 4 MASCC kriterleri:

Özellik	Skor
Hastalığın yaygınlığı (sadece biri seçilecek)	
Semptomsuz	5
Hafif semptomlu	5
Orta derecede semptomlu	3
Hipotansiyon yok	5
KOAH yok	4
Solid tümör veya fungal enfeksiyon yok	4
Dehidrate değil	3
Ateş başladığında hastane dışında olma	3
Yaş<60	2

2.1.3. Mikrobiyolojik İncelemeler:

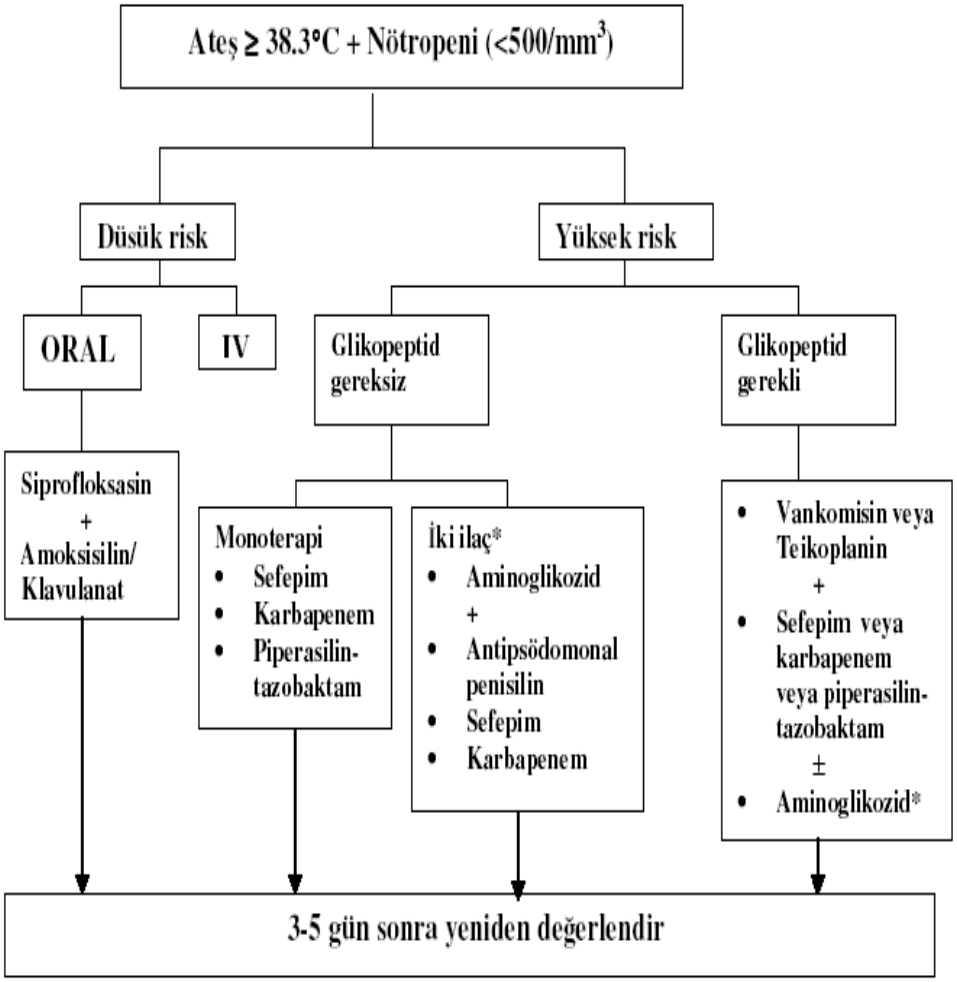
Febril nötropenik hastalarda uygun mikrobiyolojik örnek alınması çok önemlidir. Fakat bu her zaman mümkün olmayabilir. Hastaların genel durum bozukluğu, mevcut trombositopeni, kanama diatezindeki bozukluklar gibi faktörler bronkoskopi, iğne biyopsisi, yayma gibi invaziv tanısal yaklaşımları kısıtlamaktadır. Bu nedenle klinik ve laboratuvar işbirliği çok önemlidir (23,24).

Tüm ateşli nötropenik hastalardan antimikrobiyal tedaviye başlanmadan önce en az iki set kan kültürü alınmalıdır. Santral venöz kateteri olan her hastadan periferik ven ve kateter lümeninden olmak üzere yine en az iki set olarak kan kültürü alınmalıdır (23,24). Her set için laboratuar kit sisteminin önerdiği düzeyde kan alınması ve kan kültürleri için devamlı monitörize otomatize kan kültür sistemleri kullanılması önerilmektedir .

Kan kültürü alınırken cilt antisepsisine çok dikkat edilmelidir. Çünkü kan kültürü alınırken hastanın cilt florası elemanları olan koagülaz negatif stafilokoklar, difteroidler ve alfa hemolitik streptokoklar, sıkça enfeksiyon etkeni olarak yanlışlıkla rapor edilebilmektedir. Staphylococcus Epidermidis, Corynebacterium Jeikeium gibi deri florası elemanı bakterilerin etken olarak kabul edilmeleri için, en az iki kültür setinde üremeleri gerekmektedir.

2.1.3 Febril Nötropenide Tedavi Prensipleri

Febril nötropenik hastalar, zaman geçirmeden, hızla değerlendirilmelidir. Hasta dikkatli bir şekilde muayene edilir ve gerekli kan örnekleri alınır. Hastaya ampirik tedavi başlamadan önce biyokimyasal ve hematolojik parametreler saptanmalı, hastadan başta kan kültürü olmak üzere diğer kültürler de alınmalıdır. Hastaların bu işlemleri hızlıca yapılmalıdır. Ayrıca hastanın düşük riskli veya yüksek riskli grupta yer alıp almadığı saptanmalı sonra ampirik tedavi başlanmalıdır. Düşük risk grubundaki uygun koşullarda seçilmiş hastalara ampirik tedaviye başlanırken oral tedavi seçilebilir. Tedaviye başlarken seçilecek antibiyotikler bakterisidal, geniş spektrumlu, düşük toksisiteli ve kolay uygulanabilir olmalıdır (2). Şekil 2'de febril nötropeni tedavi algoritması gösterildi.



Şekil 2: Febril nötropenide ampirik tedavi

Hastaların yüksek riskli olması durumunda hastalar hastanede yatarak tedavi edilmelidirler. Hastalara monoterapide antipsödomonal etkili bir beta-laktam anbiyotik verilebilir. Yüksek dozda siprofloksasinin monoterapide verileceğini söyleyen çalışmalar olsa da genel kanı monoterapide kinolonların verilemeyeceği yönündedir.

İkili kombinasyon tedavisinde ise monoterapide kullanılan beta-laktam antibiyotiğe ek olarak bir aminoglikozid antibiyotik eklenir. Bu tür bir tedavide gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik antibakteriyel etki elde edildiği ve tedavi sırasında direnç gelişme olasılığının düşük olduğu varsayılır (2).

Febril nötropenik hastaların antibiyoterapisi düzenlenirken, beklenen ağır nötropeni süresinin on günden fazla olması, hastalarda ek olarak ağır mukozitin oluşması, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin katater enfeksiyonu ve kan kültürlerinde metisiline dirençli S. Aureus üremesi halinde glikopeptid kombinasyonlarının eklenmesi önerilmektedir.

Hastanın genel durumunun 3 günden önce bozulması halinde ampirik tedavi gözden geçirilmelidir. Genel durumu stabil seyreden ve kültür sonuçlarına göre tedavi değişikliği gerekmeyen hastalarda, ateş yüksekliği sebat etse bile tedavi değişikliği için 5 gün beklenebilir. Üçüncü günde düşen ateşte, etken saptanmamış ise aynı tedaviye devam edilir, etken saptanmış ise kültür sonuçlarına göre uygun tedavi verilir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanan ve uzun süre nötropenik seyreden hastalarda fungal enfeksiyonlara yatkınlık artar. Antifungal tedavide gecikme mortaliteyi artırır. Bu nedenle ampirik antifungal tedaviyi fazla geciktirmemek gerekir (25).

Ampirik antifungal tedaviye başlarken beş günlük antibiyotik tedavisine rağmen hastanın ateşinin devam etmesi, klinik durumunun kötüleşmesi, başka bir enfeksiyon odağının saptanmaması gibi durumlarda antifungal tedaviye başlanabilir.

