

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**FEBRİL NÖTROPENİLİ OLGULARDA  
HEPATOSİT GROWTH FAKTÖR VE  
PROİNFLAMATUVAR SİTOKİN  
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DOKTORA TEZİ**

**Dr. Mehmet ÖZDEN**

**2012**

## ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Emine ÜNSALDI

Bu tez Yüksek Lisans/Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. H. Handan AKBULUT  
İmmünoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN

Danışman

Yüksek Lisans/Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

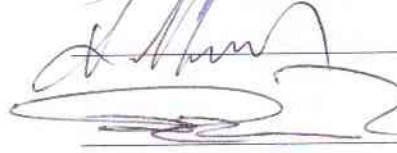
Prof. Dr. H. Handan AKBULUT



Prof. Dr. Vedat BULUT



Prof. Dr. Kutbettin DEMİRDAĞ



Prof. Dr. Serpil BULUT



Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN



## TEŞEKKÜR

İmmünoloji Anabilim Dalını kuran ve bugünlere gelmesini sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Vedat BULUT'a, doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde ve tezimin yazım aőamasında katkıları olan başta değerli hocam Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN'a, Prof. Dr. Handan AKBULUT'a ve Doç. Dr. Fulya İLHAN'a,

Akademik hayatım başta olmak üzere hayatımın her anında sabır ve destekle hep yanımda olan sevgili eőime ve kızlarıma teőekkürlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iv</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>vii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>1. ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ</b>	<b>3</b>
3.1. Genel Bilgiler	4
3.1.1. Febril Nötropeni	4
3.1.1.1. Febril nötropeni tanımı	5
3.1.1.2. Febril nötropenide risk faktörleri	5
3.1.1.3. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon kategorileri	7
3.1.1.4. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkenleri	8
3.1.1.5. Febril nötropenik hastalarda tanı	11
3.1.1.5.1. Öykü ve fizik muayene	12
3.1.1.5.2. Temel laboratuvar testleri	13
3.1.1.5.3. Fungal enfeksiyonlara yönelik tetkikler	16
3.1.1.5.4. Radyolojik incelemeler	18
3.1.1.5.5. Moleküler yöntemler	18
3.1.1.6. Febril nötropenik hastalarda tedavi	19
3.1.1.6.1. Düşük riskli hastalara yaklaşım	19
3.1.1.6.2. Başlangıçta empirik, i.v. antibakteriyel tedavi	20
3.1.1.6.3. Başlangıçta empirik, oral antibakteriyel tedavi	21
3.1.1.6.4. Empirik tedavide modifikasyonlar	22
3.1.1.7. Febril nötropenili hastanın izlenmesi	25
3.1.1.8. Antibiyotik profilaksisi	26
3.1.1.9. Antifungal profilaksi	26
3.1.1.10. Antiviral ilaçların kullanımı	27
3.1.1.10. Febril nötropenide empirik tedavi süresi	27

3.1.1.11. Koloni stimüle edici ajanlar ile profilaksi	28
3.1.2. Hepatosit growth faktör	28
3.1.3. Proinflamatuvar sitokinler	31
3.1.3.1. Tanım	31
3.1.3.2. Sitokinlerin işlevlendirilmesi ve sınıflandırılması	33
3.1.3.3. İnterlökin-1 (IL-1)	34
3.1.3.4. İnterlökin-6 (IL-6)	35
3.1.3.5. İnterlökin-8 (IL-8)	37
3.1.3.6. Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )	37
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>40</b>
4.1. Hastalar	40
4.1.1. Tedavi ve izlem	40
4.1.2. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi	40
4.2. Laboratuvar ölçümleri	41
4.3. İstatistiksel analizler	41
<b>5. BULGULAR</b>	<b>42</b>
<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>49</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>55</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>69</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk skorlaması	7
<b>Tablo 2.</b> Konak immünesinde bozukluklar ve sık görülen patojenler	11
<b>Tablo 3.</b> Febril nütropeni olgularında mikroorganizma sıklığı ve mortalite oranları	11
<b>Tablo 4.</b> Nütropenik hastalarda enfeksiyon bölgeleri	13
<b>Tablo 5.</b> Empirik Antibiyotik Seçimini Etkileyen Faktörler	21
<b>Tablo 6.</b> Febril nütropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisi	22
<b>Tablo 7.</b> Febril nütropenik hastalarda tedavi ile düşmeyen ateşin nedenleri	26
<b>Tablo 8.</b> Koloni stimulan faktör kullanımı ile ilgili öneriler	28
<b>Tablo 9.</b> Nütropenik ateş olgularının demografik özellikleri ve risk faktörleri	42
<b>Tablo 10.</b> Klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanan enfeksiyonların dağılımı	43
<b>Tablo 11.</b> Febril nütropeni olgularından izole edilen mikroorganizmalar	43
<b>Tablo 12.</b> Febril nütropeni olgularında kullanılan empirik antimikrobiyal tedaviler ve hasta sayıları	44
<b>Tablo 13.</b> Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ve kontrol grubunun ortalama HGF ve CRP düzeyleri	45
<b>Tablo 14.</b> Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ve kontrol grubunun ortalama IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ düzeyleri	46

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ortalama HGF düzeyleri 45
- Şekil 2.** Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ortalama IL-1 düzeyleri 46
- Şekil 3.** Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ortalama IL-6 düzeyleri 47
- Şekil 4.** Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ortalama IL-8 düzeyleri 47
- Şekil 5.** Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ortalama TNF- $\alpha$  düzeyleri 48

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>BAL</b>	: Bronkoalveolar lavaj
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirus
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>CSF</b>	: Koloni stimüle edici faktör
<b>EORTC</b>	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>GBS</b>	: Grup B streptokok
<b>GSBL</b>	: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
<b>HGF</b>	: Hepatosit growth faktör
<b>HRCT</b>	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
<b>HSV</b>	: Herpes Simplex virus
<b>IDSA</b>	: Amerika Enfeksiyon hastalıkları Derneği
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İFİ</b>	: İnvaziv fungal enfeksiyon
<b>KNS</b>	: Koagülaz negatif stafilokok
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>MASCC</b>	: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer
<b>MRSA</b>	: Metisiline direçli <i>S. aureus</i>
<b>NBA</b>	: Nedeni bilinmeyen ateş
<b>NCCN</b>	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
<b>PAF</b>	: Platelet aktive edici faktör
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PNL</b>	: Polimorfonükleer lökosit
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	: Transforming growth factor $\beta$
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$
<b>VRE</b>	: Vankomisin dirençli enterokok
<b>VZV</b>	: Varisella Zoster virus

## 1. ÖZET

Kanserli hastalarda gelişen febril nötropeni, morbidite ve mortaliteden sorumlu en önemli faktördür. Nötrofil sayısının azalması enfeksiyon riskini artırmaktadır. Nötropenin şiddeti ve süresi enfeksiyon riskini belirgin olarak etkilemektedir. Hepatosit growth faktör; hepatopöietin A ve scatter faktör olarak da bilinen, disülfid bağlarıyla birbirine bağlanmış 34 kDa ve 69 kDa ağırlığında iki subünitten oluşmuş heterodimerik bir proteindir. Enfeksiyon hastalıklarının akut fazı sırasında HGF düzeylerinin arttığı ve bunun hasarlı organlarda regenerasyon sürecini yansıttığı düşünülmektedir. Bu çalışmada febril nötropeni olgularında, tedavi öncesi, tedavinin 48. saati ve tedavi sonu HGF, CRP ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinin tekrarlayan ölçümleri ile tanıl ve prognostik değerinin olup olmadığı ve febril nötropenik olgularda özellikle HGF'nin biyomarker olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Febril nötropeni tanısı konulan 20 olgu ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişi çalışma kapsamına alındı. Olguların başlangıç, tedavinin 48. saati ve tedavi sonu olmak üzere ardışık serum HGF, CRP ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Hastaların tedavi öncesi HGF düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Ayrıca, hastaların tedavinin 48. saati ve tedavi sonu HGF düzeylerinin başlangıç düzeylerine göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Olguların, başlangıç serum HGF düzeylerinin CRP düzeyleri ile anlamlı düzeyde korele olduğu görüldü. Yüksek risk grubundaki hastaların serum ortalama HGF düzeylerinin, düşük risk grubundaki hastaların HGF düzeylerine göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Febril nötropeni olgularında tedavi öncesi IL-6 düzeylerinin tedavi sonunda anlamlı düzeyde düştüğü ve kontrol grubu ile tedavi sonu düzeyler arasında anlamlı fark gözlenmediği saptandı. Tedavi öncesi TNF-alfa düzeylerinin ise hem tedavinin 48. saatinde hem de tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü saptandı. IL-1 ve IL-8 düzeylerinin ise tedavi ile anlamlı değişiklik göstermediği belirlendi. Bulgularımız; febril nötropeni olgularında, ardışık olarak ölçülen serum HGF düzeylerinin risk düzeyini belirlemede ve ve hastalığın prognozunu tahmin etmede önemli bir marker olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Febril nötropeni, Hepatosit growth faktör, CRP, sitokin

## 2. ABSTRACT

### EVALUATION OF HEPATOCYTE GROWTH FACTOR (HGF) AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA

Febrile neutropenia is the most important factor responsible for the morbidity and mortality in oncologic patients. Decreased amount of neutrophil count, increases the risk of severity and increased time extension of infection. Hepatocyte growth factor (HGF), also known to as hepatopoietin A or scatter factor, is a heterodimeric protein composed of a 69-kD  $\alpha$ -subunit and a 34-kD  $\beta$ -subunit linked together by a disulphide bond. It has been proposed that the increase of HGF levels during the acute phase of infectious diseases might reflect regeneration process in injured organ. The present study aimed to determine serum HGF, CRP and proinflammatory cytokines levels in the cases of febrile neutropenia and to examine whether sequential measurements of serum HGF and cytokines levels could be an indicator in the treatment and prognosis of the disease. The study consisted of 20 patients with febrile neutropenia and 20 healthy volunteers. Sequential plasma HGF levels of the cases, including measurements at the onset, at the 48th hour and at the end of the treatment, were studied using ELISA method. Pre-treatment HGF levels of the patients were found significantly higher, relative to those in the control group. Furthermore, hour 48 and post-treatment HGF levels of the patients were observed to drop significantly in comparison to pre-treatment levels. Baseline plasma HGF levels of the cases were found correlated with CRP levels. Serum levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 decreased significantly at the hour 48 and end of treatment. No significant difference was found between pre-treatment serum IL-8 and IL-1 levels and levels of the post-treatment. Our results indicate that sequentially measured HGF levels in febrile neutropenia cases may be an important biomarker in determining risk score and evaluating the prognosis of disease.

**Key words:** Febrile neutropenia, Hepatocyte growth factor, CRP, cytokine

### 3. GİRİŞ

Kemoterapi alan kanser hastalarında, tedaviye bağlı mortalitenin nedeni nötropeni sırasında gelişen sistemik enfeksiyonlardan kaynaklanan multiorgan yetmezliğidir (1). Enfeksiyonlu çoğu nötropenik hastada, ateş ilk semptomdur (1). Nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar hayatı tehdit ettiğinden dolayı, ateş oluşur oluşmaz, enfeksiyonun mikrobiyolojik delili elde edilmeden önce, hemen ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (2,3). Özellikle nötropenik hastada sadece klinik değişkenleri kullanarak düşük veya yüksek risk gruplarının belirlenmesi yeterli değildir. Bu ortamda, enfeksiyon tanısı veya riskin değerlendirilebilmesi için güvenilir ve kolay uygulanabilir parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. En bilinen parametre, proinflamatuvar sitokin salınımından sonra üretilen bir akut faz proteini olan C-reaktif protein (CRP)'dir (4). CRP konsantrasyonu 24 saat içinde artar ve hemen hemen tüm mikrobiyal enfeksiyonlarda yüksek olarak saptanır. Ancak, CRP'nin spesifitesinin çok düşük olması, mikrobiyal enfeksiyonun bir göstergesi olma güvenilirliğine engel olmaktadır (4). Son yıllarda yapılan çalışmalarda proinflamatuvar sitokinler enfeksiyonlar için bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Birçok çalışma, İnterlökin-6'nın (IL-6) bakteriyeminin önemli bir göstergesi olduğunu desteklemektedir (5,6).

Hepatosit growth faktör (HGF), dokuların birçoğunda growth hormon benzeri etkileri olan, çeşitli epitel ve endotel hücrelerinde mitojenik, morfojenik etkileri olan multifonksiyonal bir polipeptittir (7). Hepatosit growth faktör; hepatopietin A ve scatter faktör olarak da bilinen, disülfid bağlarıyla birbirine bağlanmış 34 kDa ve 69 kDa ağırlığında iki subünitten oluşmuş heterodimerik bir protein olup organotropik fonksiyonları geniş bir şekilde araştırılmıştır. Fizyolojik olarak karaciğer, böbrek ve akciğerlerin rejenerasyonunda görev yapan bir organotropik faktör olarak önemli bir rol oynar. Buna göre birçok dokuda hasarlanmaya yanıt olarak vücutta mezenkimal hücreler aracılığıyla üretildiği ve hasarlı organdaki epitel hücrelerinin rejenerasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8,9). HGF, sistemik dokuda anjiogeniktir. HGF titreleri malignite ile ve belirli sistemik kanserlerin metastatik fenotipi ile koreledir (10). HGF'nin malign hücre transformasyon, büyüme, invazyon ve kanser hücrelerinin metastazından sorumlu olduğu gösterilmiştir (11,12). Sepsis, inflamatuvar akciğer hastalıkları ve pnömonide serum HGF düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (13,14). Özellikle akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda serum ve

lokal sıvılardaki HGF düzeyleri incelenmekle birlikte enfeksiyon hastalıklarında serum HGF düzeyi ve prognostik değeri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Febril nötropeni sürecinin değişik klinik evrelerindeki serum HGF, sitokin ve CRP düzeylerinin saptanması ve bu parametrelerle klinik ve mikrobiyolojik veriler arasındaki ilişkinin ortaya konulmasının, riskin erken tesbitini, tedavi yaklaşımlarını ve prognoz tayinini mümkün kılabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda kansere bağlı febril nötropeni olgularında, tedavi öncesi, 48. saat ve tedavi sonu HGF, CRP ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinin tekrarlayan ölçümleri ile tanısız ve prognostik değerinin olup olmadığı ve febril nötropenik olgularda özellikle HGF'nin biyomarker olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### **3.1. Genel Bilgiler**

#### **3.1.1. Febril Nötropeni**

Kanser tanı ve tedavisindeki gelişmeler son yıllarda nötropenik hasta sayısında artışa neden olmuştur (15, 16). Nötropeni, çoğu sitotoksik kemoterapi ilacının sık karşılaşılan ve beklenen bir sonucu olup kemik iliğini etkileyen malignitelerin sık bir komplikasyonudur (17). Sitotoksik ajanlar malign hücreleri öldürürken, hızlı bölünme özelliği olan kemik iliği ve müköz membranlardaki normal hücreleri de ortadan kaldırarak kemik iliğinin baskılanmasına ve fizyolojik bariyerlerin bozulmasına yol açmaktadır (17). Nötrofiller konak savunmasında, özellikle bakteriyel ve fungal patojenlere karşı önemli rol oynamaktadır. İnvazyon yapan organizmaların sınırlandırılmasında ve enfeksiyonların elimine edilmesinde rolü olan birçok inflamatuvar yanıt aracılık ederler. Dolayısıyla, nötropeni oluştuğunda hem enfeksiyonlara duyarlılık artmakta hem de enfeksiyonlara karşı oluşacak olan inflamatuvar yanıt azalmaktadır. Nötropenik bir hastada aktif bir enfeksiyon varlığında dahi klinik belirti ve bulgular sili olabilir. Nötrofil yanıt yetersiz kalacağı için enfeksiyon hızla ilerleyip, yüksek morbidite ve mortalite ile seyrebilmektedir. Bu yüzden nötropenik hastalarda enfeksiyon olasılığı sürekli akılda tutulmalı ve bu hastalar yakından izlenmelidir (2, 18).

Günümüzde kanser tedavisinde yüksek dozlarda kemoterapi kullanılması ile ortaya çıkan kemik iliği supresyonu ve immunsupresyon, özellikle nötropenik hastaları ağır ve atipik enfeksiyonlara yatkın hale getirir. Bu tip hastalarda major morbidite ve mortalite nedeni büyük oranda zemindeki hastalıklar değil, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardır (19). Nötropenik hastalarda inflamasyon ve enfeksiyon

beklenenden daha silik klinik belirti ve bulguyla seyrederek ve çoğu durumda enfeksiyonun tek belirtisi ateş olabilir. Enfeksiyöz veya diğer nedenlerin ayrılabilmesi her zaman mümkün değildir. Nötropenik hastaların sadece % 30-50'sinde ateşin kaynağı klinik ya da mikrobiyolojik olarak tanımlanabilirken, diğer durumlarda kaynak saptanamamaktadır. Nötropenik hastalarda enfeksiyon son derece hızlı ve yüksek mortalite ile seyredebileceği için febril nötropenik hastalar olası enfeksiyon odakları yönünden değerlendirilmeli, gerekli klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik incelemeler hızla yapılarak zaman kaybetmeden empirik antibiyotik tedavisinin başlanması gerekmektedir (17, 19, 20).

### **3.1.1.1. Febril nötropeni tanımı**

Febril Nötropeni Çalışma Grubu tarafından hazırlanan kılavuz önerilerinde kemoterapi sonrası mutlak nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya 500 ile  $1000/\text{mm}^3$  arasında olup da 24 – 48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen kanser hastalarında oral veya aksiller vücut ısısının tek ölçümde  $38.3^{\circ}\text{C}$  ve üzerinde olması veya bir saatten uzun süre  $38^{\circ}\text{C}$ - $38.2^{\circ}\text{C}$  arası seyretmesi şeklinde tanımlanmaktadır (3). Nötropeni ağırlık derecesine göre 3 gruba ayrılmaktadır: (a) Ağırnötropeni: Mutlak nötrofil sayısı  $<100 \times 10^6/\text{L}$ ; (b) Orta derece nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı  $100-500 \times 10^6/\text{L}$ ; (c) Hafif nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı  $500-1000 \times 10^6/\text{L}$ . Nötropenik hastaların enfeksiyon risklerine göre sınıflandırılması ve düşük risk taşıyanların belirlenerek bu hastaların ayaktan takibi konusunda önemli çalışmalar yapılmaktadır (21,22).

### **3.1.1.2. Febril nötropenide risk faktörleri**

Nötropenik hastalarda enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran çeşitli faktörler bulunmaktadır. Her febril nötropenik hasta gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Bu hastaların prognozunun önceden tahmin edilmeye çalışılması son yıllarda üzerinde durulan en önemli konulardan biridir (23). Altta yatan hastalığın hematolojik malignite veya solid organ tümörlü hasta olması enfeksiyon gelişmesi ve enfeksiyonun kontrol edilmesi açısından farklı riskler oluşturmaktadır. Nötropenin hem derinliği (nötrofil düzeyi  $<100/\text{mm}^3$ ), nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü ve beklenen nötropeni süresinin 10 günden fazla olması enfeksiyon oluşumu için en önemli risk faktörleridir (24,25). Polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan ve ateş gelişen hastalarda %60'ın üstünde (%50-80) enfekte olma riski vardır. Özellikle bu sayı

100'ün altına düştüğünde bakteremi ile seyretme olasılığı daha yüksektir. Nötropenin 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 çıktığı görülmektedir (26-28).

Üç haftadan uzun süreli nötropenik hastalarda bakteriyel veya fungal enfeksiyon gelişme riski oldukça yüksektir. Uzun süreli kateterler, antimikrobiyal tedavilere bağlı hastanın endojen mikroflorasındaki kolonizasyon paternlerinin değişmesi, önceki tedaviler, altta yatan hastalık, transplantasyon tipi gibi faktörler de enfeksiyonlara yatkınlığı ve olası enfeksiyon etkenlerini belirleyici rol oynar. "European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)" febril nötropeni insidansını artıran faktörleri belirlemiştir (29). Aşağıdaki faktörlerden bir ya da fazlasına sahip hastalar yüksek risk altındadır:

- $\geq 65$  yaş
- İlerlemiş hastalık
- Önceki febril nötropeni epizodu
- Performans/kötü beslenme
- Planlanan yüksek kemoterapi doz yoğunluğu ( $\geq \%80$ )
- Eşlik eden hastalık
- Hastalığın histolojisi
- Hemoglobin  $< 12$  g/dL
- Serum albumin düzeyi  $< 3.5$  g/dL
- Nötropeni  $< 1.5 \times 10^9/L$
- Profilaktik antibiyotik kullanımının olmaması
- Vücut yüzey alanı  $< 2.0$  m<sup>2</sup>

Febril nötropenik hastaları ciddi komplikasyon riski açısından sınıflandırmaya yönelik başka çalışmalar olmakla birlikte, The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) skora sistemi, daha duyarlı, yanlış sınıflandırma olasılığı düşük ve pozitif prediktif değeri yüksek olduğundan en çok kullanılan sistemdir. MASCC skora sistemi, hastanın yaşı, öyküsü, ayaktan hasta veya yatan hasta olması, akut klinik belirtiler, tıbbi komorbid durum varlığı ve "hastalık yükü" ile değerlendirilen ateş ve nötropeni şiddeti gibi, ağırlıklı risk

faktörlerinin toplamıdır (Tablo 1). Bu skorlama sisteminde düşük riskli hastalar 21 puan ve üzerinde bir kümülatif skor ile tanımlanmaktadır. Bu hastalarda ciddi komplikasyon gelişme riski %10'un altındadır. Ciddi komplikasyonlar ise hipotansiyon, solunum yetmezliği, yoğun bakım ünitesine yatma ihtiyacı, yaygın damar içi pıhtılaşma, konfüzyon veya mental fonksiyonlarda bozulma, tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği, transfüzyon gerektiren kanama, tedavi gerektiren kardiyak aritmi, tedavi gerektiren böbrek yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. MASCC skoru, notrofil sayısı 500/mm<sup>3</sup>'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır (23, 25-27).

**Tablo 1.** “The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)” risk skorlaması (26 no’lu kaynaktan uyarlanmıştır)

Bulgular	Skor
Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı	
Asemptomatik veya hafif semptom	5
Orta düzeyde semptom	3
Ağır düzeyde semptom-ölümcül	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı >90 mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik malignite olup	4
önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş <60	2

\*Maksimum skor 26'dır. 21 puan ve üzeri düşük riski belirler.

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

Bu hastalar altta yatan hastalıklardan dolayı uzun tedavi görmek zorunda olan hastalardır. Bu tür hastalar düzenli olarak hastalıkları boyunca izlenmeli ve enfeksiyon geliştiği düşünüldüğünde, hızla değerlendirilmeli ve acil olarak tedavi müdahaleleri yapılmalıdır. Düşük riskli febril nötropenik hastalarda ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem önerilir (30,31).

### 3.1.1.3.Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon kategorileri

Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir (3, 20):

- Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Kan kültüründe mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyon (bakteriyemi). Kan

kültürü negatif olmasına rağmen başka bir klinik örnekten mikrobiyolojik olarak etkenin izole edildiği enfeksiyon.

- b. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak patojenin gösterilemediği enfeksiyon (örneğin pnömoni, perianal enfeksiyon, yumuşak doku enfeksiyonları gibi).
- c. Enfeksiyon dışı nedenler: Nedeni bilinmeyen ateş (NBA): Klinik ve mikrobiyolojik olarak gösterilebilmiş enfeksiyon bulgusu olmayan ateş.

Genel olarak febril nötropenik hastaların % 20-30'unda enfeksiyon klinik olarak saptanırken, % 15-20'sinde etken kan kültürlerinde, % 10'unda ise kan kültürü hariç diğer odaklardan alınan örneklerde gösterilmektedir. Geri kalan % 40'ında ise etken ve odak çoğunlukla saptanamamaktadır (NBA) (22,23). Ülkemizde çeşitli merkezlerde klinik ve mikrobiyolojik olarak gösterilmiş enfeksiyonların oranı % 30-65 arasında değişmektedir (32-34). EORTC çalışma serilerinde febril nötropeni olgularında enfeksiyon odağı olarak orofarenks %25, solunum yolları %25, deri-yumuşak doku ve intravasküler kateter %15, gastrointestinal sistem %15, perianal bölge %10, üriner sistem %5-10, burun-sinüs %5 sıklıkla bildirilmiştir (35).

#### **3.1.1.4. Febril nötropenik hastalarda enfeksiyon etkenleri**

EORTC'nun yürüttüğü geniş çalışmalarda toplam 800 bakteremi olgusu değerlendirildiğinde, yıllar içerisinde Gram negatif mikroorganizmaların oranı giderek azalırken, Gram pozitiflerin oranının arttığı görülmektedir. Bu değişikliğin nedenlerinin, daha agresif sitotoksik kemoterapi uygulamalarına bağlı artan mukozal hasar, daha fazla ve uzun süreli santral venöz kateter kullanımı, empirik olarak kullanılan antibiyotiklerin çoğunluğunun gram-pozitiflere zayıf etki göstermesinin rolü ve kinolon profilaksisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (36,37). Bir başka çalışmada 22.631 bakteremi atağının %76'sının Gram pozitif mikroorganizmalar, %14'ünün ise Gram negatifler tarafından oluşturulduğu saptanmıştır (38). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise febril nötropeni olgularında yeniden Gram negatif bakteremi sıklığının arttığı görülmektedir (39-42). Gastrointestinal sistemden köken alan gram-negatif basiller nötropenik hastalarda 1980 öncesinde en sık patojenler olmuştur (43). Özellikle *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa* başta olmak üzere *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp*, *Serratia marcescens* gibi karbapenem dahil yüksek direnç oranlarına sahip etkenler de sık patojenler olarak görülmektedir. Bazı çalışmalarda Gram-pozitif sıklığı % 60-70'lere varmıştır. Özellikle

*Staphylococcus epidermidis*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), alfa-hemolitik streptokoklar, difteroid ve Clostridial türler sık karşılaşılan Gram-pozitif patojenlerdir (39, 44, 45). Bu Gram-pozitif bakterilerin ortak özelliği metisiline ve diğer tüm beta-laktam antibiyotiklere sıklıkla dirençli olmalarıdır. Bu nedenle de tedavide glikopeptidler kullanılmaktadır. Ancak vankomisine dirençli bazı koagülaz negatif stafilokokların enfeksiyonları ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Son yıllarda giderek artan oranda ortaya çıkan Gram-pozitif bakteriler arasında viridans streptokoklar özel bir öneme sahiptir. Özellikle sitozin arabinosid ile tedavi edilen ve ciddi mukoziti olan hastalarda streptokoklara bağlı ciddi bakteremi insidansındaki artış dikkati çekmektedir (46). Streptokokal bakteremisi olan hastaların %10'unda bakteremiye eşlik eden toksik şok sendromu tablosu gözlenmektedir. Bu tablonun mortalitesi %30 civarındadır. Streptokokal enfeksiyonların ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörü kinolonlarla yapılan profilaktik tedavidir. Bu tedaviye H2 reseptör blokörleri veya antiasitlerin eşlik ettiği durumlarda streptokokal bakteremi riski de artmaktadır. Vankomisin dirençli enterokoklarla kolonize nütropenik hasta grupları ve bu tip bakterilerle gelişen salgınlar giderek artan oranlarda rapor edilmeye başlanmıştır. Bakteremi dışındaki enfeksiyonlarda halen Gram negatif mikroorganizmalar etken olarak ön plandadır (47, 48).

Nütropenik hastalarda fatal enfeksiyonların yarıdan çoğu bakteriyel kökenlidir ve bakteriyel enfeksiyonların en önemli kaynağı da (>% 80) hastaların endojen floralarıdır. Hastaneye yatışı takiben ilk bir hafta içerisinde hastane mikroflorasındaki mikroorganizmalar ile kolonize olurlar. Kalıcı kateterlerin artması, profilaksi amaçlı yeni kinolonların kullanılması, mukozal membranda anlaşılmasayan herpetik enfeksiyonlar, agresif kemoterapi ve radyoterapi sindirim sistemi mukozasına zarar verir (49). Ciltte kolonize olan koagülaz negatif stafilokoklar ile *S. aureus*, ağız florasında bulunan viridans streptokoklar ile *Herpes simplex* ve bağırsakta kolonize olan gram-negatif bakteriler enfeksiyon nedeni olabilir. *Candida* enfeksiyonları sıklıkla cilt, gastrointestinal sistem ve kadın genital florasından kaynaklanmaktadır (50). İmmünsüpresyona bağlı olarak viral veya mikobakteriyel latent enfeksiyonlar aktive olabilmektedir. Kontamine kan ürünleri, hastane ekipmanları, su kaynakları, hastane personeli az görülen fakat ciddi enfeksiyona yol açabilen kaynaklardır. Hastane kökenli sık karşılaşılan patojenler *Clostridium difficile*, respiratuar virüsler, vankomisine dirençli enterokoklar ve diğer çoklu ilaç

direnci olan organizmalardır. Musluklar ve duş başlıkları lejyonella yayılımına neden olabilmektedir (49, 51).

Anaerobik enfeksiyonlara n6trogenik konakçıda nispeten seyrek olarak rastlanır. En sık perianal sel6lit ve nekrotizan jinjivite yol aarlar. Anaerobik enfeksiyonların b6y6k çoğunluğunda birden fazla bakteri ile mikst enfeksiyon gelişimi s6z konusudur. Etkenlerin en 6nemlileri *Bacteroides fragilis* ve diğer Bacteroideslerdir. B6y6k çoğunluğunun betalaktamaz sentezlediği g6z 6n6nde bulundurulmalıdır. 6zellikle kemoterapi ve antibiyotik kullanan hastalarda *Clostridium difficile*'ye bağlı diyare ve pseudomembran6z enterokolit gelişebilir (3, 52). Mikobakteriyel enfeksiyonlar nadir olarak g6r6lmekle beraber 6zellikle uzun s6reli intravask6ler kateterlerin (Hickman kateteri gibi) giriş yerinde veya cilt altındaki t6nel boyunca gelişen enfeksiyonlara yol aarlar (3). 6zellikle uzun s6reli n6trogenisi olan, hematolojik maligniteli hastalar içinde kalıcı kateterli ve daha 6nceden antibiyotik tedavisi almış olanlarda bir cilt saprofiti olan *Corynebacterium jeikeium* bakteremi etkeni olarak bildirilmektedir (53). Uzun s6ren ciddi n6trogenik ataklar ve uzun s6reli geniş spektrumlu antibakteriyel antibiyotiklerin kullanımı fungal kolonizasyona ve fungal enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlar. Fungal etkenlerin sıklığı %35-40'a ulaşmıştır. En sık Candida ve Aspergillus g6r6l6r. Candida'ya bağlı 6st GİS enfeksiyonları, fungemi, hepatosplenik kandidiyaz, fungal sin6zitis; Aspergillus bağlı pn6moni ve dissemine enfeksiyon g6r6lebilir. Albicans dışı Candida izolasyon oranı artmaktadır (*C. tropicalis*, *C.krusei*, *C.glabrata*). Hastaların tedavi edildiği lokalizasyona ilişkin 6zellikler de mantarların enfeksiyon etkeni olarak ortaya çıkmasında rol oynar. Bunun en tipik 6rneği inşaat işlerinin devam ettiği hastanelerde yatan n6trogenik hastalarda Aspergillus enfeksiyonlarına sık rastlanmasıdır (50, 54-56). Vir6sler içerisinde en 6nemlisi CMV ve HSV'nin en sık g6r6ld6ę6 Herpes vir6s grubudur. HSV'ye bağlı perioral cilt ve mukoza lezyonları, orofaringo-6zefajitler, dissemine enfeksiyonlar g6r6lebilir. Herpes grubu, influenza ve diğer solunum sistemi vir6sleri bu grup hastada birçok sistemi ve organı etkileyerek ciddi mortalite artışına neden olabilmektedir. *Pneumocystis jiroveci* ile de son yıllarda enfeksiyonlara rastlanılmaktadır (3, 57).