2.2 Lipopolisakkarite Binding Protein

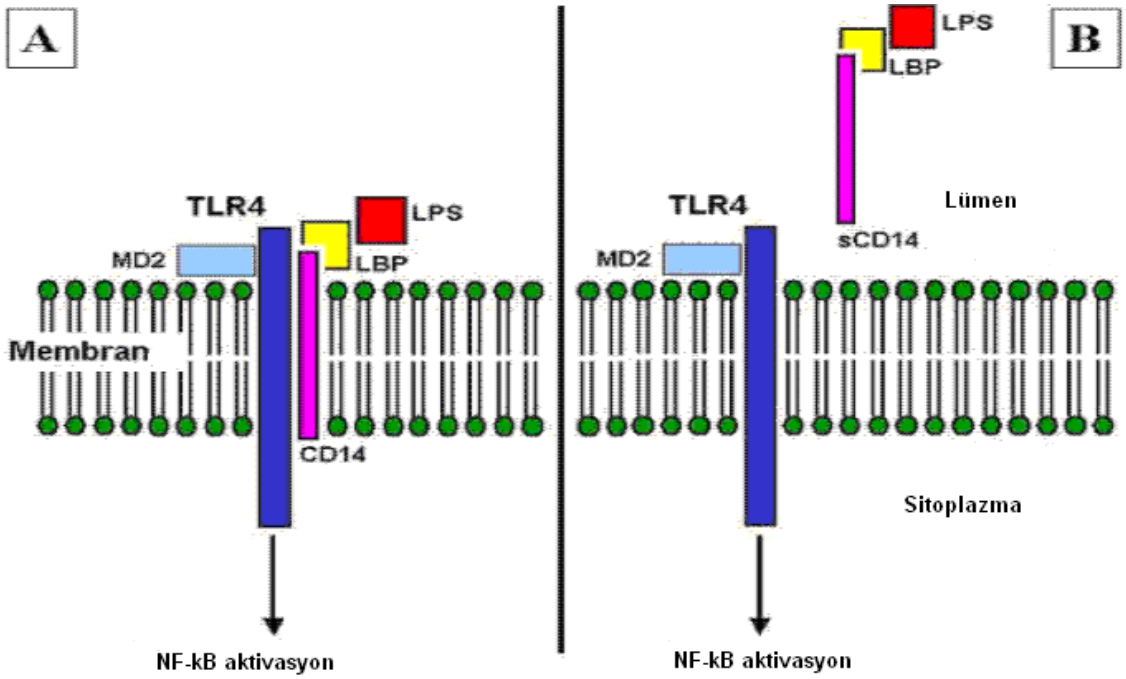
Tobias ve arkadaşlarının 1986 yılında tavşanlarda yapmış oldukları deneyde yeni bir akut faz reaktanı olan lipopolisakkarit binding protein (LBP)'yi tanımladılar (26). Lipopolisakkarit binding protein karaciğerden daha fazla olmak üzere endotel ve diğer hücrelerden salgılanan 58 kDa ağırlığında glikozillenmiş bir proteindir (26). LBP aslında klas I akut faz reaktanıdır. Normal konsantrasyonu kanda 5–15 μgr/mL düzeyindedir. Travma, sepsis gibi stres durumlarında düzeyi otuz kat artmaktadır. Karaciğer başta olmak üzere endotel gibi birkaç dokudan salgılanan LBP, akut faz durumunda 15-30 dk içinde salgılanmaya başlar ve maksimum seviyeye 24-48 saatte ulaşır (27). Yapılan bir çok çalışma

göstermiştir ki akut faz reaktanı olan LBP diğer akut faz reaktanları olan CRP, fibrinojen, prokalsitonin gibi reaktanlarla karşılatırılabilir. Yapılan çalışmalarda hastaların tümünde bütün akut faz reaktanları birbirine paralel olarak yükselmiştir. Bu yükseklikler arasındaki istatistik değerlendirmeden yola çıkılarak infeksiyöz veya infeksiyöz olmayan durumlar ayırt edilmeye çalışılmıştır (3,33).

LBP sadece akut faz reaktanı değildir. İnflamatuar ve antiinflamatuar özelliği de vardır.

LBP varlığında lipopolisakkarit'in (LPS) etkisi 100-1000 kat daha fazla artmaktadır (28). Böylece LBP, LPS'in toksik etkisini kolaylaştırır. Bu bir paradoks gibi görünebilir. Çünkü akut faz reaktanları koruyucu olmalıdır ve zarar vermemelidir. Aslında LBP'nin amacı LPS'e karşı immün yanıt oluşturmaktır. Çünkü aynı gen ailesinden gelen bactericidal/permability-increasing protein (BPI), LPS'e karşı cevapta rol oynasa bile çözülmemiş LPS'ye lipit A'ya bağlanması mümkün olmamakta ve dolayısıyla bu LPS'ye karşı cevabı da LBP gibi etkili olamamaktadır. LBP'nin LPS'ye yanıtı organizmanın immün yanıtıdır ve önemlidir (29).

LBP aynı zamanda LPS'i HDL'ye bağlayarak LPS'in etkisini azaltmaktadır. Yapılan bir in vivo fare deneyi karşılaştrılmasında iki türlü fare kullanılmıştır. Bu fareler LBP geni mutasyona uğramış fareler (KO mice) ve normal farelerdi. Deneysel olarak intraperitoneal uygulanan LPS ile oluşturulan sepsiste, normal farelerden çok daha fazla oranda KO farelerde ölüm görülmüştür. Bu LBP'nin antiinflamatuar özelliğidir(28).



Şekil 3: (A) LBP'nin CD14 ve TLR4 ilişkisi, (B) LBP 'nin sCD14 veTLR4 ilişkisi

LBP'nin çalışma mekanizması şekil 3'te şematize edilmiştir. Gram-negatif hücre membranındaki lipopolisakkarit kısmındaki lipit A kısmına bağlanan lipopolisakkarit binding protein bu toll-like reseptör 4 (TLR4) ile etkileşime girmekte ve bu etkileşim sonucunda TLR4 hücre içi sinyalizasyonu başlatmakta ve sonuçta sitokin salınımı meydana gelmektedir. Bu işlemin gerçekleşmesi için hücrenin mCD14 pozitif olması gerekmektedir. CD14 hücre membranında olduğu gibi (mCD14), dolaşımda da görülebilir (sCD14). Hücre yüzeyinde CD14 reseptörü olmayan dendritik hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri gibi hücreler, dolaşımda bulunan soluble (sCD14) ile etkileşime girerek LPS ile uyarılırlar. sCD14 sağlıklı bireylerin serumlarında da vardır. Ancak sepsiste düzeyleri belirgin olarak artar.

2.3. Toll-Like Reseptor 4

Üzerinde en çok araştırma yapılan ve fonksiyonu aydınlatılan TLR4'ün bir lipopolisakkarid (LPS) reseptörü olduğu ortaya çıkarılmıştır (30,31). LPS'e efektif bir bağlanma ve TLR4 sinyalizasyonu için CD14, TLR4 ve MD-2 nin kompleks bir yapı oluşturması gereklidir. TLR4 hücre yüzeyinde CD14, MD-2 ve lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LPB) ile bir kompleks oluşturmakta ve sinyalizasyon başlamaktadır. Bu moleküllerden herhangi birisi eksik olan farelerde LPS cevabının da eksik olduğu

gözlenmiştir. TLR4 sinyal yolunda MyD88 aracılı yol dışında MyD88'den bağımsız TIRAP Mal yolunu kullanması da söz konusudur. TLR, sitokin ve diğer medyatörlerin sentez ve salınımına öncülük eden sinyal yollarını indükler. TLR, ayrıca sitozol enzimlerini de aktive eder. TLR4 bir kappaβ kinaz enzimi olan nukleer faktor (NF)-kappaβ'yı aktive eder ve böylece sitokin sentezi için kopyalanma başlamış olur.

2.4. C Reaktif Protein

Major inflamatuar sitokinlerden olan IL-1, TNF-α ve IL-6 akut faz yanıtının tetiklenmesinden, TLR sinyalizasyonu sorumludur. Bu moleküller önce pirojen gibi davranarak vücut ısısını yükseltir ve patojenlerin üremesi için istenmeyen bir ortam yaratır. Aynı zamanda karaciğerde bir çok akut faz proteinin sentezini indükler.

CRP hepatositler tarafından yapılan ve 5 subüniteeden oluşmuş 120000 molekül ağırlığında bir polipeptiddir. İlk defa 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından pnömonili hastalarda pnömokokun karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein "karbonhidrat reaktif protein" (CRP) olarak değerlendirilmiş, daha sonraları doku hasarı ile giden diğer birçok patolojik durumda ölçülebilir yüksek düzeylerde oluştuğu gösterilmiştir. CRP geni 1. kromozom üzerinde lokalizedir. Yapısı ve Ca bağlama özelliğinden dolayı pentaksin denilen protein grubuna girmektedir. Beş subünitenin non-kovalent bağlanmasıyla ile oluşan bir beta globulindir. Her bir subünite 206 aminoasid rezidüsünde oluşmakta ve aminoasit zincirlerinde N-glikolizasyon alanları içermektedir. Bu yapılar mikroorganizma ve normal doku hücre duvarlarının membran yapısında bulunan fosfokoline bağlanırlar. Hücre duvar yapısını bu şekilde bozarak immunolojik yanıtın başlamasına neden olurlar. İmmunkompetan hastalarda, serum CRP konsantrasyonları inflamasyonun ciddiyetini gösterir. CRP, nötrofil yüzeylerine bağlanıp bunların endotelial hücrelere adezyonunu önleyerek inflamatuar bölgede lökosit birikmesini azaltmaktadır. CRP, C1q ile başlayan klasik kompleman yolunun önemli bir aktivatörüdür. CRP kompleman aktivasyonunun oluşmasında en az IgG antikoru kadar etkilidir. CRP'nin bağlanmasıyla klasik yoldan kompleman sistemi aktive olur. Bu bağlanmayla fagositoz reaksiyonları hızlanır, inflamatuar mediatörler salınır ve hücre lizisi meydana gelir (32).

Normal yetişkinlerin %90 gibi büyük çoğunluğunda normal CRP düzeyi 1 mg/ml değerinden düşüktür. CRP düzeyi akut faz cevabı sırasında birkaç yüz kat artarken doku hasarı veya inflamasyonda 24- 48 saatte normalin yüzlerce katına çıkabilir. CRP'nin yarı ömrü yaklaşık 19 saattir.

CRP değerleri hastaların yaşı ve immunolojik durumundan bağımsız olarak değişir. Serum ve plazma düzeyleri enfeksiyöz olmayan inflamatuar olaylarda (romatoid artrit, kardiyovasküler hastalıklar) nonspesifik olarak yükselir. Ancak inflamatuar hastalıkların tümünde yükselmeyebilir (SLE, ülseratif kolit). Offidani ve arkadaşları, hematolojik maligniteli febril hastalarda fungal pulmoner infiltrasyonlarda nonfungal pulmoner infiltrasyonlara göre CRP seviyesinin anlamlı derecede yüksek bulunduğunu göstermişlerdir (33). Erten ve arkadaşları, 36 hastayı içeren bir çalışmada febril nötropeni ataklarında serum prokalsitonin düzeyinin CRP'ye göre daha spesifik olduğunu ve pozitif prediktif değerinin daha yüksek seyrettiğini tespit etmişlerdir. Bununla birlikte CRP'nin prokalsitonine göre daha sensitif olduğunu, negatif prediktif değerinin daha yüksek seyrettiğini göstermişlerdir (34).