**Tablo 2.** Konak immünesinde bozukluklar ve sık görülen patojenler (20 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

<b>Nötropeni</b>	<b>Hüresel immünite</b>	<b>Humoral immünite</b>
<u>Gram pozitif kok</u>	<u>Bakteriler</u>	<u>Bakteriler</u>
Koagülaz negatif stafilokok	<i>L. monocytogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Viridans streptokok	Salmonella	<i>H. influenzae</i>
<i>S. aureus</i>	<i>M. tuberculosis</i>	
<u>Gram negatif basil</u>	<i>M. avium/intracellulare</i>	
<i>E. coli</i>	<i>L. pneumophila</i>	
<i>P. aeruginosa</i>	<u>Fungus</u>	
<i>K. pneumoniae</i>	<i>C. neoformans</i>	
<u>Fungus</u>	<i>H. capsulatum</i>	
<i>C. albicans</i>	<i>C. immitis</i>	
Non albicans Candida	<u>Virus</u>	
Aspergillus	<i>H. simplex</i>	
	<i>V. zoster</i>	
	<i>Cytomegalovirus</i>	
	<i>Epstein-Barr virüs</i>	
	<u>Protozoa</u>	
	<i>P. carinii</i>	
	<i>T. gondii</i>	
	Cryptosporidium	
	Helmintler	
	<i>S. stercoralis</i>	

**Tablo 3.** Febril nötropeni olgularında mikroorganizma sıklığı ve mortalite oranları (58 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

<b>Etken</b>	<b>Sıklık (%)</b>	<b>Mortalite (%)</b>
<b><u>Gram pozitif</u></b>	57	5
KNS	50	6
<i>S. aureus</i>	9	0
Streptokok	27	4
Diğer	15	-
<b><u>Gram negatif</u></b>	34	18
<i>E. coli</i>	41	18
<i>K. pneumoniae</i>	11	10
<i>P. aeruginosa</i>	24	31
<i>Proteus spp.</i>	1	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	2	-
<i>Enterobacter spp.</i>	4	-
<b><u>Diğer</u></b>	12	-
Polimikrobial	9	13

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

### 3.1.1.5. Febril nötropenik hastalarda tanı

Febril nötropeni tanısı konulan hasta en kısa sürede enfeksiyon odakları yönünden değerlendirilmeli, enfeksiyon etkenin ortaya koymak için mikrobiyolojik dökümantasyona yönelik incelemeler yapılmalıdır. Ayrıca, enfeksiyon etkenlerinin cins ve tür düzeyinde belirlenmesi ve etkenlerin direnç durumlarının saptanması

akılcı antibiyotik yönetimi için gereklidir. Bu hastalarda inflamasyona ait semptom ve bulgular silik olabilir. Pnömonili bir hastada akciğer bulgularının olmaması, üriner sistem enfeksiyonunda idrarda lökosit görülmemesi, menenjitli hastada serebrospinal sıvının normal bulunması gibi durumlarla karşılaşılabilmektedir (59). Hastalarda inflamatuvar cevabın az olması veya olmaması tanı konulmasını zorlaştıracığından bu durumlarda daha dikkatli değerlendirme yapmak gerekir. Ağız, farinks, özafagus, akciğer, perine, göz, deri ve damar kateteri giriş yerleri çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastalarda klinik belirtilerin silik olması nedeni ile mikrobiyolojik ve radyolojik değerlendirmeler ayrıntılı olarak kullanılmalıdır. Kan kültürlerine ilave olarak hastalardan mutlaka, tam kan, serum kreatinin seviyesi, kan üre-nitrojen, transaminaz düzeyleri çalışılmalıdır. Enfeksiyon odağı belli ise örnek Gram boyama yapılarak incelenmelidir. Ateşi yükselen veya yükselmeye başlayan nötropenik hastada vakit kaybetmeden kan kültürleri alınmalıdır. Kan kültürü periferik kan ve eğer var ise kateterden alınmalıdır. Ayrıca her enfeksiyon odağından kültür alınmalıdır. Özellikle hematoloji ve onkoloji hastalarından gelen örneklerde mantar kültürlerinin alınması gerekebilir. Bilhassa antibakteriyel ve antifungal tedaviye cevap vermeyen hastalarda son zamanlarda viral kültür ya da moleküler ve immunfloresan yöntemleri kullanılarak tanıya gidilebilir. Radyolojik olarak, semptom olmasa da tüm hastalara akciğer grafisi çekilmelidir. Toraks tomografisi akciğer infiltrasyonlarının tanısında yardımcı olabilir. İndium-111 sintigrafisi bazı hastalarda enfeksiyonu lokalize edebilir (21, 59, 60).

#### **3.1.1.5.1. Öykü ve fizik muayene:**

1. Nötropenik ateşli hasta ile karşılaşıldığında öncelikle ateş dışında başka bir yakınması olup olmadığı öğrenilmeye çalışılmalıdır. Örneğin; lokalize ağrı (odinofaji, perineal ağrı), deri döküntüsü, ishal varlığı, öksürük, ilaç allerjisi sorgulanması gereken semptom ve yakınmalar arasındadır (3, 9, 60).

2. Fizik incelemede aşağıdaki bölgeler özellikle değerlendirilmelidir:

- Periodontum,
- Farenks, oral mukoza,
- Akciğer,
- Perine, anüs,
- Deri (kateter giriş bölgesi, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları),

- Göz dibi.

**Tablo 4.** Nötropenik hastalarda enfeksiyon bölgeleri (20 no’lu kaynaktan uyarlanmıştır)

---

Enfeksiyon bölgesi
Orofarengeal mukozit
Periodontal nekrotizan enfeksiyon
Sinüzit
Pulmoner infiltratlar
Anorektal lezyonlar
Deri lezyonları
Gastrointestinal ve abdominal enfeksiyonlar
Santral sinir sistemi enfeksiyonları

---

### 3.1.1.5.2. Temel laboratuvar testleri:

Febril nötropenik hastanın ilk değerlendirilmesi ve izleminde aşağıdaki testlerin uygulanması önerilir:

- Tam kan sayımı, periferik yaymanın incelenmesi
- Rutin biyokimya testleri: BUN, kreatinin, elektrolitler, transaminazlar, billurubin ve amilaz (BUN, kreatinin, elektrolitler tedavi süresince üç günde bir tekrarlanmalıdır).
- Rutin klinik mikrobiyolojik incelemeler: Febril nötropenik hastalarda klinik semptom ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir. Etyolojik ajanlar çeşitlidir. İzolasyonu ve üretilmesi zor bakteriler de enfeksiyon etkeni olabilir. Örneklerin alınması, hastaların genel durumu ve altta yatan hastalıkları nedeniyle zor olabilir. Hastaların trombositopenik olması invaziv tanısal yaklaşımları zorlaştırabilir. Florada mevcut mikroorganizmalar hastalığa neden olabileceğinden klinik ve laboratuvar işbirliği önemlidir. Laboratuvar, nötropenik olması beklenen hasta materyallerine, farklı özelliklerini göz önüne alarak yaklaşmalı, örneğin; boyalı preparatlarda polimorfonükleer lökosit (PNL) görülmemesi materyalin işlem görmemesine, ekim yapılmamasına neden olmamalıdır (3, 61). Hastalarda önerilen rutin klinik mikrobiyolojik işlemler aşağıda belirtilmiştir:

a. Hastanın özelliklerine bakılmaksızın;

1. Kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü),
2. İdrar kültürü.

b. Hastanın semptom ve bulgularına diğer kültür örnekleri [balgam, kateter giriş yeri, dışkı, beyin omurilik sıvısı (BOS) vb.] alınmalıdır (61).

Kan kültürleri: Tedavide gecikme olmaması ve antibiyotik tedavisi öncesinde kültürlerin alınabilmesi için ateşi yükselmiş veya yükselmeye başlayan nütropenik hastanın kan kültürleri hızla alınmaya başlanmalıdır. Kan kültürü aseptik teknikle ve uygun zamanda alınmalıdır. Deri antisepsisine dikkat edilmesi önemlidir, zira cilt flora bakterisi kabul edilen koagülaz-negatif streptokoklar, difteroidler, alfa-hemolitik streptokoklar da azımsanmayacak oranda etken olabilir. Hastalardan bir defada mutlaka iki ayrı periferik venden olmak üzere 1 çift kan kültürü alınmalıdır. Kalıcı veya santral kateteri olan hastalarda bir kan kültürü mutlaka kateterden olmalıdır. Kan miktarı laboratuvarında kullanılan kan kültürü sistemine göre değişebilmekle birlikte genellikle 1/5-1/10 (kan/besiyeri) oranına bağlı kalınarak alınır. Kan kültürleri yarım saat ara ile en az 3 adet alınmalıdır. Laboratuvarlarda kullanılan 24 saatlik izlem yeteneğine sahip otomatize kan kültürü sistemlerinde erişkin hastalar için alınacak miktar erişkinler için şişe başına ortalama 8-10 mL, çocuklar için ise 1-3 mL'dir. Nütropenik hastada bir günde kan kültürü için alınacak kan miktarı 20 mL'den az olmamalıdır. Son 30 yıl içinde anaerobik bakteremi oranının anlamlı oranda düşük olması ve anaerobik kültür ile etkenin identifiye edilmesine gerek olmadan muhtemel enfeksiyonun odağının tedavi edilmesi önerildiğinden, rutin uygulamada bir setteki her iki şişenin de aerob olması tercih edilmektedir. Fakat hastada abdominal-pelvik kaynaklı veya anaerobların etken olabileceği başka bir enfeksiyon düşünüldüğünde 1 adet anaerob kan kültürü de alınmalıdır. Kan kültürlerinden Candida izolasyonu için lizis sentrifügasyon yönteminin uygulanmasının etken mantarın izolasyon olasılığını arttırdığına dair verilerin yanı sıra, bu yöntemin kullanımda olan diğer gelişmiş yöntemlerle kıyaslandığında üstün olmadığını gösteren bulgular da mevcuttur. Bugün kullanılan en gelişmiş sistemlerle bile, kan kültürlerinin invaziv kandidiyazis tanısındaki duyarlılığı ortalama %50-60'tır (20, 61-64).

Kateter kültürleri: Standart kateter kültür yöntemi kateter ucunun 5-7 cm'lik segmentinin semikantitatif veya kantitatif yöntemlerle ekilmesi esasına dayanır. Bunun dezavantajı kateterin çıkartılması nedeniyle kateter kaybıdır. Kateterleri çıkartmadan tanıya gitmek için yöntemler geliştirilmektedir. Kateter lümeninden ve venden alınan kan kültürlerinde koloni sayımı sonucu 5/1 veya 10/1 oranının saptanması katetere bağlı sepsis tanısında anlamlı bulunmuştur. Bu oldukça zor ve maliyeti yüksek bir yöntemdir. Eş zamanlı olarak kateter lümeninden ve periferik

venden alınan kan kültürlerinde pozitiflik saptama zamanının karşılaştırılması kateter enfeksiyonu tanısı için önemlidir. Kantitatif yöntemle, kateterden alınan kandaki bakteri sayısının perifere göre 5-10 misli fazla olması veya otomatize sistemlerde kateterden alınan kanın en az 2 saat önce sinyal vermesi ve her iki kan kültür şişesinde aynı mikroorganizma üretilmesi kateter ilişkili bakteriyemiye düşündürür. Hızlı tanıda kateterden alınan az miktardaki kan kültürünün Gram ve akridin oranj boyamaları yöntemi uygulanabilir (65-67).

Febril nötropenik hastalarda mikrobiyolojik tanı amacıyla kullanılan diğer bir parametre, idrar kültürüdür. Febril nötropenide kan kültürü alınması çoğunlukla yapılırken idrar kültürü gönderilmesinde sorunlarla karşılaşılabilir. Balgam ve benzeri örnekler flora ile kontamine olmadan alınmalı ve üretilmesi zor etkenlerin tanı şansının artırılması için uygun taşıma besiyerleri kullanılmalıdır. Hazırlanan preparatlar Gram, Giemsa, Ziehl-Neelsen, metenamin gümüş ve benzeri boyalarla boyanmalı ve floresans antikor tekniği ile incelenmelidir. Plevral sıvı varlığında aspirat alınmalı, boyalı preparat, kültür ve kültür dışı tekniklerle incelenmelidir. Santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesinde beyin omurilik sıvısı (BOS) alınıp biyokimyasal ve mikrobiyolojik açıdan incelenmelidir. Empirik antibiyoterapiye yanıt vermeyen veya tanı konulamayan hastalarda özellikle yüksek rezolüsyonlu BT’de nodüler lezyon, halo belirtisi, hava hilal belirtisi, kavite, buzlu cam gibi çeşitli bulguların varlığında invaziv tetkiklere başvurulabilir. Bronkoskopi ile alınan endobronşiyal örnek, BAL, korunmuş fırça örneği, transbronşiyal biyopsi, perkutan iğne aspirasyonu, ETA invaziv örneklerdir (3, 60).

Perianal selülit, abse, bül, açık yara, döküntü ve diğer lezyonlardan aspirasyonla veya biyopsi yapılarak örnekler alınmalı, histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmelidir (3). Özefajit düşündürülen semptomlar varlığında mümkünse özefagoskopi ile alınacak doku ve sürüntü örneklerinin mikrobiyolojik ve histopatolojik olarak incelenmesi uygundur. Nötropenili hastalarda klinik olarak diyareye yol açan enterokolit görülebilir. İshal varlığında dışkının direkt mikroskopik incelemesi daha çok protozoa açısından önemlidir. Üst gastrointestinal sistemde olduğu gibi enfeksiyöz nonenfeksiyöz ayırımını yapmak güçtür. Bu hastalarda görülen *C. difficile* enfeksiyonu kemoterapiden çok, önceden kullanılan antibiyotik tedavisiyle ilişkilidir. *Clostridium difficile* toksini araştırılması ve bakteriler için (*Salmonella spp*, *Shigella spp*. vb.) kültür yapılması, bunlar için sonuç negatifse

virüsler (rotavirüs, sitomegalovirüs) veya protozoa (*Cryptosporidium spp.*) açısından mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır. Diğer alt gastrointestinal sistem enfeksiyonlarından tiflit (nötropenik enterokolit olarak da bilinir) ve perirektal enfeksiyonlar daha çok hematolojik malignitelerden sonra görülür. Tiflit yaşamı tehdit edici ciddi komplikasyonlarla seyredebilmektedir. Tanısında bilgisayarlı tomografi kullanılmakta; bağırsak duvarında kalınlaşma görülmektedir (68, 69).

### **3.1.1.5.3. Fungal enfeksiyonlara yönelik tetkikler**

Febril nötropenik hastalarda uygulanan agresif kemoterapötik rejimlerle nötropeni derinliği ve süresinin uzaması, geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri, santral venöz tedavilerin sık kullanılması, allojeneik kemik iliği nakli ve graft versus host hastalığının varlığı yüzeysel ve derin invaziv fırsatçı mantar enfeksiyonları sıklığında artışa neden olmaktadır (70). Bu grup hastalarda invaziv fungal enfeksiyonlardan (İFİ) çoğunlukla *Aspergillus spp.* ve *Candida spp.* sorumlu olmakla birlikte son yıllarda etken sıklığı ve epidemiyolojide önemli değişiklikler gözle çarpılmaktadır. Flukonazol profilaksisinin kullanımı ile birlikte nonalbicans *Candida* türleri veya azol dirençli *C. albicans*'lar etken olarak izole edilmektedir. Klinik örneklerin mantar varlığı yönünden mikroskopik incelemesi olası bir mantar enfeksiyonunun tanısının hızla konulabilmesi açısından önem taşır. Mikroskopik incelemenin bir başka avantajı, daha sonra kültürde üreyen mantarın gerçekten enfeksiyon etkeni olup olmadığı konusunda fikir vermesidir (44, 70, 71). Fırsatçı fungal enfeksiyonların tanısında serolojik testlerden de yararlanılır. Bu testler içinde en yaygın kullanılanı beyin omurilik sıvısı ve serumda *Cryptococcus neoformans*'ın kapsül polisakkarid antijeninin tayinidir. Febril nötropenik hastaların genel durum veya kan tablolarındaki bozukluk çoğu zaman bu işlemlerin yapılamamasına neden olduğundan ve mantar kültür sonuçlarını beklemek bu grup hastada mümkün olmadığından, İFİ tanısına yardımcı olacak daha hızlı sonuç veren noninvaziv tanı yöntemlerine zaman içinde ihtiyaç duyulmuştur. Hasta örneklerinde etkenin antijenik yapısının, metabolit ve yapısal komponentlerinin ve nükleik asitlerinin gösterilmesine yönelik testler geliştirilmiştir. Serumda *Aspergillus*'un galaktomannan antijeninin saptanması, son yıllarda invaziv aspergillozun erken tanısında önem kazanmış bir serolojik testtir. Tanıda titre artışının saptanması yol göstericidir. Galaktomannan antijen testi bazı olgularda yalancı negatif veya yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir. Galaktomannanın kandan çabuk elimine edilen ve

yarı ömrü çok kısa bir polisakkarid oluşu ve anti-Aspergillus antikorlarının kanda bulunma olasılığı yalancı negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Öte yandan, besinlerde bulunan galaktomannanın, intestinal mukozanın hasar görmüş olması nedeniyle bağırsaklardan translokasyon yoluyla kana geçmesi, testin yapıldığı sırada hastanın mantar kökenli bir antibiyotik kullanıyor olması (amoksisilin, piperasilin vb.) ve diğer mantarlarla çapraz reaksiyon, yalancı pozitif test sonuçlarına yol açabilmektedir. Galaktomannan antijen testi ile ilgili bir diğer önemli sorun, testte kullanılacak olan “cut-off” değerinin henüz kesinlik kazanmamış olmasıdır. Sonuç olarak bu test invaziv aspergilloz tanısında yardımcı bir testtir, ancak sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir (72, 73). Son yıllarda, serum ya da plazmada (1,3)- $\beta$ -D-glukan düzeyinin saptanmasının, invaziv mantar enfeksiyonlarının serolojik tanısındaki yeri de araştırılmaktadır. Glukan, *Cryptococcus neoformans* ve zygomyces sınıfı hariç diğer mantarların ve bazı bakterilerin duvarında bulunan bir glikoz polimeridir. Fungal glukanın saptanması amacıyla geliştirilmiş hazır kit ile yapılan bazı çalışmalarda, bu testin invaziv mantar enfeksiyonlarının tanısına yardımcı olabilecek, negatif prediktif değeri yüksek bir test olduğuna ilişkin veriler elde edilmiştir. Öte yandan bir çalışmada, bu kit ile mantar enfeksiyonlarının yanı sıra bakteriyel enfeksiyonlarda da serum glukan düzeyinin yüksek saptanabildiği gösterilmiştir. Mevcut ticari testler serumda 1 pg/ml gibi çok düşük beta-glukan konsantrasyonlarını ölçebilmektedir. Beta glukan testi selüloz membranlı hemodiyaliz uygulanmasında, immünglobulin, albümin ve diğer kan ürünlerinin beta glukan içeren selüloz filtreler yolu ile verilmesinde, abdominal veya toraks cerrahisinde serozal yüzeyde beta glukan içeren gazlı bezlerin kullanılmasında ve amoksisilin-klavulanik asitin intravenöz uygulanmasında yalancı pozitif olabilmektedir. Yapılan birçok çalışma, beta glukan testinin İFİ'nin klinik tanısından çok önce pozitifleştiğini bildirmiştir. Testin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %50-100 ve %76-96 arasında değişmektedir (74, 75).

İnvaziv aspergilloz tanısında pozitif kan kültürlerinin oranı (%5) oldukça düşüktür. Özellikle pulmoner aspergilloz tanısı erken dönemde çekilen seri yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT), balgam, derin trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj (BAL), korunmuş fırçalama ve biyopsi örneklerinde Aspergillus'un üretilmesi veya histopatolojik olarak gösterilmesi ile konur. Histopatolojik olarak septalı ve genellikle 45<sup>0</sup> açı ile dallanma gösteren hiflerin

görülmesi Aspergillozu düşündürür. Enfeksiyon etkenlerinin tür düzeyinde tanımı ancak mantar kültürü ile yapılabilir. *Aspergillus* türlerinin mantar besiyerlerinde üreme zamanları farklı olabilmektedir. *A. fumigatus* 24-48 saatte ürerken, diğer türler ortalama 1 haftada ürerler (76).

#### **3.1.1.5.4. Radyolojik incelemeler**

Hastaların semptom, bulgu ve biyokimyasal tetkiklerinin yönlendirdiği doğrultuda tercih edilecek olan akciğer grafileri, sinüs grafileri, göğüs, batin, pelvis ve beyin tomografileri, abdominal ultrasonografi ve çeşitli manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri enfeksiyon lokalizasyonu için kullanılabilir. Ateşin sebat ettiği, solunum yolu ile ilgili herhangi bir bulgu olduğu durumlarda akciğer grafisi tekrarlanmalı, gerek görülürse yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografiye başvurulmalıdır (60, 77, 78).

#### **3.1.1.5.5. Moleküler yöntemler**

Son yıllarda özellikle İFİ'lerin, viral ajanların, atipik pnömoni etkenlerinin ve mikobakterilerin erken tanısına yönelik moleküler çalışmalar hız kazanmıştır. Farklı ekstraksiyon, amplifikasyon metodları olan multiplex PCR, panfungal PCR, nested PCR, real time PCR ve PCR ELISA gibi yöntemler geliştirilmiştir. Tercih edilen örnekler steril vücut sıvıları ve doku örnekleridir. Çalışmalarda, çok farklı duyarlılık (%66-100) ve özgüllük (%75-96) oranları bildirmiştir. Bu farklılıklar; kullanılan PCR yöntemine, DNA ekstraksiyonuna, seçilen primerlere, çalışılan hasta grubuna ve örnek tipine bağlıdır. Ancak mevcut verilere göre, bu yöntemlerin tek başına tanısasal önemi tartışmalıdır. Klasik yöntemlerle eş zamanlı kullanılmaları önerilir. PCR fungal enfeksiyonların tanısında en erken pozitif sonuç veren testtir. Klinik bulgular ortaya çıkmadan ortalama 12 gün önce PCR pozitif olabilmektedir. PCR yöntemi, invaziv kandidiyazisin tanısında kültürden, invaziv aspergillozisin tanısında ise galaktomannan antijen testinden daha özgüldür (79).

Viral enfeksiyonların tanısında hücre kültürü altın standart kabul edilmektedir, ancak uygulanabilirliğinin zorluğu ve viral etkenin kültürde üreme süresinin uzun olması bu hasta grubunda zaman kaybına neden olacağından pratikte kullanılmaz. Özellikle kemik iliği nakli yapılan hastalarda ciddi klinik tablolara yol açan sitomegalovirus (CMV) tanısında, CMV'nin alt matriks proteini olan pp65'i saptamaya yönelik hızlı ve kantitatif sonuç veren CMV antijenemi testi ve PCR yöntemi ile viral DNA'nın veya mRNA'nın saptanmasına yönelik moleküler testler

sıklıkla kullanılmaktadır. Antijenemi testi için periferik kandaki mutlak nötrofil sayısının en az 200/mm<sup>3</sup> olması bu hasta grubunda testin kullanımını kısıtlayan en önemli dezavantajdır. Kantitatif PCR, antijenemi testine göre daha duyarlı olup, özellikle tedaviye yanıtı ve direnci izlemede klinisyene yardımcı bir testtir. Herpes simplex virüs (HSV) laboratuvar tanısı için en basit yöntem klinik örneklerin doğrudan incelenmesidir. Vezikül sıvısı, lezyon kazıntısı, boğaz sürüntüsü gibi klinik örneklerin Tzanck yaymasında çok çekirdekli dev hücrelerin veya intranükleer inklüzyonların görülmesi HSV veya Varisella Zoster virüsü (VZV) düşündürmelidir (80).

### **3.1.1.6. Febril nötropenik hastalarda tedavi**

Nötropenik hastalarda enfeksiyonun tek belirtisi çoğu kere ateş olmaktadır. Bir başka deyişle febril nötropenik hastalarda ateşin nedeni olarak enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenleri güvenilir bir biçimde birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Bu hastalarda enfeksiyonun seyri son derece hızlı olabilir ve yüksek mortalite ile seyredebilir. Bu gerekçelerle nötropenik hastalarda ateş saptanması halinde, enfeksiyon kaynağını saptamaya yönelik muayene ve işlemler tamamlandıktan sonra derhal empirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Enfeksiyona işaret eden bulguların varlığında ateş olmasa da nötropenik hastalar empirik olarak tedavi edilmelidir. Empirik tedavinin seçimi her merkezin kendi verilerine göre, en sık enfeksiyon etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak belirlenmelidir. Öte yandan tedavideki tüm gelişmelere karşın başlangıçta septik şokla hastaneye başvuran hastalarda prognoz kötü seyretmektedir.

#### **3.1.1.6.1. Düşük Riskli Hastalara Yaklaşım**

Amaç hastaların hastanede daha kısa süre kalması, oral antibiyotik tedavisinin kullanabilmesidir. Böylelikle hastanede ortaya çıkabilecek komplikasyondan kaçınılabılır. Bu hastalarda öncelikle önerilen ilaç amoksisilin-klavulanat ve siprofloksasin kombinasyonunun kullanılmasıdır. Bazı araştırmacılar sadece siprofloksasin tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğunu rapor etmişlerdir. NCCN kılavuzu, hastalarda penisilin alerjisi mevcut ise yerine klindamisin kullanılmasını önermektedir (58). Eğer hastalar kinolon profilaksisi aldı ise bu takdirde oral antibiyotik tedavisini önermemektedir. Oral antibiyotik kullanılacak hastalarda dikkat edilmesi gereken konular vardır. Akut lösemi, organ yetmezliği, pnomonili, santral venöz kateteri olan ve sellülitli hastalar bu grupta

tedavi edilmemelidir. Hasta hekim ilişkisi yürütülebilir olmalıdır, hastaların hastaneye ulaşabilecek mesafesi önemlidir, hastaların evde mutlaka ateş takiplerini yapabilecek düzeyde olması ve hekime istenildiğinde derhal ulaşabilmesi gereklidir (15, 30, 31, 58) .

### **3.1.1.6.2. Başlangıçta empirik, i.v. antibakteriyel tedavi**

Bu tür tedavi yüksek risk grubundaki hastalara uygulanır. Bu nedenle verilecek antibiyotiklerin antipsödomonal etkisinin olması gereklidir. Başlangıçtaki empirik antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur: a. Tek ilaçla tedavi (monoterapi): Bu amaçla tek başına antipsödomonal etkili bir beta-laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) kullanılabilir (77, 81-83). Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) sentezleyen mikroorganizmaların sıklığında artma seftazidim kullanımını kısıtlamaktadır. Sayılan diğer antibiyotiklerin aksine seftazidimin gram-pozitif bakterilere etkinliği de yoktur. Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen nötropeni süresinin on günden az olması ve hastanın mutlak nötrofil sayısının  $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmemesi önerilir. GSBL sentezleyen bakteri enfeksiyonlarına sık rastlanan merkezlerde empirik monoterapide karbapenem türevlerinin seçilmesi daha uygun olabilir (84, 85). Yüksek dozda parenteral siprofloksasinin empirik tedavide etkili olabileceğini gösteren bir çalışma mevcut olmakla birlikte, genel görüş kinolon türevlerinin monoterapide kullanılmaması yönündedir. Öte yandan, yüksek riskli hastaların da katıldığı, yapılan çok sayıdaki kontrollü klinik çalışmada tekli antibiyotik tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. b. İkili kombinasyon tedavisi: Bir aminoglikozid antibiyotikle (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) yukarıda sayılan beta-laktam antibiyotiklerden biri veya tikarsilin-klavulanik asitin kombine halde kullanılması diğer tedavi alternatifini oluşturur. Bu kombinasyondaki aminoglikozid antibiyotiğin günlük toplam dozu bir defada verilebilir. Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır nötropeninin (PNL  $< 100/\text{mm}^3$ ) on gün veya daha uzun süre devam etmesi beklenir. Kombinasyon tedavisi *P. aeruginosa*'nın etken olma olasılığının yüksek olduğu hastaneler için de iyi bir seçenektir. Bu tür bir tedaviyle gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik antibakteriyel etki elde edildiği ve tedavi sırasında direnç gelişme olasılığının düşük olduğu varsayılır. c. Glikopeptidli kombinasyonlar: Beklenen ağır

nötropeni süresi on günden fazla olan hastalarda ek olarak ağır mukozit, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin kateter enfeksiyonu ve hipotansiyon varsa empirik tedaviye bir glikopeptid antibiyotiğin (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi önerilmektedir. Hastaların ateşli atak öncesi metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) veya penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile kolonize olduklarının saptanması veya kan kültürlerinde tiplendirilmesi henüz yapılmamış Gram-pozitif bakteri üremesi de empirik tedaviye glikopeptid eklenmesi için bir endikasyon sayılmalıdır. Bu tür bir yaklaşım özellikle ciddi mortalite (yaklaşık %20) ile seyreden streptokokal enfeksiyonların önlenmesi açısından yararlıdır. Ancak glikopeptid antibiyotiklerin kullanımında sayılan endikasyonlara sıkı sıkıya bağlı kalınması ve uygunsuz, aşırı kullanımdan kaçınılması gereklidir. Bu sayede gerek streptokoklarda gerekse stafilokoklarda glikopeptid dirençli suşların seleksiyonu engellenmiş olacaktır. Gram-pozitif bakterilere etkili iki yeni antibiyotik olan linezolid ve kinupristin-dalfopristinin bu endikasyonda kullanımı konusunda henüz yeterli veri yoktur (86-88).

### 3.1.1.6.3. Başlangıçta empirik, oral antibakteriyel tedavi

Başlangıçta düşük riskli olarak kabul edilen erişkin hastalara, oral yoldan antibiyotiği tolere etmeleri durumunda siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonu tedavisi başlanabilir. Bu endikasyonda gram-pozitif bakterilere karşı da etkili yeni kinolon türevlerinin (levofloksasin ve moksifloksasin) tek başına kullanımı konusunda yeterli veri yoktur (30, 31).

**Tablo 5:** Empirik antibiyotik seçimini etkileyen faktörler (58 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

- 
- Enfeksiyon risk değerlendirilmesi: Düşük ya da yüksek risk
  - Klinik durum: Fokal belirti ve bulgular
  - Daha evvel antibiyotik kullanılması
  - Komorbid durumlar
  - Hastaneye yatış öyküsü
  - En sık olası patojenler: ESBL üreten gram negatif bakteriler ve vankomisin dirençli enterokok gibi antimikrobiyal dirençli olanlar dahil.
  - Daha önce metisilin dirençli Stafilokok aureus ile enfeksiyon veya kolonizasyon varlığı
  - Enfeksiyon yeri
  - Antipsödomanal aktivitesi olan geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasının önemi
  - İzole edilen bakterilere antibiyotik duyarlılığı
  - İlaç allerjisi
  - Antibiyotiğin hızla başlanması
-

**Tablo 6:** Febril nötropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisi (58 no’lu kaynaktan uyarlanmıştır)

<b>IDSA 2002 kılavuzu</b>	<b>NCCN 2009 kılavuzu</b>
Monoterapi	Monoterapi
- İmipenem/silastatin	- İmipenem/silastatin
- Meropenem	- Meropenem
- Sefepim	- Piperasilin/Tazobaktam
- Seftazidim	- Sefepim
Kombine tedavi	- Seftazidim
- Aminoglikozid + antipseudomonal penisilin	Kombine tedavi
- Aminoglikozid + sefepim, seftazidim veya karbapenem	- Aminoglikozid + antipseudomonal penisilin
Vankomisin (seçilmiş hastalarda)	- Aminoglikozid + sefepim, seftazidim
- Vankomisin + sefepim, seftazidim veya karbapenem±aminoglikozid	- Siprofloksasin + antipseudomonal penisilin
	Vankomisin (seçilmiş hastalarda)
	- Monoterapi veya kombine tedavi

IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği NCCN: Ulusal Kapsamlı kanser ağı

#### **3.1.1.6.4. Empirik tedavide modifikasyonlar**

Uzun süreli antibiyotik kullanımı fungal süper enfeksiyon insidansını arttırmakta ve dirençli bakterilerin doğmasına sebep olmaktadır. Özellikle, yüksek risk grubundaki hastaların empirik tedavi başlandıktan sonra yakından izlenmesi ve yeni enfeksiyon odakları açısından günlük ayrıntılı fizik muayenelerinin yapılması gerekmektedir. Tedavi süresince klinisyen gerektiğinde başlangıç empirik rejimin modifikasyonuna hazır olmalıdır. Yetmişiki saat içinde ateşin düşmemesi, febril durumun nüksetmesi ve hastanın hemodinamiğinin bozulması durumunda başlangıçtaki tüm değerlendirmeler tekrarlanır. Ateş devam ettiği sürece kan kültürü tekrarı ve enfeksiyon düşündürülen bölgelerden mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için örnekler alınır (3, 60). Ateşin devam ettiği durumlarda aşağıdaki nedenler de düşünülmelidir:

- Muhtemel nonbakteriyel etkenler (fungal, viral)
- Kullanılan antibiyotiklere dirençli yeni bir bakteriyel enfeksiyon
- İkinci bir bakteriyel enfeksiyonun ortaya çıkışı
- Antibiyotiklerin yetersiz doku ve serum seviyeleri
- Direnç gelişimi
- Avasküler alanlarda enfeksiyon
- Kateter enfeksiyonu
- Neoplastik ateş

-İlaç ateşi

-Transfüzyon ürünlerine bağlı ateş

Ateş 3 günden uzun sürüyorsa ve ilerleme belirtileri varsa başlangıç rejimde değişiklik düşünülmelidir. IDSA rehberinde hastanın klinik durumu bozulmadığı sürece özellikle nötropenin kısa sürede düzelmesi bekleniyorsa ateş 5 güne kadar devam etse bile başlangıç empirik rejimin sürdürülebileceği önerilmektedir (60). MRSA, *Enterococcus spp*, *S.epidermidis* veya alfa-hemolitik streptokok enfeksiyonundan şüphelenilen hastalarda, katater giriş yeri veya mukozal lezyonları olan hastalarda ve sitozin arabinosid alan hastalarda ilave Gram-pozitif etki için vankomisin düşünülmelidir. Eger başlangıç tedavisi, kombinasyondan oluşuyorsa monoterapiye geçilerek ilaç toksisitesi azaltılmaya çalışılır. Kültürler negatif kalırsa 24-48 saat sonra vankomisin stoplanabilir. Ateş 5-7 gündür devam ediyor ve nötropeni sürüyorsa tedaviye antifungal eklenmelidir (89, 90). Aşağıdaki durumlarda fungal bir enfeksiyon olasılığı yüksektir ve antifungal tedavi başlanması düşünülmelidir:

-Bir haftadan uzun devam eden ateş

-Nötropenisi devam eden hastada 1 hafta veya daha sonra ateşin tekrarlaması

-Nötropenin düzelmesinden sonra devam eden veya tekrarlayan ateş (dissemine kandidiyazis?)

-Sinüs hassasiyeti veya yüzde şişme

-Siyah eskarlı nazal ülseratif lezyonlar (*Aspergillus* veya *Mucor spp*?)