2.5. Fibrinojen

Fibrinojen, koagülasyon mekanizmasında rol oynayan akut faz reaktanıdır. Kogülasyon kaskadında fibrinojen, faktör I olarak adlandırılır (35). Molekül ağırlığı 340000 olup birbirine benzeyen iki subuniteden oluşmuştur. Fibrinojen, primer olarak plazmada az miktarda da trombosit ve megakoryositlerde bulunan büyük bir glikoproteindir. Her bir subünitede α, ß, γ polideptit zinciri bulunmaktadır. Bu zincirler birbirlerine disülfit bağıyla bağlıdır. Plazmadaki düzeyi yenidoğanda 125-300mg/dL arasında yetişkinde 200-400 mg/dL arasında değişmektedir. Hemostazda doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli işlevleri vardır. Üç farklı polipeptid zincirinden oluşur. Akut faz cevabı esnasında oluşan fibrinojen seviyelerindeki artışın pik yapması 3-5 gün sürmekte ve inflamasyonun çözülmesi ile birlikte yavaşça normal seviyeye düşmektedir (36,37). Fibrinojen aktif derivesi olan fibrinle beraber normal hemostatik ve fibrinolitik proçeste de rol oynar. Fibrinojen ayrıca normal defans mekanizmaları için de önemli rolü olan bir akut faz proteinidir (38) . Travmalarda, operasyonlarda, akut enfeksiyonlarda, akut miyokard enfarktüsünde, radyoterapi sonrasında (doku hasarında fibrinojen düzeyi artar), hepatitlerde, nefrotik sendromda, yanıkta, ailesel akdeniz ateşi (FMF) aktivasyonunda, C vitamini eksikliğinde, multipl myelomada, kollajen doku hastalıklarında, kronik inflamatuar hastalıklarında ve malignitelerde sebat eden hiperfibrinojenemi bulunabilir. Tüm akut faz durumlarında ve streste fibrinojen düzeyleri artmaktadır.

Fibrinojenin üretim yeri karaciğerdir. Üretimi tıpkı CRP gibi IL-6 tarafından kontrol edilmektedir. Çesitli prospektif çalısmalarda, yüksek plazma fibrinojeni koroner arter hastalığı riskinin bir prediktörü olarak ortaya konmuştur. Sigara ve yüksek plazma trigliserit düzeyleri,

plazma fibrinojenindeki yükselmeye eşlik ederlerse de, fibrinojenin prediktif değeri bu risk faktörlerinden kısmen bağımsız gibi görünmektedir.

3.MATERYAL METHOD

3.1.1. Vaka Seçimi

Mayıs 2009 – Mayıs 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalına bağlı Hematoji ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalları kliniklerinde izlenen ve tedavi gören yetişkin kanser hastalarından kemoterapiyi takiben febril nötropenik atak gelişen 60 febril nötropeni hastası çalışmaya alındı. Çalışma prospektif yapıldı. Çalışma yapılmadan önce üniversitemiz etik kurulu'ndan onay alındı.

Hastaların 36 (%60)'sı erkek 24 (%40)'ü kadındı. Hastaların yaş dağılım aralığı 15 - 77 yıldı.

Tüm hastalar Türk Febril Nötröpeni Derneği'nin yayımlamış olduğu kılavuzdakine göre ateşin oral veya aksiller tek sefer 38.3 °C ve üstü veya bir saat süreyle 38.C° -38.2 C° arası ateş ölçümü ve mutlak nötrofil sayısı (MNS) <500/mm^3 olan veya MNS 500–1000/mm^3 arasında olup, ancak 48 saat içinde MNS' nin 500/mm^3 'ün altına düşmesi beklenen hastalar olarak belirlenmiş ve ona göre hasta seçimi yapılmıştır. Ateş başlangıcından önce antibiyotik kullanan vakalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastalar çalışmaya alındığında klinik ve mikrobiyolojik özelliklerine göre 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar:

1. Gram pozitif enfeksiyonu olan hastalar (GPİH)

2. Gram negatif enfeksiyonu olan hastalar (GNİH)

3. Sepsis'i olan hastalar (SH)

4. Nötropenik nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalar (NNBA)

Hastalar gruplandırılırken kan kültürü başta olmak üzere kültürlerinde gram-pozitif mikroorganizma üreyen hastalar (GPİH) 1. grup, gram-negatif mikroorganizma üreyen hastalar (GNİH) 2. grup olarak sınıflandırıldı. 3. grupta ise febril nötropenik hastanın gelişinde brakial olarak ölçülen sistolik kan basıncının 90 mm Hg'nin altında olması, solunum sayısının 20/dk üzerinde olması veya PCO2'nin 32 mm Hg altında olması, kalp hızının 90/dk üzerinde olması gibi tüm sitemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) kriterlerinin olması ve klinik olarak enfeksiyonun kanıtlanması sepsis tanısını koydurdu. Nötropenik nedeni bilinmeyen ateşi olan (NNBA) dördüncü grup hastalar da ise, kültürleri inkübasyon süresini kapsayacak şekilde üç günlük incelendi. Bu inceleme sonucunda spesifik bir ajan üretilemeyen hastalar nötropenik nedeni bilinmeyen ateş olarak tanımlandı (39).

3.1.2 Numunelerin alınışı ve hazırlanışı

Febril nötropenik hastalardan enfeksiyon odağını araştırmak üzere ayrıntılı bir öykü alındıktan ve tam bir fizik muayene yapıldıktan sonra en az iki adet kan kültürü (30 dakika ara ile farklı venlerden), idrar kültürü, enfeksiyon odağı olabilecek uygun bölgelerden hastanın klinik bulgularına göre (balgam, yara, gaita, kateter vb.) kültürler alındı. Akciğer grafileri çekilmiş, mümkün olduğunca günlük tam kan sayımı, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, standard kan biyokimyası (ALT, AST, üre, kreatinin, elektrolitler, alkalen fosfataz) ve tam idrar tetkiki ile değerlendirildi. Tedavi sırasında hastanın klinik durumuna göre, ateşin devam etmesi veya tekrarlaması durumunda gerekli kültürler tekrarlandı..

Kan örnekleri kolun medial kubital bölgesindeki yüzeyel bir vene intravenöz olarak girilip yaklaşık olarak 8-10 ml kan, tek kullanımlık plastik enjektörle alındı. Alınan örneklerlerden 5 ml kan 1000 rpm/dk hızla 20 dakika çevirilerek sanrifüj edildi. Kan örnekleri çalışma yapılıncaya kadar -80 °C derin soğutucuda saklandı. Çalışmanın sonunda kanlar +4 C° buzdolabında 12 saatte bekletilerek çözülmesi sağlandı.Serumlar daha sonra oda ısısında bekletilerek testler yapıldı.

3.2 Method

Serum lipopolisakkarit binding protein (LBP) düzeyi Enzyme-Linked Immunosorbent Assay olarak çalışıldı(Uscn Life Science Inc.Wuhan). Normal serum değeri 5-15 µgr/mL olarak değerlendirildi.

Mikrobiyolojik incelemeler için hastalardan alınan klinik örnekler bakteriyolojik kültür ve izole edilen etkenlerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları bakımından Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda incelendi.

Kan ve steril vücut bölgelerinden alınan örneklerin kültürleri BacT ALERT 3D (bioMerieux) tam otomatik kan kültürü cihazında takip edildi. Bu kültürler, negatif değerlendirilmeden önce cihazda 7 gün inkübe edildi. Otomatize kan kültür cihazında üreme saptanan şişelerden pasaj ekimleri yapılarak üreme saptanan plaklar işleme alındı.

İdrar kültürleri için steril koşullarda alınan orta akım idrar örnekleri % 5 kanlı agar ve Eosin Metilen Blue (EMB) agara kantitatif yöntemle ekildi. Diğer klinik örnekler (Balgam, yara ve boğaz sürüntü örnekleri) %5 kanlı agar, çukulatamsı agar, EMB agar, Saboraud agar besiyerlerine ekildi. Besiyerleri 37 °C'de 18-24 saat inkübasyonu takiben değerlendirilip üreme saptanan kültür plakları işleme alındı.

Üreme olan plaklar önce koloni morfolojisi ve gram boyanma özelliklerine göre değerlendirildi. Aerob gram pozitif koklar hemoliz türü, katalaz deneyi, koagülaz deneyi, optokine duyarlılık, basitrasine duyarlılık, PYR testi, safra eskülinde üreme özelliklerine göre tanımlandı. Aerob gram negatif çomaklar oksidaz, indol deneyi, hareket deneyi ve TSI (Triple Sugar Iron) besiyerinde glukoz ve laktoza etki, H_2S yapımı ve gaz oluşumu yönünden incelenerek tanımlandı. Mantar tanımlanması ve gerektiği durumlarda bakteri tanımlanmasında klasik yöntemlere ek olarak Vitek2 (bioMerieux) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi de kullanıldı.

İzole edilen suşların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları CLSI önerileri doğrultusunda Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile Mueller-Hinton agarda (Oxoid) araştırıldı.

GSBL (Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz) üretimi varlığını saptamak amacıyla CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) önerileri doğrultusunda tarama testi uygulandı. GSBL üretimi varlığını doğrulamak için kombine disk yöntemi uygulandı. Bu amaçla seftazidim (30µg), seftazidim / klavulanik asit(30/10µg) ve sefotaksim(30µg), sefotaksim / klavulanik asit(30/10µg) diskleri aralarında en az 25'er mm olacak şekilde Müller Hinton besiyeri üzerine yerleştirildi. 16-18 saatlik inkubasyondan sonra zon çapları ölçüldü. Test edilen antimikrobik ilaçlardan birinin zon çapının, klavulanik asit ile birlikte test edildiğinde tek başına test edilmesine göre, 5 mm ve üzerinde zon çapı oluşturması GSBL üretiminin var olduğu şeklinde değerlendirildi.