Bir haftalık antibiyotik tedavisinden sonra cevapsız kalan febril nötropenik hastaların %33'ünde sıklıkla *Candida* veya *Aspergillus* türlerine bağlı sistemik fungal enfeksiyonlar bulunmuştur. Empirik olarak flukonazol veya amfoterisin B (0.6-1 mg/kg/gün) başlanabilir ancak flukonazolün yararı tartışmalıdır, çünkü flukonazol *C.krusei*, *Aspergillus* ve *Mucor*'a etkili değildir. Üstelik amfoterisin B'ye duyarlı funguslar flukonazol tedavisinden sonra amfoterisin B'ye de dirençli hale gelebilmektedir (91). Antiviral veya antiparazitik ajanlar sadece klinik veriler varsa endikedir. Mukozal veya dermal lezyonlar yoksa antiviral kullanımı önerilmez. Nostrillerde, dudaklarda, ağız mukozasında veziküler veya ülseratif lezyonlar varsa, retrosternal yanma ve ağrı oluyorsa ve imidazol antifungal ajanlara cevap vermiyorsa tedaviye asiklovir eklenmelidir. Rektal duyarlılığın ortaya çıkması, perianal selülit, anal fissür, nekrotizan jinjivostomatit gibi enfeksiyon belirtileri saptanırsa tedaviye

antianaerobik bir ajan (klindamisin, metronidazol veya bir betalaktam/ blaktamaz inhibitörü) eklenmelidir (3, 92). Empirik tedavide karbapenem seçilmişse böyle bir modifikasyona gerek yoktur. İki-üç gün antibiyotik tedavisine rağmen ateşi devam eden, klinik düzelme göstermeyen veya stabilize olmayan ve lokalize pulmoner infiltratı olan hastada balgamın mikroskopik incelemesi ve kültürü yapılmalı, balgam çıkaramıyorsa veya diagnostik değilse agresiv diagnostik inceleme (bronko-alveoler lavaj ve/veya transbronşial biyopsi, açık akciğer biyopsisi) yapılmalıdır (60). Fokal yama tarzında infiltrasyon varsa pulmoner aspergillozis düşünülmelidir. İnvaziv işlemler yapılamıyorsa yüksek doz veya lipide dayalı Amfoterisin B başlanmalıdır. Ani dispne ve akciğer grafisinde interstisyel paternde infiltrasyon varsa *Pneumocystis jiroveci* düşünülerek trimetoprim sulfametoksazol ilavesi verilebilir. Ancak bu grup hastalara yaklaşırken bu infiltrasyonların altta yatan primer hastalık veya kemoterapiye bağlı olabileceği de unutulmamalıdır. Bu yüzden de tanıya yönelik her türlü girişimin uygulanması planlanmalıdır. Kalıcı santral kateteri olan hastalarda en sık koagülaz-negatif stafilokoklar, *S.aureus*, *Bacillus spp*, *Corynebacterium spp*, gram-negatif basiller ile bakteremi ve Candida ile fungemi görülür. Tünel enfeksiyonu veya katater giriş yeri enfeksiyonunda en sık Gram-pozitif ve Gram-negatifler, daha az sıklıkla atipik mikobakteriler ve funguslar (*Malassezia furfur* ve *Aspergillus*) etkindir. *Bacillus spp*, *Candida spp*, *S.aureus*, *Corynebacterium jeikeium*, Vankomisin dirençli enterokok (VRE), *Lactobacillus spp*, *P.aeruginosa* gibi patojenlerin enfeksiyonları, polimikrobiyal enfeksiyonlar, tünel enfeksiyonları, port cebi enfeksiyonları, septik tromboflebit, kontamine infuzat, 72. saatte hemokültür pozitifliği ve kateter enfeksiyonunun tekrarladığı durumlarda mutlaka kateter çıkarılmalıdır. Bunun dışında sadece antibiyotik tedavisi yeterlidir. Antibiyotik, kateterlerin her bir lümeninden değişmeli olarak verilmelidir. *Bacillus*, *Corynebacterium* ve Stafilokok enfeksiyonlarında vankomisin; Candida enfeksiyonunda parenteral flukonazol veya Amfoterisin B verilebilir. Koagülaz negatif stafilokok, JK dışı corynebacterium, bazı alfa-hemolitik streptokoklar ve çıkış yeri enfeksiyonlarında kateterin çıkarılmasına gerek yoktur. Nötropenik hastada ateş devam ediyorsa çıkarılabilir (93, 94). Orofaringeal pseudomembran oluşumu Candida enfeksiyonunu düşündürür. Yaymanın incelenmesi ile tanı konulur. Kültür sonrası tip tayini ile tedavi planlanır. *C.krusei* ve *Aspergillus*'da mutlaka yüksek doz Amfoterisin B verilmelidir. *C.tropicalis* ve *C.glabrata*'da flukonazol denenebilir,

*C.albicans* ve diğerlerinde flukonazol başarılıdır. Orofaringeal lezyonla birlikte ciddi yutma güçlüğü varsa mutlaka endoskopi ile yayma ve kültür alınmalıdır. Candida dışında HSV de etken olabilir ve tanı biyopsi ile konur. Candida özefajitinde tedavi en az 4 hafta olmalıdır (3, 50, 60). Orofaringeal vezikül ve/veya ülser HSV'yi düşündürür. Tzanck smear tanı koydurucudur. Asiklovir ile tedavi edilir (15). Paranasal sinüsler üzerinde hassasiyet ve/veya kanlı nazal akıntı ve/veya nazal ülseratif lezyonlar varsa fungal sinüzit (en sık *Aspergillus* veya *Mucor*) düşünülür. Bilgisayarlı tomografide kemikte destrüksiyon tanı lehinedir. Cerrahi küretajla alınan materyalin kültür ve patolojik incelemesi tanı koydurucudur. Tedavisi cerrahi küretaj ve Amfoterisin B'dir. Nötropeniden çıkmayı takiben devam eden veya yeniden ortaya çıkan ateş hepatosplenik kandidiyazisi düşündürür. Alkalen fosfataz yüksektir. Bilgisayarlı tomografi veya US'da karaciğer ve dalakta multipl abselerin görülmesi (bull's eye) karakteristiktir. Tedavisi uzun süreli Amfoterisin B veya parenteral flukonazoldür (95). Akut batın tablosu veya özellikle sağ alt kadrana lokalize ani ağrı gelişen hastalarda tiftitis (nötropenik kolit) akla gelmelidir. Tedaviye antianaerobik eklenmesi ve cerrahi müdahale açısından yakın gözlem gerekmektedir. Kanlı veya kansız diare gelişen hastalarda *C.difficile*'ye bağlı pseudomembranöz enterokolit de düşünülmelidir. Rektoskopik incelemede rektum mukozasında sarı-beyaz renkli pseudomembranların görülmesi tanı koydurucudur. Tedavide metronidazol veya oral vankomisin kullanılmalıdır (60).

### **3.1.1.7. Febril nötropenili hastanın izlenmesi**

Hastalar ateşi kaybolana ve mutlak nötrofil sayıları  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  olana kadar günlük ateş takibi, renal ve kemik iliği fonksiyonları izlemi yapılmalıdır. Eğer hasta 48. saat sonunda ateşsiz ve mutlak nötrofil  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  ve düşük riskte ve enfeksiyon etkeni bulunamadı ise oral antibiyotiğe geçilebilir. Hasta yüksek riskte ve kombinasyon tedavisi alıyor ise aminoglikozit kesilebilir. Hastalık etkeni saptandığında tedavi düzenlenir. Hasta eğer 48. saat sonunda hala ateşli ve klinik durumu stabil ise aynı tedaviye devam edilir. Klinik olarak stabil değil ise antibakteriyel tedavi değiştirilir ve klinik şartlar varlığında antibiyotik ilavesi yapılır. Eğer hastada 4-6. günde ateş devam ediyor ise antifungal tedavi gerekli olabilir. Hasta asemptomatik, mutlak nötrofil  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  ve 48.saatte afebril, kan kültürleri negatif ise antibakteriyel tedavi kesilebilir. Eğer mutlak nötrofil sayısı  $< 0.5 \times 10^9/L$ , hastanın herhangi bir yakınması yok ve hasta 5-7 gündür afebril ise yüksek riskli

akut lösemili hastalar hariç tedavi kesilebilir. Yüksek doz kemoterapi alan yüksek riskli lösemili hastalarda antibakteriyel tedaviye genellikle 10 günden fazla veya mutlak nötrofil  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  olana kadar devam edilir. Nötrofil sayısı düzelen ancak ateş devam eden hastalarda antifungal tedavi düşünülmelidir (15, 58).

**Tablo 7. Febril nötropenik hastalarda tedavi ile düşmeyen ateşin nedenleri**

---

Antibiyotiklere dirençli bakteriyel enfeksiyon
Doku nekrozu/mukozit ile ilişkili bakteriyel enfeksiyon (endotoksemi)
Hücre duvarı olmayan mikroorganizmalar
Bakteriyel olmayan enfeksiyon (virus, fungus, paraziter)
Malignite ateşi
Süper enfeksiyon gelişimi (Fungus)
İlaç veya transfüzyon ateşi

---

**3.1.1.8. Antibiyotik profilaksisi**

IDSAs antibiyotik direnç gelişimine neden olacağından profilaktik olarak rutin antibiyotik kullanımını önermemektedir (60). Trimetoprim-sulfametaksazol ile profilaksi *Pneumocystis jiroveci* için yüksek risk taşıyan hastalarda tavsiye edilir. Allojenik kök hücre nakli olan hastalarda flukonazol ile antifungal, asiklovir veya gansiklovir ile antiviral profilaksi tavsiye edilir. Buna karşılık NCNN kılavuzunda nötropeni süresi 7 günden uzun olacak hastalara kinolon ve *Pneumocystis jiroveci* için ko-trimoksazol profilaksisi yapılabileceği ifade edilmektedir (60, 96).

**3.1.1.9. Antifungal profilaksi**

Bütün nötropenik hastalar için rutin antifungal profilaksi önerilmez. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında 400 mg/gün dozunda flukonazol profilaksisinin sistemik fungal enfeksiyon gelişme riskini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarına transplant gününden engraftmana kadar 400 mg/gün dozunda oral veya IV flukonazol önerilir. Daha uzun süreli profilaksi (transplant sonrası 75. güne kadar) postengraftman “graft-versus host” riskini azaltabilir. Otolog hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında sistemik fungal enfeksiyon riski daha düşüktür. Bu nedenle rutin antifungal profilaksi gerekli değildir. Ancak altta yatan hastalığı lenfoma veya lösemi gibi hematolojik bir malignite olan, uzun süreli nötropenive ağır mukozit beklenenlerde veya yakın dönemde fludarabin veya 2-CDA kullananlarda antifungal profilaksi önerilebilir. Bu amaçla flukonazol 400mg/gün dozunda hasta nötropeniden çıkana dek kullanılabilir. Flukonazol profilaksisinin araştırıldığı 16 klinik çalışmayı

içeren bir meta-analizde, kemik iliği transplantasyonu dışında profilaktik flukonazolün mantara bağlı ölümleri veya kanıtlanmış sistemik fungal enfeksiyonları azaltmadığı belirlenmiştir. İtrakonazol kapsülleri veya siklodekstrin ile kombine oral solüsyonuyla hematolojik malignitesi olan hasta grubunda yapılan randomize klinik çalışmalarda sistemik fungal enfeksiyon riskinde anlamlı bir azalma izlenmemiştir. Düşük doz amB-d ile yapılan profilaksi çalışmalarında toksisitesinin yüksek olduğu ve flukonazole üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir. Amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının profilakside kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Schwartz ve arkadaşları inhalasyon amB-d formunun plaseboya üstün olmadığını saptamıştır. Daha önceki sitotoksik kemoterapi sonrasında invaziv fungal enfeksiyon saptanan ve tedavi edilen hastalarda sonraki kemoterapi veya hematopoietik kök hücre nakli sırasında uygun sistemik antifungal ilacın başlanması ve nötropeni düzelene veya engraftmana dek devam edilmesi önerilir (60, 97, 98).

#### **3.1.1.10. Antiviral ilaçların kullanımı**

Ateşli nötropenik hastalarda antiviral antibiyotiklerin empirik olarak kullanımı önerilmemektedir. Ancak klinik olarak dökümanite edilmiş *Herpes simplex* veya *Varisella zoster* enfeksiyonlarının tedavisi asiklovir veya valasiklovir kullanılarak yapılabilir. Kemik iliği nakli yapılanlar dışında febril nötropenik hastalarda sistemik CMV enfeksiyonu görülme olasılığı çok düşüktür (60).

#### **3.1.1.11. Febril nötropenide empirik tedavi süresi**

Tedavi süresini belirlemede en önemli gösterge, mutlak nötrofil sayısıdır. Tedavi başlangıcından sonra 72 saat içinde organizma identifiye edilmediyse veya klinik odak belli değilse ve hastanın genel durumu iyi, ateş yok, nötrofil sayısı yükseliyorsa ( $>500/\text{mm}^3$ ) 7-10 gün veya granülosit sayısı  $1000/\text{mm}^3$ 'in üzerine çıkıncaya kadar tedavi sürdürülmelidir. Nötropenisi ve ateşi olmayan, enfeksiyon odağı bulunmayan hastalarda birçok uzman antibiyotikleri kesmeyi savunmaktadır ancak 7. günde antibiyotikleri kesilen hastaların %41'i 3 gün içinde yeniden ateşlenmektedir. On dört günden sonra antibiyotiğe devam eden veya etmeyen hastaların yaklaşık 1/3'ü tekrar ateşlenmektedir. Hastanın genel durumu iyi, fakat nötropenisi sürüyorsa ateşsiz 5-7 günden sonra antibiyotikler kesilebilir, ancak bu hastaların yakından gözlenmesi gerekmektedir, çünkü %50'sine yeniden antibiyotik başlandığı gösterilmiştir. Bir hafta veya daha az süren nötropenik epizodların %

0.6'sında, 1-2 hafta süren nötropenik epizodların % 4'ünde, 2 haftadan uzun sürelerin % 38'inde tekrarlayan ateş atakları olmaktadır (99, 100).

### 3.1.1.12. Koloni stimüle edici ajanlar ile profilaksi

Koloni stimüle edici ajanların (CSF) profilaktik olarak kullanımı ile myelosupressif ajanlara bağlı nötropeninin şiddetinden korunulmaya çalışılır. Bu amaçla filgastrim (neupogen), pegfilgastrim (neulesta), granülosit-makrofaj CSF (sargramostim; leukine) kullanılmaktadır. Bu amaçla en fazla tercih edilen ajan filgastrimdir. Her üç CSF'de kemoterapiden 24-72 saat sonra başlanır. Filgastrim dozu 5 MÜ/gün'dür. CSF'ler kemoterapi ile aynı gün verilmemelidir. Bu konuda 2006 yılında ASCO kılavuzu yayınlanmıştır. Tablo 8 ASCO kılavuzunu özetlemektedir. Febril nötropeni tedavisinde CSF'lerin tedaviye eklenmesinin nötropeni süresini kısalttığı, ancak morbidite, ateş süresi, IV antibiyotik kullanımı ve tedavi maliyetine olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir (22, 101, 102).

### **Tablo 8.** Koloni stimülan faktör kullanımı ile ilgili öneriler (101 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır)

- 
- Yaş, tıbbi hikaye, hastalık özellikleri, kemoterapi rejimi ile ilişkili myelotoksisite riski.
  - Nonmyelosupressif tedavi alan ancak kemik iliği baskılanması veya diğer komorbiditeye bağlı febril notropeni veya enfeksiyöz riski altında olan hastalar.
  - Kemoterapi dozu alınlması mümkün olmayan daha evvelce bu tedavi ile febril notropeni gelişen hastalarda sekonder profilaksi olarak.
  - Progenitor hücre transplantasyonunda yardımcı tedavi olarak.
  - AML'li hastalarda ilk veya daha sonraki induksiyon veya konsolidasyon tedavisinde notropeni süresini kısaltmak için.
  - Myelodisplastik sendromda mutlak notrofil sayısını artırmak için.
  - ALL'li hastalarda induksiyon 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 vucut radyoterapisi alan hastalar.
  - Pediatrik hastalarda; yuksek riskte primer profilaksi, sekonder profilaksi veya yardımcı tedavi olarak kullanılabilir, ALL'li cocuklarda sekonder myeloid losemi veya MDS riski düşünulmelidir.
- 
- AML:Akut myeloid losemi, ALL:Akut lenfoblastik losemi, MDS:Myelodisplastik sendrom

### 3.1.2. Hepatosit growth faktör

Hepatosit Growth faktör (HGF), hepatopietin A veya scatter faktör olarak da bilinen heterodimerik bir proteindir. HGF, ilk olarak 1984 yılında parsiyel hepatektomiye takiben ratların serumlarında saptanmıştır (103). Tavşan serumu ve sıçan trombositlerinden elde edilmiştir. İnsanda fulminan hepatik yetmezlikli hastanın plazması ve sirozlu hastanın karaciğerinde gösterilmiştir (7). HGF, kupffer

hücresi, endotel hücresi ve İto hücresi gibi karaciğerin nonparankimal hücrelerinden salınır (104). Tek zincir yapısındaki prekürsör HGF karaciğer, dalak, böbrek, akciğer ve adrenal bezde bulunur. Fizyolojik olarak karaciğer, böbrek ve akciğerlerin rejenerasyonundan sorumlu bir organotrofik faktör olarak önemli bir rol oynar. Organ yaralanmalarının, hasara uğramamış diğer organlarda bir mediatör aracılığıyla tanındığı ve bu intakt organlarda HGF'nin mezenkimal hücreler tarafından üretiminin arttığı ileri sürülmüştür. Bu üretimin lokal veya sistemik olabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla artmış HGF düzeylerinin hasarlı organın rejenerasyonunda etkili olabileceği bildirilmiştir. HGF proteini, yalnızca karaciğer için değil böbrek, plasenta, beyin, akciğer, pankreas ve hematopoetik dokular için de büyüme faktörüdür (105). HGF proteini ve HGF mRNA'nın yüksek konsantrasyonu ince barsak, beyin, tiroid, timus ve plasentada da saptanır. Karaciğer HGF'nin proteolitik aktivasyonu ve temizlenmesinde özellikle önemlidir (105).

HGF'nin aminoasit sırası 1989 yılında tanımlanmış ve yapısının plazminojene benzediği ortaya konmuştur. HGF geni ve reseptörünün, c-met'in 7. kromozomda kodlandığı saptanmıştır. Human HGF (İnsan kökenli HGF) cDNA'sı 728 aminoasitten oluşan  $\alpha$  ve  $\beta$  zincirlerini içeren tek zincir prekürsör olarak sentezlenir. Human HGF'nin prekürsörünün moleküler ağırlığı 83,126 D ve matür formun 76,879 D'dir. Prekürsör molekülün N terminal aminoasiti pyroglutamattır. HGF iki heterodimer zincir ( $\alpha$  ve  $\beta$  zincir) ve tek zincir prekürsörün karışımından elde edilir. Alfa zincirin N terminal bölgesinin öncesinde metionin ile başlayan 54 aminoasitlik dizi bulunur. Bu 54 aminoasitin ilk 29 tanesi sinyal sekansı için tipik olan hidrofobik özelliktedir. Sonraki 25'i (30-54. aminoasitler) öncü diziyi oluşturur. Alfa zincir 55-494 arasındaki aminoasitleri,  $\beta$  zincir 495-728 aminoasitleri içerir. Bazı faktörler HGF üretimini regüle eder. Hem IL-1 $\alpha$  hem de IL-1 $\beta$ , HGF gen ekspresyonunu ve üretimini artırır. Buna karşılık transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve glukokortikoidler fibroblastlardan HGF salınımında inhibitör etkiye sahiptir. İnsan deri fibroblastlarından HGF salınımı, hem cAMP hem de membran geçirgen cAMP analogu aracılığıyla oldukça artar (106).

HGF, sistemik dokuda anjiogeniktir ve HGF titreleri malignite ile ve belirli sistemik kanserlerin metastatik fenotipi ile koreledir. HGF'nin malign hücre transformasyon, büyüme ve invazyonunda ve kanser hücrelerinin metastazında sorumlu olduğu gösterilmiştir. HGF üretiminin inhibe edilmesinin, malign hücre

transformasyonu ve tümörlerin ilerlemesini engelleme potansiyeline sahip olduğu bildirilmektedir (107). Sepsis, inflamatuvar akciğer hastalıkları ve pnömonide serum veya plazma HGF düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (13, 14). HGF aynı zamanda yara iyileşmesinde rol oynayabilir. Tavşanlarda suni olarak oluşturulan gastrik yaralar HGF eklenmesiyle daha hızlı iyileşmiştir. HGF, endotel hücre proliferasyonunu uyarır ve motiliteyi artırır, tümör büyümesinde diğer muhtemel düzenleyici etkisi angiogenezdır. HGF aynı zamanda psöriatik plakların içindede yeni vaskülarizasyon alanları yaratır (108). Literatürde serum HGF düzeylerinin araştırıldığı farklı sistemik hastalıklar mevcuttur. Meme kanserli hastaların kanserli dokularında normal meme dokusuna göre HGF, c-met, HGF aktivatör, ve HGF aktivatör inhibitörleri (HAI-1 ve HAI-2) yüksek bulunmuş ve kanser gelişiminde HGF düzenleyici sistemin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (109).

Enfeksiyöz ishallerde dışkıda HGF düzeyi yüksek iken semptomlar gerilediğinde HGF düzeyinin normale düştüğü görülmüştür. Bu yüksekliğin saptanmasının özellikle izolasyon gerektiren diyare olgularında yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (110). Akut bruselloz olgularında tedavi öncesi HGF ve CRP değerleri ile tedavi sonu düzeyler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (111). Crohn ve ülseratif kolitte HGF belirgin derecede yüksek bulunmuştur. HGF'nin barsakta angienez ve vasküler permeabiliteye aracılık ettiği gösterilmiştir. Hastalığın aktivitesiyle HGF düzeyinin ilişkili olduğu saptanmış ve aktivite belirteci olarak kullanılabilceği düşünülmüştür (112). Kolorektal kanserli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum HGF düzeyi istatistiksel olarak yüksek bulunmuş, HGF konsantrasyonunun tümörün lenf nodu ve karaciğer metastazı, tümör boyutu ile korele olduğu gösterilmiştir (113). Akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalara ve kontrol grubuna göre HGF düzeyleri yüksek bulunmuştur. Kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda HGF ile HBV-DNA düzeyi, ALT seviyesi, karaciğerde fibrozis düzeyi ve histolojik aktivite indeksi arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada HGF düzeylerinin değerlendirildiği bakteriyel ve tüberküloz menenjit olgularında kontrol grubuna göre BOS'ta HGF düzeylerinin yüksek olduğu, en fazla yüksekliğin tüberküloz menenjitte olduğu saptanmıştır Bu bulgular menenjitlerin ayırıcı tanısında HGF'nin biyomarker olabileceğini göstermiştir (114). Multipl myelomalı hastalarda HGF düzeyleri bakılmış, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Kemoterapi

sonrası M protein seviyesi ile HGF düzeyi korele bulunmuştur. Kemoterapiye yanıtın yetersiz olduğu hastalar, anemi, hiperkalsemi, amiloidoz gibi komplikasyonlara sahip hastalarda komplikasyon olmayanlarla kıyaslandığında HGF yüksek bulunmuştur. Multipl myelomalı hastalarda HGF'nin hastalığın progresyonu ve kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür (106). İnflamatuvar akciğer hastalığı (pnömoni, tüberküloz, kronik obstruktif akciğer hastalığı) olan hastalarda kontrol grubuna göre HGF düzeyinin yüksek olduğu, kronik obstruktif akciğer hastalığı olan grupta ise tüberküloz ve pnömoniye göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. İnflamatuvar akciğer hastalığının düzelmesiyle HGF düzeylerinin de normale gerilediği görülmüştür. Bu çalışmada HGF'nin solunum sistemi inflamasyonu ve bronş epitel rekonstruksiyonunda önemli rolü olduğu şeklinde yorumlanmıştır (115, 116).

### **3.1.3. Proinflamatuvar sitokinler**

#### **3.1.3.1. Tanım**

Sitokinler doğal ve spesifik immün yanıt oluşumunda, immün sistem hücrelerinin karşılıklı ilişkilerini düzenleyen solubl protein veya glikoprotein yapısında maddelerdir. Hücreler arası sinyal proteinleri olan sitokinler, immün ve inflamatuvar yanıt oluşumu, hematopoez ve yara iyileşmesi gibi farklı birçok biyolojik olayın düzenlenmesinde rol alırlar (117, 118).

Sitokin terimi; lenfokin, monokin, interlökin, interferon, büyüme faktörleri, kemokinler ve virokinler gibi değişik isimlerle gruplandırılan molekülleri kapsamaktadır. Önceleri sitokinler, doğal ve spesifik immüntenin hücrel kaynakları göz önüne alınarak, monokinler ve lenfokinler olarak sınıflandırılmıştır. Doğal immünitelerde görev alan sitokinlere, esas olarak mononükleer fagositlerden kaynaklandıklarından monokinler adı verilmiştir. Monokinler direkt olarak mikroorganizmaların uyarısı ile veya spesifik immüntenin bir parçası olarak, T lenfositlerin uyarısı ile salınabilirler. Spesifik immünitelerde yer alan sitokinlerin büyük kısmı ise, aktif durumdaki T lenfositlerce yapıldığından lenfokinler olarak adlandırılmışlardır (117). Lenfokinler; diğer lenfositlerin gelişmesinde, aktivasyonunda ve proliferasyonunda rol oynadıkları gibi, ayrıca mononükleer fagositler, nötrofiller ve eozinofiller gibi diğer inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu ve regülasyonunu da sağlarlar. Ancak bu sitokinlerin hücre kaynaklarının ve etkilerinin tam olarak öğrenilmesinden sonra, lenfokin ve monokin şeklindeki

sınıflandırmanın uygulanabilirliği kalmamıştır. İnterlökin terimi de başlangıçta; lökositler arasında etkileşimi sağlayan, esas olarak lökositlerce sentez edilip, yine esas etkilerini diğer lökositler üzerine yaptığı düşünülen moleküller için kullanılmıştır (118, 119).

Sitokinler fonksiyonları bakımından immün sistemin hormonları olarak düşünülebilirlerse de birçok özellikleri ile endokrin hormonlardan ayrılmaktadırlar. Sitokinler özelleşmiş bezler tarafından değil, birçok farklı hücrelerce yapılmaktadırlar. Hormonların aksine, genelde etkilerini uzak hedef dokularda değil, parakrin veya otokrin şekilde lokal olarak gösterirler. Bu şekilde etki gösteren 100'ün üzerinde sitokin ayırt edilmiştir. Düşük moleküler ağırlıklı bu regülatuar proteinler, hedef hücrelerdeki yüksek afiniteli spesifik reseptörlere bağlanarak,  $10^{-9}$ - $10^{-15}$  M gibi çok düşük konsantrasyonlarda etki edebilirler. Birçok sitokin glikoprotein olmasına karşın, glikolizasyon biyolojik fonksiyonları için gerekli değildir. Sitokinler genelde solubl formda etki ederken, IL-1- $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  hücre yüzeyinden ayrılmadan membran formunda etkili olabilmektedir (118-120).

Proinflamatuvar sitokinlerin birçok sistemik etkileri bulunmaktadır. Hücre aktivasyonu ve çoğalması, nöropeptid salınımı ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin aktivasyonu, ateş ve akut faz proteinlerinin endüksiyonu, adezyonmoleküllerinin sentezlenmesi, kapiller geçirgenliğin artması, nötrofili, kemotaksis ve kompleman aktivasyonu, araşidonik asit türevlerinin sentezi, endotelde prokoagulan aktivasyonun endüksiyonu, hipotansiyon ve şok gelişimi proinflamatuvar sitokinlerin sistemik etkileri arasında başlıcalarıdır. IL-1, TNF-  $\alpha$  ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler artritli eklemlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar ve bu sitokinlerin kan düzeyleri romatoid artritin şiddetiyle orantılıdır. Yine bu sitokinler, sistemik juvenil kronik artritli (SJCA) hastalarda hastalık aktivitesi ile korele bulunmuşlardır. Romatoid artritte sinovyum inflamatuvar hücrelerce invaze durumdadır. Hücre adezyonu ve anjiogenez, sinovyuma lökosit girişini uyarır. Romatoid artritte sinovyumda sitokinleri salgılayabilen sinovyal lining hücreleri, makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve vasküler endoetiyal hücreler gibi birçok hücre bulunmaktadır (121-122).

Sitokinler, immün cevabı stimülasyon ya da inhibisyon yoluyla regüle etmek, lenfoid hücrelerin ve diğer bazı hücrelerin çoğalma ve farklılaşmalarını sağlamak, inflamasyon olaylarına katılan hücreleri aktive etmek ve reaksiyon yerine toplayarak

orada tutmak, ateş ve akut faz cevabını oluşturmak, fibroblast aktivasyonu ve kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunmak, bazı hipofiz hormonlarının ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınımlarına neden olmak, kemik iliğine etki ile hematopoetik regülasyona katılmak ve antiviral etkinlik gibi çok çeşitli etkilerde bulunmaktadır. Hipotalamus-hipofiz-gonadlar-adrenal bezler ile T hücreleri (monosit ve makrofajlar) değişik fonksiyonel eksenler üzerinde sitokinler aracılığı ile karşılıklı etkileşim içinde bulunurlar. Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuvar olayları düzenlerler. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam hormon değildirler. Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla birlikte bu moleküllerin ortak birçok özellikleri vardır. Sitokinler etkilerini özgün hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak ve gen transkripsiyonunda düzenleme yaparak açığa çıkarırlar. Bu mekanizma ile immün hücrelerin üretimini, çoğalmasını, farklılaşmasını ve ömrünü etkiler (118, 123, 124).

Söz konusu hücre sitokini salgılayan hücrenin kendisi olabilir (Otokrin etki) veya komşu hücre olabilir (parakrin etki) veya diğer gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaşıma salınan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre olabilir (Endokrin etki).

### **3.1.3.2. Sitokinlerin işlevleri ve sınıflandırılması (117, 118)**

Temel etkilerine göre sitokinler 4 gruba ayrılırlar:

- 1) Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler.
  - Tip I interferonlar (IFN)
  - Tümör nekrotizan faktör (TNF)
  - İnterlökin-1 (IL-1)
  - İnterlökin-6 (IL-6)
  - Kemokinler
- 2) Lenfosit aktivasyonu, büyüme, diferansiyasyon regülatörleri olarak T lenfositlerinin özel antijenleri tanımalarına yanıtı temin eden sitokinler.
  - İnterlökin-2 (IL-2) ( T-hücresi büyüme faktörü )
  - İnterlökin-4 (IL-4) ( IgE sentez regülatörü )
  - Transforming growth faktör-b (TGF-b)
- 3) Bağışıklık aracılığıyla enflamasyonu düzenleyen sitokinler.

Bu grup sitokinler antijenle uyarılmış CD4 + ve CD8 + T lenfositler tarafından uyarılırlar ve enflamatuar lökositleri aktive ederler. Bu hücrelerin T hücresi regülasyonuna girmesini sağlarlar.

- İnterferon  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) (Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü)
- Lenfotoksin (LT) (Nötrofil aktivatörü)
- İnterlökin 10 (IL-10) (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü)
- İnterlökin-5 (IL-5) (Eosinofil aktivatörü)
- İnterlökin-12 (IL-12) (Naturel Killer (NK) ve T hücre stimülatörü)

4) İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden mediatörler.

- İnterlökin-3 (Koloni stimüle eden faktör)
- Granulosit-makrofaj koloni stimulatör faktör (GM-CSF)
- Monosit-makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)
- Granulosit koloni stimülatör faktör (G-CSF)
- İnterlökin-7 (IL-7)
- İnterlökin-9 (IL-9)
- İnterlökin-11 (IL-11)

### 3.1.3.3. İnterlökin-1 (IL-1)

TNF- $\alpha$ , makrofajlardan ve endotelial hücrelerden IL-1 biyosentezi ve salınımını indükler. IL-1'in bilinen iki proinflatuar türü vardır; IL-1 $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ . IL-1 $\alpha$  asıl olarak hücre zarı ile ilgilidir ve etkisini hücreler arası kontakt aracılığı ile gösterir. Dolaşımda bulunan IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ 'ya oranla daha fazla miktarda sentezlenir ve travmayı takiben oluşan karakteristik sistemik değişiklikleri indükler. IL-1'in etkileri TNF- $\alpha$ 'ya yakındır ve benzer fizyolojik ve metabolik değişikliklere neden olur. IL-1 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri yükseldiğinde sitokinler bağımsız olarak bir hemodinamik dekompanseasyona neden olurlar. Düşük dozlarda ise, yalnızca eşzamanlı olarak verildiklerinde aynı yanıtı oluştururlar. Bu gözlemler, TNF- $\alpha$  ve IL-1'in proinflatuar yanıt oluşturmadaki sinerjistik etkilerini desteklemektedir. IL-1  $\alpha$ 'nın yarı ömrü 6 dk. kadardır. Primer rolü lokal inflammatuar mediatör olarak davranmaktadır. Yarı ömrü kısa olduğundan, akut travma veya hastalık halinde kanda tespit edilme olasılığı TNF- $\alpha$  ya göre daha azdır. IL-1, anterior hipotalamusta lokal prostaglandin etkisini stimüle ederek travmaya karşı oluşan klasik febril yanıtı da indükler. IL-1'in hipotalamustaki tokluk merkezine etkisi sonucunda anoreksia da

indüklenmiş olur. Bu sitokin IL-2 yapımında arttırdığından, dolaylı olarak T hücre proliferasyonuna da katkıda bulunur. Ayrıca, kaşeksinin karakteristik özelliği olan adele proteolizi üzerine de etkilidir. IL-1'in hipofiz bezi üzerine olan etkisiyle  $\beta$ -endorfin salınımının ve santral opioid benzeri reseptörlerin artması ile decerrahi sonrası ağrı algılanmasında azalma olur. TNF gibi, IL-1 de hipotalamus ve hipofiz üzerindeki etkilerinden dolayı ACTH ve glukokortikoid salınımının potent stimülanıdır. IL-1 reseptör antagonistleri (IL-1RA) olarak bilinen non-antagonist IL-1 türevleride travmasirasında salınır. Bu molekül, reseptörlere bağlanmak için IL-1 ile kompetisyona girer, reseptöre bağlandığında ise belirgin bir etki oluşmaz. TNF- $\alpha$  ve IL-1 tarafından başlatılan inflamatuvar döngünün daha distalindeki sitokin mediatörleri ise; IL-2, IL-6, IL-8, granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve IFN- $\gamma$ 'dır (118, 125, 126).