3.3 İstatiksel Analiz

CRP, LBP ve Fibrinojen ölçümlerinin her bir gruba ait ortalama standantart sapma verileri hesaplandı.

1. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırma sonuçları varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı.
2. ANOVA testinde gruplar arası anlamlı farklılık oluşan parametrelerde bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek amacıyla veriler Duncan testi ile çoklu karşılaştırma testi (Multiple Comparison Test) ile analiz edildi.
3. CRP, LBP ve Fibrinojen ölçümlerinin her bir gruptaki cinsiyetlere ait tanımlayıcı verileri hesaplandı.

4. Grup, Cinsiyet ve Grup-Cinsiyet interaksiyonuna göre parametrelerin karşılaştırması Genel Linear Model Multivariate karşılaştırma testi kullanılarak yapıldı.
5. Cinsiyete göre yaş ortalamaları bağımsız grup t testiyle karşılaştırıldı.

Değerlendirilmeler yapılırken $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Tüm bu analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistiksel analiz programı kullanılarak yapıldı. (SPSS for Windows XP, version 11.5, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalına bağlı Hematoji ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalları kliniklerinde Mayıs 2009 – Mayıs 2010 tarihleri arasında izlenen ve tedavi gören yetişkin kanser hastalarından kemoterapiyi takiben febril nötropenik atak gelişen 60 febril nötropenili hasta çalışmaya alındı.

36'sı erkek, 24'ü kadın olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların tanıları tablo 5'de gösterildi.

Tablo 5: Çalışmaya alınan hastaların tanıları

Tanı	**Hasta sayısı** (n=60)	**%**
Lösemi	28	47.6
Lenfoma(NHL)	8	13.3

Akciğer CA	4	6.5
Özefagus Ca	4	6.5
Kolon Ca	4	6.5
Meme Ca	3	5
Pankreas Ca	3	5
Mesane Tm	2	3.2
Malign Melanom	1	1.6
Malign Mezenkimal Tm.	1	1.6
Hepatoseluler Ca	1	1.6
Germ Hücreli Tm	1	1.6
Toplam	60	100

Çalışmaya alınan hastalardan erkek hasta sayısı 36 olup (%60) yaş ortalaması 43,5 ve kadın hasta sayısı 24 olup (%40) yaş ortalaması olarak 41,6 idi. Hastaların yaş ve cinsiyetleri açısından istatistiksel bir anlam yoktu (p>0,05).

Tablo 6: Yaş ve cinsiyete göre hastaların dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	Yaş Ortalaması	Minimum Yaş	Maksimum Yaş
Erkek	36	43,50±16,73	17,00	77,00
Kadın	24	41,66±14,97	15,00	75,00
Total	60	42,76±15,94	15,00	77,00

Çalışmaya alınan hastaların gruplara göre dağılımı şu şekildeydi. Kültürlerinde gram-pozitif mikroorganizma üreyen hasta sayısı 16 idi. Bu hastaların yaş ortalaması 39.93 yıl idi. Kültürde gram-negatif mikroorganizma üreyen hasta sayısı 12 (%20). Bu grupların yaş ortalaması 43.16 yıl idi. Sepsis grubunda 8 hasta vardı (%13.3) ve yaş ortalaması 47.25 yıl idi. Nötropenik nedeni bilinmeyen ateş grubunda 24 hasta vardı (%40). Bu hastaların yaş ortalaması da 42,95 yıl olarak bulundu. Anova testi ile yapılan istatiksel analizde gruplar arasında, yaş dağılımı açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Tablo 7' de grupların yaş dağılımı şematize edildi.

Tablo 7: Gruplara Göre Hastaların Yaş Dağılımı

Grup	Hasta sayısı	Hastaların Ortalama yaşı	Minimum Yaş Değeri	Maksimum Yaş Değeri	P değeri
GPİH	16	39,93±14,02	17,00	55,00	p>0,05
GNİH	12	43,16±12,17	23,00	61,00	
SH	8	47,25±23,54	15,00	77,00	
NNBA	24	42,95±16,48	16,00	77,00	

Toplam	60	42,76±15,94	15,00	77,00	

Mikrobiyolojik olarak incelenen kültürlerde gram pozitif mikroorganizma üreyen hasta sayısı 16 idi. Hastaların kültürlerine göre; 8 hastada (%50) Metilen Rezistans Koagulaz Negatif Stafikok (MRKNS), 3 hastada Stafilokokus Aeureus (%19) ve 5 hastada ise (%31) enterecocus türleri bulundu.

Gram-negatif grupta (GNİH) olan hastaların kültürlerinde 8 (%67) hastada Echerichiea Coli, 3 hastada Acinetobacter (%25), 1 hastada Klebsiella (%4) tespit edildi. Sepsis (SH) hastalarının 6 (%75) hasta febril nötropenik dönemden çıkmadan eksitus oldu. Nötropenik nedeni bilinmeyen ateş (NNBA) grubunda ise herhangi bir mikrobiyolojik etken üretilemedi.

Her bir grupta CRP, LBP, Fibrinojen ölçümleri yapıldı. Nötropenik nedeni bilinmeyen ateş (NNBA) grubunda CRP 6,51 mg/dl, LBP 12,85 µgr/mL, Fibrinojen 388,95 mg/dl bulundu. Bu değerler diğer gruplara göre en düşük değerlerdi. Gram pozitif enfeksiyona sahip hastalar (GPİH)' da CRP 10,97 mg/dl, LBP 19,53 µgr/mL, Fibrinojen 557,56 mg/dl değerinde ölçüldü. Gram-negatif enfeksiyona sahip hastalar (GNİH)'da CRP 15,45mg/dl, LBP 36,47 µgr/mL, Fibrinojen 593,66 mg/dl değerinde ölçüldü. Bu grubun LBP düzeyi en yüksek olan gruptu. Sepsis grubu (SH)'unda ise CRP 18,12 mg/dl, LBP 22,95 µgr/mL, Fibrinojen 521mg/dl idi. Bu grupta CRP değeri en yüksek grubtu.

Tablo 8: CRP, LBP ve Fibrinojen Ölçümlerinin Gruplara Ait Tanımlayıcı Veriler

Parametre		Hasta sayısı	Hastanın Ortalama Serum Seviyesi	Minimum Serum Seviyesi	Maksimum Serum Seviyesi
CRP	GPİH	16	10,97±6,02 mg/dl	1,50 mg/dl	21,00 mg/dl
	GNİH	12	15,45±3,93 mg/dl	7,60 mg/dl	21,00 mg/dl
	SH	8	18,12±3,64 mg/dl	12,00 mg/dl	21,00 mg/dl
	NNBA	24	6,51±5,27 mg/dl	0,33 mg/dl	17,00 mg/dl

	Toplam	60	11,03±6,60 mg/dl	0,33 mg/dl	21,00 mg/dl
LBP	GPİH	16	19,53±7,25 µgr/mL	4,77 µgr/ mL	38,25 µgr/mL
	GNİH	12	36,47±9,66 µgr/mL	25,00 µgr/mL	50,00 µgr/mL
	SH	8	22,95±1,34 µgr/mL	20,40 µgr/mL	24,50 µgr/mL
	NBA	24	12,85±6,32 µgr/mL	5,00 µgr/mL	28,00 µgr/mL
	Toplam	60	20,70±11,10µgr/mL	4,77 µgr/mL	50,00 µgr/mL
FiBRiNOJEN	GPİH	16	557,56±207,57mg/dL	202,00 mg/dL	847,00 mg/dL
	GNİH	12	593,66±195,37mg/dL	279,00 mg/dL	861,00 mg/dL
	SH	8	521,00±244,32mg/dL	169,00 mg/dL	820,00 mg/dL
	NNBA	24	388,95±128,15mg/dL	208,00 mg/dL	617,00 mg/dL
	Toplam	60	492,46±198,13mg/dL	169,00 mg/dL	861,00 mg/dL

Yaptığımız çalışma sonucunda gruplardaki baktığımız paremetreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Fakat grup cinsiyet etkileşimi hiçbir parametrede anlamlı fark oluşturmadı. Gruplar arası CRP değeri $p<0.05$, LBP değeri $p<0.05$, fibrinojen değeri $p<0.05$ olarak istatistiksel olarak anlamlıydı.Bu değerler tablo 9' da gösterildi.

Tablo 9: Grup, Cinsiyet Ve Grup-Cinsiyet İnteraksiyonuna Göre Parametrelerin Karşılaştırma Sonuçları

	Bağımlı Veri	**Önemlilik (p)**
GRUP	CRP	p<0,05
	LBP	p<0,05
	FİBRİNOJEN	p<0,05
CİNSİYET	CRP	p>0,05
	LBP	p>0,05

	FİBRİNOJEN	p>0,05
GRUP * CİNSİYET	CRP	p>0,05
	LBP	p>0,05
	FİBRİNOJEN	p>0,05

Yaptığımız çalışmanın Anova varyans analiz sonuçlarında tüm gruplardaki CRP, LBP, Fibrinojen düzeyleri birbirinden farklı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplar arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). LBP düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Fibrinojen değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). CRP ,LBP ve Fibrinojen değerleri tablo 10 da gösterildi.