#### **3.1.3.4. İnterlökin-6 (IL-6)**

Çoğunlukla mononükleer fagositler tarafından salgılanır ve Th hücreler tarafından aktive edilir. Temel fonksiyonu B hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını ve immünglobülinlerin üretimini sürdürmektir. IL-6'nın Ankilozan Spondilit immünopatogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. IL-6, daha önce 26-kDa protein, BCDF, BSF-2, sitotoksik T-hücre farklılaştırıcı faktör, HSF, hibridoma/plasmositom büyüme faktörü, IFN  $\beta$ 2, monosit granülosit indükleyen tip 2 ve trombopoietin olarak adlandırılmış olan bir sitokindir. İnsan IL-6'sı ilk kez, fitohemaglutinin veya antijen ile uyarılmış periferik mononükleer hücrelerin kültür süpernatantlarında B hücre farklılaşma faktörü olarak bulunmuştur. 1985 yılında insan IL-6'sı saflaştırılmış ve 1986'da IL-6 DNA'sının aminoasit dizisi ortaya konmuştur. Dört  $\alpha$ -helikal uzun zincir içermektedir. Lenfoid ve non-lenfoid birçok hücre tipi tarafından üretilen pleotropik bir sitokindir. T ve B hücre fonksiyonlarının ayarlanması, Ig sekresyonu, akut faz inflamasyon reaksiyonları ve hematopoez gibi birçok biyolojik etkisi vardır. IL-1 ve TNF  $\alpha$  gibi IL-6 da vücut savunmasında çok önemli bir yeri olan immün inflamatuvar yanıtı düzenleyen sitokin kaskadının bir molekülüdür. IL-6 ve reseptörü kromozomal yerleşimi 7p21-14 (IL-6) , 1 (IL-6 $\alpha$ ) , 5 ve 17 (gp130) olan genlerle kodlanmaktadır. 23IL-6; T ve B lenfositleri, monositler/makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler, epitelyal hücreler, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, mikroglia, mezengial hücreler, osteoblastlar,

epidermal langerhans hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositler gibi çok geniş bir hücre grubu tarafından üretilmektedir (117, 118, 127).

Endotoksinler, IL-1 ve TNF- $\alpha$  IL-6 sekresyonunu başlatırlar. Tip 3 grup streptokok (GBS)'un komponentleri IL-6 düzeyini güçlü bir şekilde arttırlar ve GBS enfeksiyonu süresince doku inflamasyonunun gelişmesinde önemli rol oynayabilmektedirler. Komplemanı aktive eden c5a'nın periferal kan mononükleer hücreleri tarafından sentezlenen IL-6' yı arttırdığı gösterilmiştir. Bu, gram negatif bakteriyemide IL-6 sentezinin düzenlenmesinde önemlidir, çünkü lipopolisakkaridin IL-6 salınımını uyardığı bilinmektedir. IL-6 reseptörü (IL-6r); 60-kDa  $\alpha$  ligand bağlayan zincir subüniti (cd126) ve 130-kDa  $\beta$  sinyal üreten subünit (cd130, gp130)'in nonkovalent birleşmesinden oluşur. IL-6, B hücrelerinin farklılaşmasında ve Ig sentezinin uyarılmasında etkilidir. IL-6, akut faz cevabın asıl oluşturucusudur ki bunu CRP, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar. Akut faz cevap sırasındaki etkileri IL-1 ve TNF gibi birkaç diğer sitokin ile sinerjik aktiviteyi içermektedir. IL-6, T hücrelerinin ve timositlerin kostimülatörüdür. Tc lenfositlerin farklılaştırıcı faktörü ve erken kemik iliği hematopoetik stem hücrelerinin gelişimi için bir kofaktördür. IL-10 üretimi, insan T hücreleri içinde IL-6 ve IL-12 tarafından arttırılmaktadır. IL-6, NK hücre aktivitesini de arttırmaktadır. IL-6, nötrofil, monosit, eosinofil ve megakaryositlerin proliferasyonunun desteklenmesi için IL-3 ile birlikte çalışmaktadır. IL-6, lenfositlerin yapışmasını arttırmak için endotelial hücreler üzerine etki göstermektedir. Ayrıca bu sitokinin kemotaksis inhibitör etkiye sahip olduğu da ortaya çıkarılmıştır. Dendritik hücrelerin ve epidermal langerhans hücrelerinin IL-6'nın önemli bir kaynağı olduğunu gösteren çalışmalar kutanöz immüninflatuar cevapların oluşumunu açıklamaktadır. Yaralanmadan sonra IL-6 genleri ve LIF 'in ekspresyonunda çok hızlı bir cevabın oluşması bu sitokinlerin travma faktörleri olarak etkili olduklarını göstermiştir (117-119).

IL-1 ve TNF ile ortak olarak, IL-6; ateşi oluşturan bir endojen pirojen olarak önemli rol oynar. Gram negatif bakteriyel enfeksiyon ve inflamatuar reaksiyonlardan sonra sirkülasyondaki seviyeleri artmış bulunmuştur. Son çalışmalar IL-6'nın ölümcül enfeksiyonlara karşı koruyucu olduğunu göstermektedir ve bu etkiye de kısmen de olsa nötrofillerin aracılık ettiği öne sürülmektedir. Bu koşullarda IL-6 kanda

kolaylıkla ölçülebilen sitokinlerden biridir. IL-6' nın birçok hücre tipi için otokrin büyüme faktörü olmasından dolayı fazla üretimi plasmositom, multiple myeloma, uterin serviks karsinomu ve kaposi sarkoma gibi bazı maligniteler ile ilişkilendirilmiştir (118, 119, 124).

#### **3.1.3.5. İnterlökin 8 (IL-8)**

Temel etkisi nötrofil aktivasyonu ve kemotaksis üzerinedir. Nötrofil aktive edici peptid-1, nötrofil kemotaktik faktör olarak da isimlendirilmiştir. Nötrofillerin ekleme göç etmesinden sorumludur. IL-8 ve TNF- $\alpha$  ANCA ile birlikte olan vaskülitlerde ANCA aracılı nötrofil aktivasyonunu temin ederler. Sinovyal doku makrofajları ve fibroblastlar tarafından üretilir ve salınımı IL-1 ve TNF- $\alpha$  tarafından indüklenmektedir. IL-8 düzeyleri romatoid artrit hastalarının sinovyal sıvılarında yüksek olarak bulunur. IL-1 kültüre romatoid sinovyal hücrelerinde IL-8 salınımını stimüle eder. Tavşanlarda yapılan deneysel bir çalışmada IL-8'in intraartiküler enjeksiyonu ile yoğun inflamasyon gözlenmiştir (118, 128, 129).

#### **3.1.3.6. Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )**

Tümör nekrozis faktör alfa immün fonksiyon, hücre diferansiasyonu, proliferasyonu, apoptozis ve enerji metabolizması gibi hücrel ve biyolojik süreçleri regüle eden multifonksiyonel bir sitokindir. Yirmi altı kDa'lık bir transmembran monomeri (mTNF- $\alpha$ ) olarak sentezlenir. TNF- $\alpha$  dönüştürücü enzim aracılığı ile proteolitik bölünme sonucu 17 kDa'luk çözülebilir TNF- $\alpha$  (sTNF- $\alpha$ ) molekülü üretilir. Hem mTNF- $\alpha$  hem de sTNF- $\alpha$  parakrin ve otokrin sistemler üzerinde biyolojik ve metabolik etkiler gösterir. sTNF- $\alpha$  endokrin etkilere de aracılık eder. TNF- $\alpha$  primer olarak monosit ve makrofajlar tarafından yapılır. TNF- $\alpha$  enerji metabolizmasının fizyolojik regülasyonu için karaciğer gibi dokuların yerleşik makrofajları (Kupfer hücreleri) tarafından da üretilir. Adipoz doku kaynaklı TNF- $\alpha$ 'da sistemik enerji dengesini adipoz fonksiyonu düzenleyerek indirekt olarak etkileyebilir. TNF alfa'nın serbestleşmesi enfeksiyon etkenleri, IL-1, GMCSF, trombosit aktive edici faktör ya da interferonlar gibi eriyebilen maddeler tarafından uyarılır. Hücrel immün sistemde primer hedefleri T lenfositleridir. TNF'nin alfa ve beta olmak üzere 2 farklı tipi vardır. TNF- $\alpha$ ; aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Vasküler trombus gelişimine, tümör nekrozuna, inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanların sentezine, kaşeksiye ve ateşe sebep olur; TNF-beta ise başlıca T lenfositlerden

salınır. Daha zayıf olmak üzere TNF- $\alpha$  gibi etkiler gösterir. Ankilozan spondilit ve diğer SpA'lerde TNF- $\alpha$ 'nın serumda ve sakroiliak eklemde artmış ekspresyonu gösterilmiştir. Bu durum AS'te TNF- $\alpha$  blokerlerinin kullanımına temel oluşturur. Ciddi bir ameliyata bağlı doku travması veya enfeksiyonlar sonucu oluşan inflamatuvar kompleks, bir proinflamatuvar sitokin döngüsünün başlamasına neden olur. Bu sitokinler arasında TNF- $\alpha$ , konakçı cevabının oluşumuna yol açan ilk ve en potent mediyatörlerden biridir. TNF- $\alpha$  sentezinin kaynağı, periton ve splanknik dokularda çok bulunan monositler, makrofajlar ve T hücreleridir (117, 126). Kupffer hücreleri, insan vücudunda bir arada bulunan en büyük makrofaj topluluğudur. İç organlardaki cerrahi veya travmatik yaralanmalar, inflamatuvar mediyatörlerin oluşumu ve akut faz proteinlerinin yapımı gibi homeostatik cevapların oluşumunda belirgin etkiye sahiptir. Akut travmaya cevap olarak TNF- $\alpha$  salınımı hızlı ve kısa sürelidir. Endotoksin uyarısı ile akut inflamatuvar cevap gelişimini taklit eden deneylerde TNF- $\alpha$  monofazik bir eğri izlediği, 90 dakikada pik yapıp 4 saat içinde ölçülmeyecek düzeye indiği saptanmıştır. Yarı ömrü 15 -18 dk. olmasına rağmen, TNF'ün kısa süreli ortamda bulunması bile önemli metabolik ve hemodinamik değişikliklerin gelişmesine ve döngünün ileri kısmındaki sitokinlerin aktive olmasına neden olur. TNF üretiminin kısa sürmesi, ortamda regüle edilemeyecek kadar çok TNF- $\alpha$  aktivitesinin oluşmasını engelleyen efektif endojen mediyatörlerin olduğuna işaret eder. TNF yapımı ve aktivasyonunu engelleyen birçok doğal mekanizma bulunduğu gösterilmiştir. Dolaşımda transmembranöz TNF reseptörlerinin (solubl TNF reseptörleri = sTNFR) endojen inhibitörleri saptanmıştır. Bu reseptörlerin kompetitif olarak dolaşımda bulunan fazla TNF'yi sekestrize ederek koruyucu rol aldıkları sanılmaktadır. Fakat muhtemelen düşük düzeyli TNF aktivitesinde ve kısa süre ile bu işlemi yapabilmektedirler. TNF- $\alpha$  ayrıca, stres sırasındaki adale katabolizması ve kaşeksi üzerine de önemli etkileri olan bir sitokindir. İskelet hücresinden mobilize olan aminoasitler hepatik dolaşımdaki şantlar aracılığı ile enerji metabolizmasında kullanılırlar. TNF- $\alpha$ 'nın diğer fonksiyonları arasında; koagülasyonun aktivasyonu, prostaglandin E2 (PGE2), platelet aktive edici faktör (PAF), glukokortikoidler ve eikozanoidlerin salınımının arttırılması sayılabilir (117, 119, 130).

Febril nötropenik hastalarda sadece klinik değişkenleri kullanarak düşük veya yüksek risk gruplarının belirlenmesi yeterli değildir. Bu ortamda, enfeksiyon tanısı,

riskin değerlendirilebilmesi ve tedavinin dzenlenmesi için gvenilir ve kolay uygulanabilir parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Febril ntropeni sürecinin değişik klinik evrelerindeki serum HGF, sitokin ve CRP düzeylerinin saptanması ve bu parametrelerle klinik ve mikrobiyolojik veriler arasındaki ilişkinin ortaya konulmasının, riskin erken tesbitini, klinik gidişi, tedavi yaklaşımlarını ve prognoz tayinini mümkün kılabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı; kansere bağlı febril ntropeni olgularında, hastalığın farklı dört döneminde HGF, CRP ve proinflatuvar sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin tekrarlayan olmleri ile tanısal ve prognostik değerinin olup olmadığı ve birbirleri arasındaki ilişkilerin araştırılmasıdır.

## 4. GEREÇ ve YÖNTEM

### 4.1. Hastalar

Fırat Üniversitesi Hastanesi Onkoloji kliniğinde izlenen düşük veya yüksek risk grubundaki kemoterapi sonrası febril nötropeni gelişen 20 olgu çalışmaya alındı. Ateş tanısı; 24 saat içinde bir kez  $38.3^{\circ}\text{C}$  veya en az iki ölçümde  $38^{\circ}\text{C}$  aksiller ısının saptanması ile konuldu. Nötropeni tanısı ise başvuru anında nötrofil sayısının  $<500$  nötrofil/ $\text{mm}^3$  olduğu veya  $500-1000$  nötrofil/ $\text{mm}^3$  arasında olup 48 saat içinde  $500$  nötrofil/ $\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen olgularda konuldu (3). Hastalarda nedeni bilinmeyen ateş, kan dolaşım enfeksiyonu, klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon ve mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon kategorileri belirlendi. Tüm olguların febril nötropenik atakları da değerlendirmeye alındı. Ayrıca olgular MASCC skoruna göre düşük riskli ve yüksek riskli hastalar olarak sınıflandırıldı (26). Olguların yaş, cinsiyet, aldığı tedaviler, nötropeni süresi, ateş süresi gibi demografik verileri, hastanede yatış süreleri ve fizik muayene bulguları düzenlenen standart bilgi formlarına kaydedildi. Sağlıklı kontrol grubu, febril nötropeni olgularına uygun yaş grubundan, herhangi bir hastalığı olmayan, fizik muayenesi ve laboratuvar verileri normal, 20 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

**4.1.1. Tedavi ve izlem:** Hastalara empirik olarak tek başına veya aminoglikozid (Amikasin 1 g/24 saat IV) ile kombine olarak antipseudomonal etkili bir beta laktam antibiyotik (Sefoperazon-sulbaktam 2g/12 saat IV veya piperasilin-tazobaktam 4,5 gr/8 saat IV veya sefepim 2 g/12 saat IV veya seftazidim 2g/8 saat IV) başlandı. Tedavi sırasında izole edilen yeni patojenlere göre veya ateşi süren hastalarda gerekli tedavi değişiklikleri yapıldı, 5 – 7 gün içinde ateşleri devam eden hastalarda tedaviye antifungal eklendi. Günlük fizik muayene yapılarak ateşin seyri ve klinik semptomlardaki değişiklikler gözden geçirildi ve ateşin düşmesinden ve enfeksiyona ait klinik belirtilerin kaybolmasından sonra uygun zamanlarda antibiyotikler kesildi.

**4.1.2. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi:** Ateş geriledikten sonra en az 5 gün ateşsiz dönem süresi, mutlak nötrofil sayısının  $>500 /\text{mm}^3$  olması ve enfeksiyona ait klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme “tedavi başarısı” olarak değerlendirildi. Antimikrobiyal tedavideki modifikasyonlara rağmen devam eden ateş; klinik düzelme olmaması veya mevcut bulguların progresyonu; enfeksiyona bağlı şok, akut solunum distres sendrom (ARDS), yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) veya çoklu organ yetmezliği (MODS) gelişmesi; fungal/viral enfeksiyon gelişimi;

süperenfeksiyon gelişmesi veya etken mikroorganizmanın eradike edilememesi “tedavi başarısızlığı” olarak değerlendirildi. Enfeksiyona bağlı mortalite yine “tedavi başarısızlığı” olarak değerlendirildi.

#### **4.2. Laboratuvar ölçümleri**

Olgularda, ateşin ortaya çıktığı anda (ateşli nötropenik dönem), 48. saatte ve ateşin düşüp nötropenin düzeldiği dönemde (iyileşme) olmak üzere 3 kez ve kontrol grubunda bir kez kan alındı. Alınan kanların serumları ayrılarak çalışılincaya kadar -70°C’de bekletildi. Serumda immünoreaktif HGF düzeyleri mikroELISA yöntemi ile ölçüldü. Bu amaçla ticari ELISA kiti (Biosource International Inc, Camarillo, USA) kullanıldı ve çalışma kit prosedürüne uygun olarak yürütüldü. Sonuçlar pg/ml olarak belirlendi. Bu yöntemle saptanabilen en düşük titre 10 pg/ml idi. Serum IL-1 düzeyi ELISA yöntemi ile (Biosource International Inc, Camarillo, USA), IL-6, IL-8 ve TNF-alfa düzeyleri ise aynı yöntem ile (Immunotech, EIA, France) çalışıldı. Kullanılan kitlerin sensitivite değerleri IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa için sırasıyla 1pg/ml, 3pg/ml, 8 pg/ml ve 5 pg/ml olarak kaydedildi. CRP, kendisine karşı oluşan monoklonal antikorlarla kaplı polistiren partiküllerin hasta serumundaki CRP ile aglutine olması prensibine dayanan nefelometrik yöntem (Dade Behring BNII, Germany) ile ölçüldü. Çalışma konusunda lokal etik komitenin onayı alındı ve olgular ile kontrol grubu çalışma konusunda bilgilendirildi.