Tablo 10: Varyans Analizi (Anova) Sonuçlarına Göre Parametrelerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

		Serbestlik Derecesi	**Ortalama Kare**	**F değeri**	**Önemlilik (p)**
CRP	Gruplar Arası	3	375,751	14,534	p<0.05
	Grup İçi	56	25,853		
	Toplam	59			
LBP	Gruplar Arası	3	1508,081	30,722	p<0.05
	Grup İçi	56	49,087		
	Toplam	59			

FİBRİNOJEN	Gruplar Arası	3	151448,457	4,555	p<0.05
	Grup İçi	56	33245,742		
	Toplam	59			

Anova sonuçlarına göre gruplar arasında CRP, LBP, fibrinojen düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edildi. Bu yüzden bu farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek amacıyla veriler Duncan testi ile çoklu karşılaştırma testi (Multiple Comparison Test) ile analiz edildi. Çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre Gram –negatif grup (GNİH) ile Sepsis grubu (SH) arasında CRP değerlerinde anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). CRP değerleri gram–negatif grupta (GNİH) gram pozitif grubuna (GPİH) göre istastistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi (p<0.05). CRP değerleri gram-negatif grupta (GNİH), nötropenik nedeni bilinmeyen ateş grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (p<0.05). CRP değerleri sepsis grubunda, gram pozitif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulundu (p<0.05). Gram pozitif grupla NNBA grubu karşılaştırıldığında, gram pozitif grupta CRP değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Sepsis grubu ile NNBA grubu karşılatırıldığında sepsis grubunda CRP değeri daha yüksek ve anlamlıydı (p<0.05). LBP düzeyi gram-negatif grupta diğer tüm gruplardan daha yüksekti ve istatitiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Gram pozitif grup ile NNBA grubu karşılaştırıldığında LBP değerleri gram pozitif grupta daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Sepsis grubu ile gram-pozitif grup karşılaştırdığında LBP düzeyinde istatiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.05). Gram-pozitif grup ile NNBA grubu fibrinojen değerleri açısından karşılaştırıldığında fibrinojen değerleri, gram pozitif grupta istatiksel olarak anlamlı kabul edilecek düzeyde yüksek bulundu (p<0.05). Fibrinojen değerleri açısında gram-negatif grup (GNİH) ile NNBA karşılaştırıldığında, fibrinojen düzeyleri gram negatif grupta yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmadaki tüm parametrelerin gruplar arasındaki karşılaştırılması tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11: CRP, LBP Ve Fibrinojen Ölçümleri İçin Yapılan Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları (Duncan)

	1.GPİH	2.GNİH	3NNBA	4SH	P değeri

Parametre	Ort.	Ort.	Ort.	Ort.	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
CRP	10,97	15,45	6,51	18,13	***	***	***	***	*	***
LBP	19,54	36,48	12,86	22,95	***	***	*	***	***	***
Fibrinojen	557,56	593,67	388,96	521	*	**	*	**	*	*

*** ($p< 0.001$)

** ($p< 0.01$)

* ($p>0.05$)

5. TARTIŞMA

Febril nötropenik hastalarda ateşin yükselmesi, şiddetli bir enfeksiyonun habercisi olabilir. Buna karşın hastalarda mevcut olan nötropeniden dolayı klinik belirtiler oldukça silik olabilir. Bu yüzden enfeksiyonu erken belirlemek oldukça önemlidir. Enfeksiyonu ve etkenlerini tanımlamak için bir çok laboratuar markeri, serolojik parametre ve diğer mikrobiyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Febril nötropenik hastaların %30-40'ında bakteriyemi saptanmaktadır. Bakteriyemi epidemiyolojisi ampirik tedavi seçiminin temelini oluşturmaktadır. Febril nötropenik hastalarda gelişen bakteriyemiler en fazla hematolojik maligniteli, özellikle de kök hücre nakli yapılan hastalarda bulunmuş ve bu serilerde bakteriyemi gelişimi için risk faktörleri olarak yaş, malignite tipi ve transplantasyon türü vurgulanmıştır. Solid tümörlü hastalar için daha az sayıda veri olmakla birlikte bu grupta tanımlanan en önemli risk faktörü nötropenidir (40).

Febril nötropenik hastaların bakteriyemilerinde etken dağılımı 1980'lerden itibaren gram pozitif bakteriler yönünde değişim göstermiştir. EORTC verilerine göre 1970'lerde yapılan ilk çalışmalarda, enfeksiyonların %70'inden gram negatif bakteriler sorumlu idi. Bu durum 1980'lerin sonuna doğru gram-pozitif enfeksiyonlar lehine tamamen değişerek, gram pozitif bakteriler, bakteriyemilerin %70'inden sorumlu hale gelmiştir (41). Son yıllarda

yapılan çalışmalarda ise gram pozitif bakteriler %44-77 oranında saptanırken, gram negatif bakteriler % 45-65 oranında saptanmıştır (42).

Genel olarak febril nötropeni epizodlarının %40-50'si nötropenik nedeni bilinmeyen ateş, %20'si klinik olarak belirlenmiş enfeksiyon, %20 kadarı da mikrobiyolojik olarak tespit edilmiş enfeksiyon olarak tanımlanırken yalnızca %20 kadarında bakteriyemi saptanmaktadır (43).

Akova ve arkadaşları 218 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, klinik ve mikrobiyolojik olarak %56 oranında etken saptamışlar. Yaylacı ve arkadaşları 25 hastada yapmış oldukları çalışmada ise sadece mikrobiyolojik olarak %52 oranında etken saptanmışlar. Çetin ve arkadaşları 100 lösemik hastada yapmış oldukları çalışmada mikrobiyolojik olarak %55 oranında etken belirlemişler (13).

Claudi SM ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada nötropeni sebebi gözetmeksizin yetişkin ve çocuk toplam 57 hasta araştırılmıştır. Bu çalışmada hastalar gram negatif enfeksiyon, gram pozitif enfeksiyon, sepsis ve nedeni bilinmeyen ateş olarak gruplara ayrılmıştır. Bu çalışmadaki hastalar gruplara dağıtıldığında, hastaların % 70'i nedeni bilinmeyen ateş grubunda tespit edilmiştir. Hastaların % 14'ü gram pozitif enfeksiyon grubunda, % 12'si de sepsis grubunda, % 4'ü gram negatif enfeksiyon grubundaymış (3).

Özer S ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada toplam 33 kanserli hastada gelişen 43 febril nötropenik atak ve enfeksiyon etyolojisinde rol oynayan etkenler incelenmiştir. 7 (%16) hastada mikrobiyolojik, 6 (%14) hastada klinik olarak enfeksiyon saptanmışken , 17 (%40) hastada olası enfeksiyon düşünülmüştür. Nedeni bulunamayan hasta sayısı 13 (%30) olarak belirlenmiştir (21).

Mete B ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada toplam 473 maligniteli hastada gelişen 750 febril nötropeni atakları değerlendirilmiştir. İzlenen 750 atağın 368'inde (%49) enfeksiyon saptanmış, 368 atak (%49) nedeni bilinmeyen ateş olarak değerlendirilmiştir (44).

Bizim çalışmamızda da hastaların %40'ında ateş nedeni olabilecek etken bulunamadı. Gram-negatif enfeksiyonu olan hasta oranı %20, gram pozitif enfeksiyonu olan hasta oranı %26.7, sepsis gelişen hasta oranı da (%13.3) olarak bulundu. Sepsisli 8 hastadan 6'sı eksitus oldu. Yaptığımız çalışmada %46.7 oranında hastada mikrobiyolojik olarak etkeni ürettik.

Çalışmamızda mikrobiyolojik olarak etkenin bulunma yüzdesi hem Akova'nın hem de Yaylacı'nın yapmış oldukları çalışmalarla uyum gösteriyordu. Çalışmamızın sonuçları Claudi SM ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada nedeni bilinmeyen ateş grubundaki buldukları değerle uyum göstermiyordu (3). Bu durum Claudi SM ve arkadaşlarının çalıştığı hasta sayısının fazla olması ayrıca her merkezin kendi mikroorganizma florasının farklı olması ve hijyenik durumlardaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Bizim sonuçlarımız Özer S ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarına uymuyordu(21). Bu farklılığın nedeni Özer S ve arkadaşlarının hasta sayısının az olmasından veya üreyen organizmaların farklığından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda bulduğumuz etken üretebilme oranlarımız Mete B ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya uyuyordu(44).

Sonuç olarak her merkez, direnç gelişimi ve hastane florasını takip ederek bilinçli bir şekilde ampirik tedavi protokollerini belirlemelidir.

Son yirmi yıldır gerek enfeksiyon orjinini ve erken mortalite ihtimalini belirlemek için, gerek enfeksiyon etkenleri hakkında ipucu elde etmek için başta CRP olmak üzere bir çok reaktan ve sitokin üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Üzerinde en çok çalışılan reaktanlardan biri de CRP'dir. Enfeksiyon etkeninin saptanması mortalite riskinin belirlenmesi için önemli bir faktör olmasına rağmen literatürde bu konuyla ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır. Engel A ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada geniş manada CRP düzeyleri ile enfeksiyon etkeninin fungal, bakteriyel veya viral olduğu hakkında fikir edinilebileceğini ileri sürmüşlerdir(45).

Daha sonraki çalışmalarda bir takım proinflamatuar sitokinler üzerinde durulmuştur. Bu sitokinler başta IL-8 ve IL-6 olmak üzere IL-1ß, TNF-α, solubl TNF-α reseptör düzeyi gibi proinflamatuar sitokinlerdir. Yapılan prospektif çalışmalarda IL-6 ve IL-8'in gram-negatif enfeksiyonları saptamada CRP ye göre daha prediktif olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen IL-6 ve IL-8 düzeylerindeki değişiklikler enfeksiyon etkenini belirlemede halen çok sınırlıdır. Son güncel çalışmalarda gram-negatif bakteri enfeksiyonlarda sırasıyla IL-8'in ve IL-6'nın CRP'ye göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Fakat sitokinleri her gün ölçmenin zorlukları ve bunlar için bir cut-off değerinin belirlenememiş olması sitokinlerin bu alanda kullanımını kısıtlamıştır (46).

Claudi SM çalışmasında nötropeni sebebi gözetmeksizin hem yetişkin hem de çocuk hastaları çalışmaya dahil etmiştir. Bu çalışmada hastalar gram negatif enfeksiyon, gram pozitif enfeksiyon, sepsis ve nedeni bilinmeyen ateş olarak gruplara ayrılmıştır. Claudi SM ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada plazma LBP düzeyinin gram negatif bakteri

enfeksiyonlarında diğer akut faz reaktanlarına göre daha hızlı arttığı ve daha yüksek değerlere ulaştığı gösterilmiştir (3). Gruplar arası karşılaştırmada gram negatif enfeksiyona sahip olan hastalarda LBP düzeyi belirgin olarak yüksek çıkmıştır(3).

Volimer T ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, enfektif endokarditli hastalarda LBP düzeyi çalışılmıştır (47). Bilindiği üzere enfektif endokardit tanısı temel olarak ekokardiyografi, kan kültürü, inflamasyon markerlerı (CRP ve beyaz küre bakılması) gibi klinik ve laboratuar testlere dayanmaktadır. Volimer T ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bu testlerin yanında, serum LBP düzeyinin enfektif endokardit tanısına ve izlemine katkısı araştırılmıştır. Çalışmaya toplam 57 enfektif endokarditli hasta, 40 kapak problemli hasta ve 55 sağlam donör kişi dahil edilmiştir.Yapmış olduğu çalışma sonucunda enfektif endokardit tanılı hastalarda serum LBP düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bunun yanında tedavi ile beraber hastalarda CRP ve LBP seviyelerinin düştüğü görülmüştür. Fakat dikkat çekici nokta reenfeksiyonlarda LBP'nin CRP'ye göre daha duyarlı olduğudur(47).

Derganc M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sepsisteki çocuklar ve durumu kritik olan yenidoğanlarda nötrofil ve monosit CD64 indeksi, LBP, CRP, prokalsitonin düzeyleri çalışılmıştır. Çalışmaya toplam 82 hasta dahil edilmiştir. Bunlar bakteriyel sepsis ve bakteriyel olmayan SIRS diye iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda bakteriyel sepsis hastalarında LBP düzeyleri daha yüksek olarak bulunmuştur(48).

Villar J ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli uluslararası çalışmada şiddetli sepsis hastalarında akciğer hasarı ve mortalite arasındaki ilişki araştırılmış ve bu ilişkinin bir belirteci olarak LBP düzeyi incelenmiştir (49). Çalışmaya 180 yoğun bakım hastası dahil edilmiştir. Çalışmaya akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) olan, akut akciğer hasarı gelişen ve şiddetli enfeksiyonu olan genel durumları bozulmuş hastalar dahil edilmiştir. Çalışmadaki hastalar ARDS'li hastalar, akut akciğer hasarı (AAH) gelişmiş hastalar ve şiddetli enfeksiyonu olan hastalar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Yapılan çalışmada tüm hastalara tanılarının konduğu anda (başlangıç) ve her 48 saatte bir olmak üzere 28 gün boyunca serum LBP düzeyleri bakılmıştır. Çalışmaya kabul edilen hastaların 50'sinde mikrobiyolojik olarak etken belirlenebilmiştir. Çalışmadaki bu etkenlerin 25'inin gram-negatif bakterilerden oluştuğu ortaya çıkmıştır. Çalışmadaki tüm grupların, hastalara tanı konduğu anda bakılan ortalama LBP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışma sonucunda yaşayan ve yaşamayan hastalar arasında başlangıç LBP düzeyleri açısından bir fark gösterilememiştir. Fakat 48. saat LBP düzeyi ölçümlerinde ARDS hastalarında, AAH olan hastalardan daha yüksek oranda LBP düzeyi elde edilmiştir. Bu çalışmada 48. saate

bakılan LBP düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada seri LBP ölçümlerinin özellikle sepsise bağlı ARDS'lilerde mortaliteyle yakından ilişkili olduğu tespit edilmiştir(49).

Pavare J ve arkadaşlarının çocuk hastalarla yapmış olduğu prospektif çalışmada hastalar, SIRS, enfeksiyonsuz SIRS ve şiddetli sepsis olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Tüm hastalar aynı zamanda bakteriyemili ve bakteriyemisiz olmak üzere 2 gruba daha ayrılmıştır. Bu hastalarda HMGB-1, IL-6, CRP, LBP serum düzeyleri çalışılmıştır. Çalışmada LBP ve CRP düzeyleri sepsis ve SIRS hastalarında, enfeksiyonsuz SIRS hastalarına oranla daha yüksek bulunmuştur. Yine CRP ve LBP düzeyleri bakteriyemili hastalarda bakteriyemisizlere oranla daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada CRP ve LBP düzeylerinin, sepsis ve SIRS hastalarının, enfeksiyonsuz SIRS hastalarından ayırt edilmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada, CRP ve LBP düzeylerinin bakteriyemili hastaların bakteriyemisiz hastalardan ayırt edilmesinde kullanılabileceği söylenmiştir(50).

Hernández C ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada diyabetik retinopati (DRP) ve diğer retinopatilerin ayrımında LBP ve sCD14 düzeyi vitreus ve serum düzeylerine bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda DRP'li hastaların hem vitreus sıvısında hem de serumda LBP düzeyi yüksek iken, sCD14 düzeyleri vitreus sıvısında yüksek bulunmuştur. Fakat DRP'li hastaların serum sCD14 düzeyleri diğer retinopati hastalarından farklı bulunamamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada DRP'de doğal immünitenin etkisinin olduğu ve burada en önemli rolü de LBP'nin üstlendiği söylenmiştir(51).

Pastor Rojo O ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada inflamatuar bağırsak hastalığı olan kişilerde LBP, sCD14, endotoksin ve bazı sitokinler ölçülmüştür. Bu çalışmada inflamatuar bağırsak hastalıklarının aktivasyonuyla beraber, bakteri translokasyonunun hastalık aktivitesiyle ilişkisi ve bu inflamatuar kaskatta rol alan mediatörlerin düzeylerindeki değişikliklerin tespiti amaçlanmıştır. Çalışmaya toplam ülseratif kolit ve crohn hastası olan 104 kişi dahil edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda ülseratif kolit hastalarının %28'inde, crohn hastalarının %48'inde endotoksemi saptanmıştır. Bu hastaların LBP düzeyleri kontrol grubuna ve inaktif dönemdeki hastalara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Aktif hastalarda bu endotoksemi ve LBP düzeylerinin yüksek olması hastalığın progresyonunu kötüleştirmiştir. Tedaviyle beraber LBP düzeyleri gerilemiştir. Sonuç olarak İBH (İnflamatuar Bağırsak Hastalığı) olanlarda serum LBP, endotoksin ve sCD14 düzeyleri yüksek bulunmuş olup bu değişikliklerin hastalık aktivitesiyle artmakta olduğu ve tedavi sonrası bu belirteçlerin düzeldiği tespit edilmiştir(52).

Ubenauf KM ve arkadaşlararının yapmış olduğu çalışmada 19 menenjitli, 20 sepsisli çocukların serum ve BOS sıvılarındaki LBP, IL-8 ve TNF-α düzeyleri 60 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırlmıştır. Çalışmanın sonucunda bakteriyel menenjitli ve sepsisli hastalarda serum LBP düzeyi kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. BOS sıvısında ise menejitli hastaların LBP düzeyi ile kontrol grubu arasında bir fark görülmemiştir. Verilen antibiyotik tedavisiyle TNF-α ve IL-8 düzeyleri düşerken LBP düzeyleri düşmemiştir(53).

Regueiro V ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sigara içen kişilerde yapılan bronkoalveolar aspirasyon sıvısında LBP, sCD14 ve IL-8 düzeyi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda sigara içenlerde ve KOAH hastalarında LBP düzeyi yüksek bulunmuştur. LBP düzeyindeki bu artış (nontypeable Haemophilus influenzae) NTHi-protein D düzeyini azaltmakta olduğu bu azalmadan dolayı IL-8 salgılamasının da azaldığı tespit edilmiştir. Fakat NF-kappaβ ve p38 mitojen-aktive edilmiş protein kinaz yolunu arttırmakta olduğundan, artan bu iki sinyal proteininin solunum epiteli üzerinde NTHi internalizasyonunu arttırmakta olduğu ve böylece hücresel immünitenin bozulmakta olduğu anlaşılmıştır. Çalışmanın sonucunda sigara içenlerde ve KOAH hastalarında alvolerde artan LBP düzeyinin, inflamasyonun artmasına rağmen hücresel immünitenin bozulmasına yol açtığı ve böylece sık enfeksiyon görülmesine neden olduğu anlaşılmıştır(54).

Lepper PM ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli çalışmada koroner arter hastalığıyla LBP arasında ilişkili incelenmiştir. Çalışmaya toplam 247 hasta alınmış. Bu hastaların hepsine elektif şartlarda koroner anjiyografi yapılmış, hastaların 174 tanesinde KAH (Koroner Arter Hastalığı) tespit edilmişti. Çalışmanın sonucunda koroner arter hastalarında belirgin olarak serum LBP düzeyi yüksek bulunmuştur. Doğal immünitenin patojeni tanıması ve ateroskleroz ilişkisi halen açık olarak belli değildir. Daha önce de akut faz reaktanı olan yüksek sensitif CRP (hsCRP) ile benzer bir çok çalışmalar yapılmış ve aterosklerozla belirgin olarak ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada KAH olanlarda LBP'nin belirgin bir işaret ve prediktif bir faktör olarak kullanlılabileceği gösterilmiş(55).

Pavcnik-Arnol M ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sepsisteki çocuklarda ve durumu kritik olan yenidoğanlarda LPS, sCD14, LBP, CRP, prokalsitonin düzeyleri çalışmıştır. Çalışmaya toplam 47 genel durumu bozuk neonatal ve 49 SIRS veya sepsis şüpheli çocuk dahil edilmiştir. Çalışmada hastalar SIRS ve sepisis diye iki gruba ayrılmıştır. Sonuçta sepisli grupta serum LBP düzeyi diğer gruba göre daha yüksek çıkmıştır(56).

Bizim yaptığımız çalışma sonucunda da gram negatif bakteri enfeksiyonlarında LBP düzeyleri diğer gruplara göre belirgin olarak yüksek değerde bulundu. Çalışmamızda diğer

gruplarda da LBP düzeyi yüksek olarak bulundu. Çalışmamızda bakılan CRP ve fibrinojen düzeyleri de akut faz reaktanı olarak yüksek tespit edildi.

Çalışmamız Claudi SM'nin çalışmasına benzerdi. Gerek hasta sayısı gerekse çalıştığımız hastaların özelliği bakımından uyuşuyordu. Bizim çalışmamız ve onların çalışmasında gram negatif enfeksiyonlarda LBP serum değeri belirgin olarak yüksekti.

Volimer ve arkadaşlarının çalışmasında etkenlere yönelik veya o etkenlerde LBP düzeyleri ayrı olarak değerlendirmemiştir. Bu nedenle Volimer ve arkadaşları daha çok akut faz reaktanı olarak LBP'yi çalışmışlardır. Yapmış oldukları çalışmada tekrar eden enfeksiyonlarda LBP düzeyinin CRP'den daha erken yükselmesi enfeksiyonu erken saptamak açısından LBP'nin CRP'ye göre daha önemli ve hassas olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da enfeksiyonda LBP düzeyi bariz olarak yüksekti. Bu yönüyle çalışmamız bu çalışmaya uyum göstermektedir(47).

Derganc M ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gram-negatif ve gram pozitif hasta ayrımı yapılmamış, fakat bakteriyel ve bakteriyel olmayan diye hastaları iki gruba ayırt etmişler. Eğer Volimer'in yapmış olduğu çalışma gibi LBP sadece akut faz reaktanı olarak düşünülseydi diğer hasta grubunda da yüksek olması beklenirdi. Fakat LBP sadece bir akut faz reaktanı değildir. Yapılan bu çalışmada bakteriyel enfeksiyonlarda LBP düzeyini yüksek bulmuşlar. Bizim bulduğumuz veriler bu çalışmaya uyum göstermektedir(48).

Villar ve arkadaşları özellikle sepsisli hastalarda serum LBP düzeylerini yüksek bulmuşlardır.Bu yönüyle bizim değerlerimiz de Villar ve arkadaşlarının çalışmalarıyla uyum gösteriyordu (49).

Pavare J ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada etkenler ayrı olarak belirtilmemiş ve her bir etkenin ayrı ayrı LBP serum düzeyleri belirlenmemiştir. Yine de bu çalışmada bakteriyel enfeksiyonlarda LBP düzeyleri yüksek tespit edilmiş ve bu çalışmayla bizim çalışmamız uyumlu bulunmuştur(50).

Postor rojo O ve arkadaşları inlamatuar bağırsak hastalığı (İBH) olan kişilerde çalışma yapmıştır(52). Bizim çalışmalarımızdaki hiçbir hastada İBH yoktu. Fakat tedavi sonrası oluşan mukozit ve nötropeni nedeni ile savunma mekanizmasında bozulma nedeniyle bağırsak duvarından bakterilerin invaze olduğunu bilmekteyiz. Bunu takiben bakteriyel endotoksin üretimi, bakteriyemi, nekroz ve hemorajiler gelişebilir. Mukozit sonucu bakteri translokasyonu da kolaylaşır. Bu hasta grubunda yetersiz inflamatuvar yanıt sonucu ancak %60 kadarında semptom görülebilmekte ve enfeksiyon etkenlerinin izolasyonu için yapılan

tüm tetkiklerin sonucunda %30-50 hastada etken izole edilebilmektedir (57). Bu sebepten ötürü bizim çalışmamızdaki nötropenik hastalarda özellikle nedeni bilinmeyen ateş grubundaki hastalarda intestinal sistemde oluşan hadiseler serum LBP düzeyindeki yükseklikliere katkıda bulunmuş olabilir.

Pavcnik-Arnol M ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, Villar J ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, Derganc M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalara bizim çalışmamız uyum gösteriyordu. Sonuç olarak sepsis şüphesi olan hastalarda serum LBP düzeyleri, LPS ve sCD14'e göre daha anlamlı ve daha hassas bulunmuştur. LBP düzeylerinin özellikle 48. saat ölçümlerinin yapılması CRP'ye göre daha iyi sonuç vermektedir. Çoğu literatür verileri sepsis ve SIRS ayrımında ve dahası bakteriyel enfeksiyon durumlarında serum LBP düzeyinin önemli prediktif bir değer olduğunu düşündürmektedir(56).

Hopstaken MR ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada akut bronşit ve pnönomi ayrımında LBP, CRP ve fibrinojen çalışılmıştır (58). Çalışmaya toplam 95 hasta alınmıştır. Sonuç olarak bronşitte fibrinojen ve LBP'nin eşit güçte prediktif değere sahip olduğu görülmüştür. Fakat pnomonili hastalarda CRP, fibrinojen ve LBP değerleri arasında bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmalara bizim bulgularımız uyum göstermemektedir. Hopstaken MR ve arkadaşları tarafından çalışmaya alınan hastalara klinik ve radyolojik olarak tanı konulmuş ancak mikrobiyolojik olarak ayrım yapılmamıştır. Bu ayrımın olmaması ve etkeni bakılmadan pnömonilerin hepsinin bir grup olarak değerlendirilmesi farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olabilir. Bu yüzden çalışmamız Hopstaken MR ve arkadaşlarının çalışmalarına uyum göstermemiş olabilir(58).

6.SONUÇLAR

Yaptığımız bu çalışmaya toplam olarak 60 febril nötropenik hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların çoğu hematolojik maligniteli veya solid tümörleri olan ve kemoterapiye bağlı febril nötropeni gelişen yetişkin hastalardı. Çalışmamızda hastalardaki gram-negatif enfeksiyonların belirlenmesinde Lipopolisakkarit Binding Protein (LBP) seviyesinin önemi ve diğer akut faz reaktanlarla karşılaştırılmasını amaçladık.

Nötropenik Nedeni Bilinmeyen Ateş (NNBA) grubunda CRP düzeyi 6,51µgr/mL, LBP düzeyi 12,86µ/dl, Fibrinojen düzeyi 388,96 mg/dl olarak düşük değerlerde bulundu. Dolayısiyla sadece LBP düzeyine bakılarak NNBA'li hastalarda etyolojinin bakteriyel veya viral orjinli olup olmayacağının tahmin edilemiyeceği kanısına varıldı.

Gram–negatif enfeksiyona sahip hastalar grubu ile sepsisli hastalar grubunun CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

CRP değeri gram–negatif enfeksiyona sahip hastalar grubunda gram pozitif gruba göre istastistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek çıktı ($p< 0.001$).

Gram-negatif enfeksiyona sahip hastaların CRP değeri Nötropenik Nedeni Bilinmeyen Ateş grubundaki hastaların CRP değeri ile karşılaştırıldığında, gram-negatif gruptaki hastaların CRP değeri daha yüksek bulundu.Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p< 0.001$).

Sepsisli hasta grubunun CRP değeri, gram pozitif hasta grubunun CRP değerine göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p< 0.001$). (Tablo 8'de gösterildi.)

Gram pozitif grupla NNBA grubu karşılaştırıldığında gram pozitif gruptaki hastaların CRP değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p< 0.001$).

Sepsis grubu ile NNBA grubu karşılatırıldığında sepsis grubundaki hastalarda bulunan CRP değeri daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p< 0.001$).

LBP seviyesi Gram-negatif enfeksiyona sahip hastalar grubunda diğer tüm hasta gruplarına göre daha yüksekti ve istatitiksel olarak anlamlı bulundu($p< 0.001$).

Gram pozitif enfeksiyona sahip hastalar ile NNBA grubu karşılaştırıldığında gram pozitif gruptaki hastaların LBP değeri, daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Sepsis grubu hastaların LBP düzeyi ile Gram-pozitif enfeksiyona sahip hastalarda bulunan LBP düzeyi karşılaştırıldığında bu iki hasta grubunun LBP değeri birbirine yakındı. İstatiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Fibrinojen düzeyleri bakımından gram-pozitif enfeksiyona sahip hastalar ile NNBA'lı hastalar karşılaştırıldığında gram pozitif grupta daha yüksek fibrinojen seviyeleri bulundu. Bu istatiksel olarak anlamlıydı ($p< 0.01$).

Yine fibrinojen düzeyleri bakımından Gram-negatif enfeksiyona sahip hastalar grubu ile NNBA'lı hastalar karşılaştırıldığında gram negatif gruptaki hastalarda daha yüksek fibrinojen seviyeleri bulundu. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p< 0.01$).

Sonuç olarak; Lipopolisakkarit Binding Protein düzeyleri gram-negatif enfeksiyona sahip hastalar grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulundu. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı. LBP düzeyindeki artış febril nötropenik hastalarda gram-negatif bakteri enfeksiyonun erken tanısında belirtec olarak kullanılabilir. Bu yüzden febril nötropenik hastalarda diğer akut faz reaktanları yanında LBP düzeylerinin de tayin edilmesi uygun bir seçenek olabilir. Ancak bütün bunlara rağmen bu konuda kesin sonuçlara ulaşmak için daha fazla hasta sayısına ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı .

KAYNAKLAR

1. Fingberg F. Infections patients with cancer. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JR (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16 th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies 2005; p 489-496.

2. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Febril nötropeni çalışma grubu. Flora 2004; 9(1): 5-28.

3. Oude Nijhuis CSM, Vellenga E, Daenen SMGJ, van der Graaf WTA, Gietema JA, Groen HJM, Kamps WA, De Bont E S J M. Lipopolysaccharide-binding protein:a possible diagnostic marker for gram-negative bacteremia in neutropenic cancer patients. Intensive Care Med 2003; 29: 2157–2161.

4. Faure E, Equils O, Sieling PA. Bacterial lipopolysaccharide activates NF-kappa B through toll-like receptor 4 (TLR-4) in cultured human dermal endothelial cells. Differential expression of TLR-4 and TLR-2 in endothelial cells. J Biol Chem 2000; 275: 11058–11063.

5. Bodey GP, Rolston KVİ. Management of fever in neutropenic patients. J İnfect Chemother 2001; 7: 1-9.

6. Alexander SW, Walsh TJ, Freifeld AG, Pizzo PA. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology 4.th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Com. 2002; p 1239–1284.

7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow GP, Brown AR, Glandra T et al. 2002 guidelines fort pense the use of antimicrobial agent in neutropenic patients with cancer. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2002; 34: 730–750.

8. Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology 3th ed. Philadelphia: JP Lippincott 1997; p 1069-1095.

9. Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: Executive Summary. Clin Infect Dis 2004; 39 :49-52.

10. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K et al. Antimicrobial therapyn of unexplained fever in neutropenic patients-guidelines of the infectious diseases. Ann Hematol 2003; 82 (Suppl 2):105-117.

11. American Society of Clinical Oncology.Update of recommendations for the use of hematopoetic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Onkol 1996; 14: 1957-1960.

12. Azap A. Farklı immünkompromize hastalarda etken mikroorganizmalar In: Akova M, Akan H (eds). Febril Nötropeni. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi , 2010; sayfa 75-77.

13. Özer S, Oltan N, Salepçi T, Gençer S. Febril nötropenik olguların irdelenmesi. Klimik Dergisi 1999; 12: 32-35.

14. Bodey GP, Buckley M, Sahte YS, Freireich EJ. Quantative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acut leukemia. Ann Intern Med 1966; 64: 328-40.

15. 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. British Journal of Haematology,1999, 580-588.

16. De Bock R, Cometta A, Kern W.Insidence of single agent gram-negative bacteremias in neutropenic cancer patients in EORTC-IATG trials of emprical therapy for febrile neutropenia. In: Program and abstract of the 41 st Intersience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy (Chicago). Washington DC:American Society for Microbiolgy, 2001: 445.

17. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia:epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis 2005; 40:240-245.

18. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infection in patients with cancer. Clin Infect Dis 2003; 37: 1144-1145.

19. Zinner SH. New pathogens in neutropenic patients with cancer;an update fort the new milenium. Int J Antimicrob Agents 2000; 16:97-101.

20. Demirkazık A. Febril nötropenide risk değerlendirmesi. 3. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Özet Kitabı. 2004:11-14.

21. Özer S, Oltan N, Salepçi T, Gençer S. Febril nötropenik olguların irdelenmesi. Klimik dergisi 1999; 12:32-35.

22. Saba R. Febril nötropenik hastalarda klinik değerlendirme In: Akova M, Akan H (eds). Febril Nötropeni. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi , 2010; sayfa 97-102.

23. Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immuncompromised patients. Int J Antimicrob Agents 2000; 16:87-89.

24. Mete B, Öztürk R. Febril nötropenik hasta grubunda laboratuar yöntemi In: Akova M, Akan H (eds). Febril Nötropeni. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi , 2010; sayfa 211-217.

25. Doğan Çelik A, Öztürk R. Febril nötropenik hastalarda invaziv kandida infeksiyonları In: Akova M, Akan H (eds). Febril Nötropeni. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi , 2010; sayfa 415-429.

26. Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, Wright SD, Mathison, Tobias PS, Ulevitch RJ. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. Science 1990; 249: 1429–1431.

27. Schumann RR, Kirschning C, Unbehaun A, Aberle H, Knopf HP, Lamping N, Ulevitch RJ, Herrmann F et al. Lipopolysaccharide binding protein (LBP) is a secretory class 1 acute phase protein requiring binding of the transcription factor STAT- 3, C/EBPß, and AP-1. Mol Cell Biol 1996;16: 3490–3503.

28. Fierer J, Swancutt MA, Heumann D, Golenbock D. The role of lipopolysaccharide binding protein in resistance to Salmonella infections in mice. J Immunol. 2002; 168(12):6396-6403.

29. Beamer Lesa J, Carroll S F, Eisenberg D. The BPI/LBP family of protein : A structural analysis of conversed regions. Protein Science 1998; 7:906-914.

30. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature 2002, 420: 885-891.

31. Agnese DM, Calvano JE, Hahm S, Coyle SM, Corbett SA, Calvano SE et al. Human Toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. J Infect Dis 2002; 186:1522-1525.

32. Savaşan L. K.Kronik periodontitis ile serum C-reaktif protein düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı, Doktora tezi Ankara, 2006.

33. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, et al. Diagnostic value of C-reactive protein in discriminating fungal from nonfungal pulmonary infiltrates in patients with hematologic malignancies. Support Care Cancer 2006;14(8):874-847.

34. Erten N, Genc S, Besisik SK, et al. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. J Chin Med Assoc. 2004; 67(5):217-221.

35. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, et al. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians Health Study. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1347.

36. Green F, Humphries S, Control of plasma fibrinogen levels. Baillieres Clin Haematol 1989; 2: 945.

37. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin–6. Eur Heart J 2000; 21:1574.

38. Akıncı E. Kan C-Reaktif Protein, D-Dimer ve Fibrinojen Düzeylerinin Santral ve Periferik Vertigo Ayırıcı Tanısındaki Yeri.Gazi Üniversitesi Tıp Fakultesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara , 2006

39. Gelfand J A., Callahan V. Fever of Unknown Origin In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JR, et al (eds).Harrison's Principles of Internal Medicine .16th ed.New York: Mc Graw-Hill Companies 2005; p 116-121.

40. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M, Georgala A, Al-Hakak L, Paesmans M, et al. Causes of fever in cancer patients Support Care Cancer 2006;14:763-769.

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

42. Cordonnier C, Buzyn A, Lverger G, et al. Epidemiology and risk factors for grampositive coccal infections in neutropenia : toward a more targeted antibiotic strategy. Clin Infect Dis 2003; 36:149-158.

43. Marron A, Carratala J, Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Serious complications of bacteremia caused by Viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2000; 31: 1126–1130.

44. Mete B, Tabak F, Ar C, Demirel A, Özaras R, Öngören Ş, Soysal T, Mert A, Ferhanoğlu B,. Aydın Y, Ülkü B, Öztürk R. Febril nötropenik hastalarda etken dağılımı: Cerrahpaşa deneyimi 8.Febril Nötopeni Sempozyumu.Ankara Türkiye 21-26 Şubat 2006.

45.Engel A, Marc E, Kern P, Kern WV. An analysis of ınterleukin-8 , interleukin-6 and c-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. Infection1998; 26 (4) :1439-1444.

46. Prat C, Sancho JM, Dominguez J, Xicoy B, Gimenez M, Ferra C, Blanco S, Lacoma A, Ribera JM, Ausina V. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. Leuk Lymphoma. 2008;49(9):1752-61.

47. Volimer T, Piper C, Kleesiek K, Dreier J. Lipopolysaccharide-Binding Protein a new biomarker for infectious endocarditis. Clinical Chemistry 2009; 55:2:295-304.

48. Derganc M, Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, Kopitar AN , Gmeiner-Stopar T. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children. Intensive Care Med 2009; 35:1950–1958.

49. Villar J, Pérez-Méndez L, Espinosa E, Flores C, Blanco J, Muriel A, Basaldúa S, Muros M, Blanch L, Artigas A, Kacmarek RM; GRECIA and GEN-SEP Groups. Serum lipopolysaccharide binding protein levels predict severity of lung injury and mortality in patients with severe sepsis. PLoS One. 2009; 31;4(8):6818.

50. Pavare J, Grope I, Kalnins I, Gardovska D. High-mobility group box-1 protein, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in children with community acquired infections and bacteraemia: a prospective study. BMC Infect Dis. 2010; 16:10–28.

51. Hernández C, Ortega F, García-Ramírez M, Villarroel M, Casado J, García-Pascual L, Fernández-Real JM, Simó R. Lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. Retina. 2010 ; 30(2):345–352.

52. Pastor Rojo O, Lopez San Roman A, Albeniz Arbizu E, de la Hera Martínez A, Ripoll Sevillano E, Albillos Martínez A. Serum lipopolysaccharide-binding protein in endotoxemic patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2007 ;13(3):269-77.

53. Ubenauf KM, Krueger M, Henneke P, Berner R. Lipopolysaccharide binding protein is a potential marker for invasive bacterial infections in children. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26(2):159-62.

54. Regueiro V, Campos MA, Morey P, Sauleda J, Agustí AG, Garmendia J, Bengoechea JA. Lipopolysaccharide-binding protein and CD14 are increased in the bronchoalveolar lavage fluid of smokers. Eur Respir J. 2009 ;33(2):273-81.

55. Lepper PM, Schumann C, Triantafilou K, Rasche FM, Schuster T, Frank H, Schneider EM, Triantafilou M, Von Eynatten M. Association of lipopolysaccharide-binding protein and coronary artery disease in men. J Am Coll Cardiol. 2007 3; 50(1):25-31.

56. Pavcnik-Arnol M, Hojker S, Derganc M. Lipopolysaccharide-binding protein, lipopolysaccharide, and soluble CD14 in sepsis of critically ill neonates and children. Intensive Care Med. 2007; 33(6):1025-32.

56 Bodey GP. Unusual presentations of infection in neutropenic patients. Int J Antimicrob Agents 2000; 16:93-95.

58. Hopstaken RM, Cals JW, Dinant GJ. Accuracy of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and fibrinogen compared to C-reactive protein (CRP) in differentiating pneumonia from acute bronchitis in primary care. Prim Care Respir J. 2009; 18(3):227-230