#### **4.3. İstatistiksel analizler**

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesinde Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama  $\pm$  Standart Sapma olarak verildi. Başlangıç HGF ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri ile 48. saat ve tedavi sonundaki düzeyler tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile karşılaştırıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki farkların karşılaştırılmasında Fisher’in kesin ki-kare testi kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında ise Student T testi kullanıldı. Gruplar içerisindeki verilerin ilişkilerinin değerlendirilmesinde ise spearman korelasyon analizi uygulandı. P< 0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde yatarak takip edilen 20 kanserli febril nötropenik hasta çalışma kapsamında değerlendirmeye alındı. Olguların 11' i kadın, 9'u erkek idi. Yaş ortalamaları  $56.4 \pm 13.2$  (23-81) olarak hesaplandı. 8 olguda altta yatan primer hastalık hematolojik kanser, 12 hastada ise solid tümör idi. MASCC kriterlerine göre hastaların 8'i düşük risk grubunda, 12'si ise yüksek risk grubunda saptandı. Hastaların ortalama mutlak nötrofil sayıları  $254.8 \pm 48.2/\text{mm}^3$ , ortalama nötropeni süresi  $4.12 \pm 1.06$  gün, ortalama hastanede kalış süreleri  $8.37 \pm 2.69$  gün bulundu. Yirmi febril nötropenik atağın; 6'sı klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, 6'sı mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon ve 8'i ise nedeni bilinmeyen ateş (NBA) grubuna dahil edildi. Olguların demografik özellikleri ve risk faktörleri Tablo 9'da sunulmuştur.

**Tablo 9.** Nötropenik ateş olgularının demografik özellikleri ve risk faktörleri

Yaş (ortalama, yıl)	56.4±13.2 (23-81)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	11/9
Nötrofil sayısı (ortalama, $\text{mm}^3$ )	254.8±48.2
Nötrofil sayısı <100/ $\text{mm}^3$ olgu sayısı (n)	7
Nötrofil sayısı 100-500/ $\text{mm}^3$ olgu sayısı (n)	9
Nötrofil sayısı >500/ $\text{mm}^3$ olgu sayısı (n)	4
Nötropeni süresi (ortalama, gün)	4.12±1.06
Ateş süresi (ortalama, gün)	2.6±0.16
Hastanede kalış süresi (ortalama, gün)	8.37±2.69
Altta yatan hastalık (hematolojik kanser/solid tümör)	8/12
MASCC skoru (düşük/yüksek)	8/12
Enfeksiyon kategorisi (n=100)	
Klinik olarak tanımlanmış	6
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış	6
Nedeni Bilinmeyen Ateş (NBA)	8
Tedavi (n=100)	
Monoterapi	12
Kombine tedavi	8
Antibiyotik süresi (ortalama, gün)	11.7±3.8

Klinik ve mikrobiyolojik olarak tanımlanan enfeksiyonlardan en sık pnömoni ve pyelonefrit saptandı. Klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanan enfeksiyonların dağılımı Tablo 10'da sunulmuştur.

**Tablo 10.** Klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanan enfeksiyonların dağılımı

<b>Klinik veya mikrobiyolojik tanı</b>	<b>Sayı (n)</b>
Pnömoni ve diğer alt solunum yolu enfeksiyonları	6
Pyelonefrit ve diğer idrar yolu enfeksiyonları	5
Bakteremi	2
Mukozit	1
Kandidemi	1

Mikrobiyolojik olarak tanı konulan 6 olguda 8 etken izole edildi. İzole edilen suşların 5'i (%62.5) gram-negatif bakteri, 2si (%25) gram-pozitif bakteri ve 1'i (%12.5) ise *Candida spp.* idi. Bu suşlardan en sık *Escherichia coli* (n=3, %37.5) izole edildi. Febril nötropeni olgularından izole edilen mikroorganizmalar Tablo 11'de sunulmuştur.

**Tablo 11.** Febril nötropeni olgularından izole edilen mikroorganizmalar

<b>Mikroorganizma</b>	<b>İdrar</b>		<b>Kan</b>		<b>Toplam</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Gram negatif mikroorganizmalar	3	37.5	2	25	5	52.5
<i>Escherichia coli</i>	2	25	1	12.5	3	37.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	12.5	0	0	1	12.5
<i>Klebsiella spp</i>	0	0	1	12.5	1	12.5
Gram pozitif mikroorganizmalar*	0	0	2	25	2	25
<i>Candida spp.</i>	0	0	1	12.5	1	12.5
<b>TOPLAM</b>	<b>3</b>	<b>37.5</b>	<b>5</b>	<b>62.5</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

\*\*\* Stafilokok ve streptokoklar.

Olgulara başlanan empirik tedavide monoterapi %60, kombine tedavi %40 olarak hesaplandı. Monoterapide en sık kullanılan antimikrobiyal ajan piperasilin/tazobaktam (n=5) olurken, bunu sırasıyla karbapenemler (imipenem ve meropenem; n=4) ve sefoperazon-sulbaktam(n=3) takip etti. Modifiye kombine tedavide empirik glikopeptid tedavisi 4 olguda başlandı. Antifungal tedavi, 3 hastada mevcut tedaviye sonradan eklendi. Ortalama antibiyotik kullanma süresi 11.7±3.8 gün olarak saptandı. Olgularda kullanılan empirik antimikrobiyal tedaviler ve hasta sayıları Tablo 12'de sunulmuştur. Ortalama ateş cevabı 2.6±0.16 gün olarak bulundu. Hastaların 2'si febril nötropeni atağı sırasında kaybedildi.

**Tablo 12.** Febril nötropeni olgularında kullanılan empirik antimikrobiyal tedaviler ve hasta sayıları

Antimikrobiyal ajan	Hasta sayısı (n)
Piperasilin/tazobaktam	5
Karbapenemler*	4
Sefoperazon/sulbaktam	3
Sefoperazon/sulbaktam+Amikasin	1
Piperasilin/tazobaktam +Vankomisin+Flukonazol	1
Sefoperazon/sulbaktam+Metronidazol+Flukonazol	1
İmipenem+Vankomisin	1
İmipenem+Teikoplanin +Flukonazol	1
Meropenem+Vankomisin	1
Piperasilin/tazobaktam+Amikasin	1
Piperasilin/tazobaktam+Vankomisin	1

\* İmipenem ve meropenem.

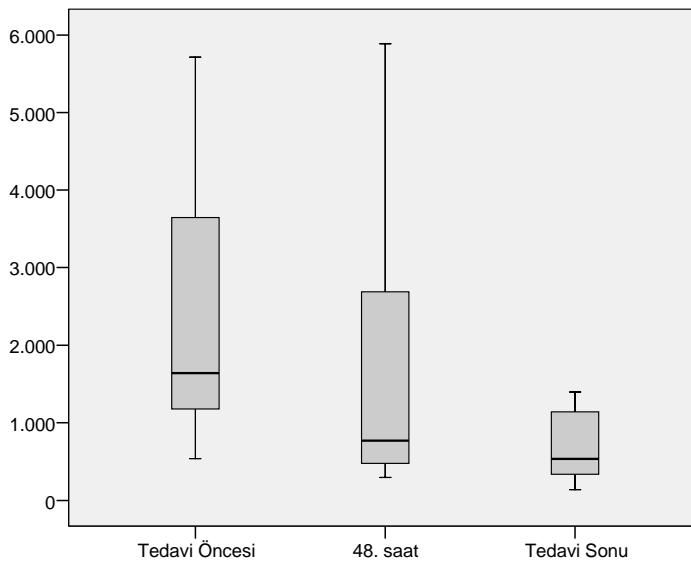
MASCC skor indeksi, enfeksiyon kategorisi ve nötropeni süresi ile HGF düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış hastalarda nötropeni süresinin daha yüksek olduğu saptandı ( $5.8\pm 1.76$  gün). Febril nötropenili olguların başlangıç ortalama CRP düzeyleri ise  $52.5\pm 14.8$  olarak saptandı. Olguların tedavi öncesi ortalama serum HGF düzeyleri ( $2333.07\pm 474.01$ pg/ml) olarak saptanırken, kontrol grubu HGF düzeyleri  $401.44\pm 69.75$  olarak belirlendi ( $p<0.001$ ) (Tablo 13). Hastaların tedavinin 48. saati ve tedavi sonu HGF düzeylerinin başlangıç düzeylerine göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ( $p<0.05$ ) (Şekil 1). Olguların, başlangıç serum HGF düzeylerinin CRP düzeyleri ile anlamlı düzeyde korele olduğu görüldü ( $r:0.642$ ;  $p<0.05$ ). Yüksek risk grubundaki hastaların serum ortalama HGF düzeylerinin ( $3649.20\pm 954.72$ ), düşük risk grubundaki hastaların HGF düzeylerine ( $1601.88\pm 357.27$ ) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Ancak yüksek risk grubundaki olguların ortalama CRP düzeyleri ile düşük risk grubundaki olguların ortalama CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Mikrobiyolojik tanımlanmış olgularda HGF düzeyi ( $4815.36\pm 862.16$  vs.  $1769,41\pm 346.2$ ) istatistiksel olarak anlamlı idi. Ateş ile HGF düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0.649$ ,  $p<0.05$ ).

**Tablo 13.** Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ve kontrol grubunun ortalama HGF ve CRP düzeyleri

	<u>Febril nötropeni olguları (n:20)</u>			<u>Kontrol grubu (n:20)</u>
	Tedavi öncesi	48.saat	Tedavi sonu	
<b>HGF (pg/ml)</b>	2333.07±474.01*	1897.66±591.19**	785.75±160.23	401.44±69.75
<b>CRP (mg/L)</b>	52.5±14.8*	19.1±3.5	5.6±0.9	2.8±0.3

Hepatosit Growth Faktör, C-Reaktif Protein

\* vs 48. saat ve tedavi sonu p<0.05, \*\* vs tedavi sonu p<0.05



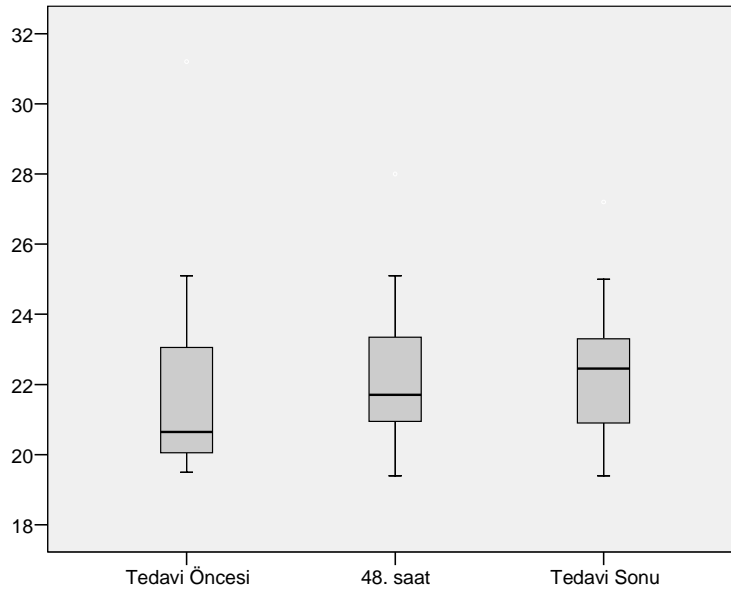
**Şekil 1.** Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ortalama HGF düzeyleri

Febril nötropeni olgularında tedavi öncesi IL-6 düzeylerinin tedavi sonunda anlamlı düzeyde düştüğü ve kontrol grubu ile tedavi sonu düzeyler arasında anlamlı fark gözlenmediği saptandı (Tablo 14). Tedavi öncesi TNF- $\alpha$  düzeylerinin ise hem tedavinin 48. saatinde hem de tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü saptandı (p<0.005) (Şekil 2-5). IL-1 ve IL-8 düzeylerinin ise tedavi ile anlamlı değişiklik göstermediği belirlendi (p>0.05). Tedavi öncesi TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeylerinin, tedavi öncesi CRP düzeyleri ile anlamlı derecede korele olduğu gözlemlendi (p<0.005).

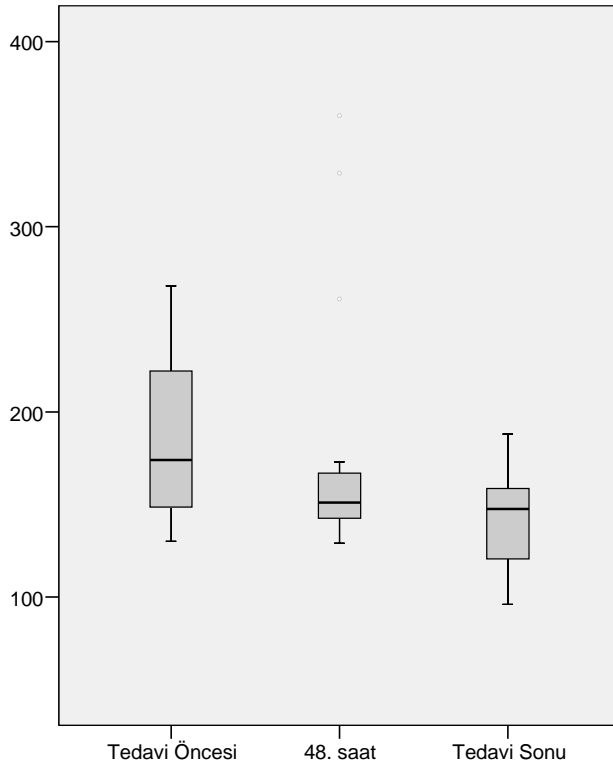
**Tablo 14.** Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ve kontrol grubunun ortalama IL-1, IL-6, IL-8 veTNF- $\alpha$  düzeyleri

	<b>Febril nötropeni olguları (n:20)</b>			<b>Kontrol (n:20)</b>
	<b>Tedavi öncesi</b>	<b>48.saat</b>	<b>Tedavi sonu</b>	
<b>IL-1 (pg/ml)</b>	21.86 $\pm$ 3.09	22.20 $\pm$ 2.13	22.58 $\pm$ 2.11	13.2 $\pm$ 5.86
<b>IL-6(pg/ml)</b>	185.37 $\pm$ 46.74 *	178.81 $\pm$ 71.68	143.87 $\pm$ 26.67	110.6 $\pm$ 18.43
<b>IL-8 (pg/ml)</b>	236.50 $\pm$ 31.52	225.60 $\pm$ 37.9	161.31 $\pm$ 11.02	144.32 $\pm$ 29.41
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>	127.68 $\pm$ 12.97*	123.92 $\pm$ 9.73*	109.87 $\pm$ 11.79	110.6 $\pm$ 22.80

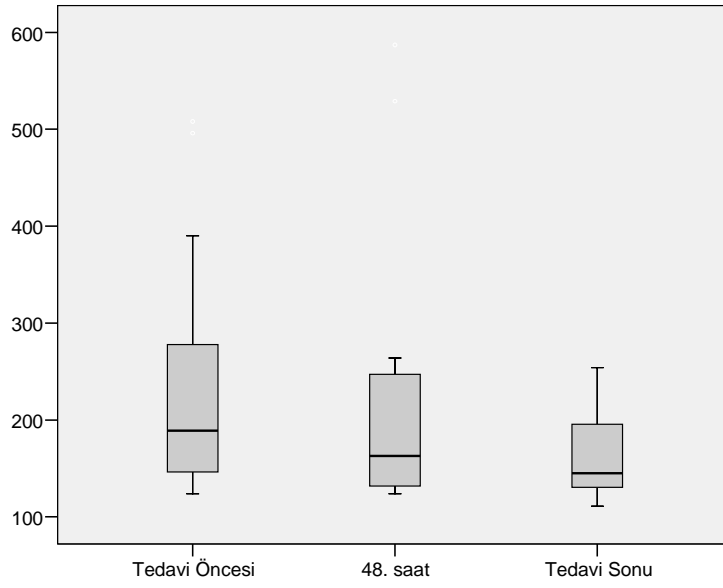
\* vs tedavi sonu p<0.01



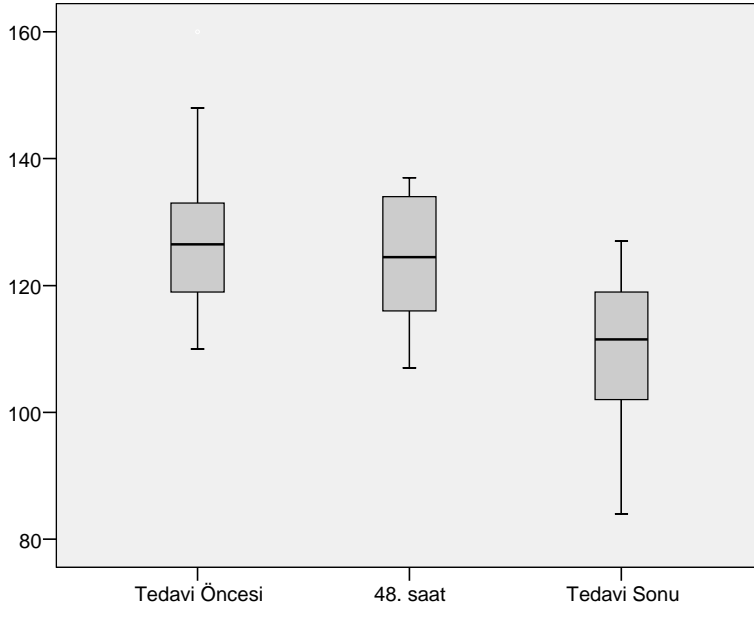
**Şekil 2.** Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ortalama IL-1 düzeyleri



**Şekil 3.** Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ortalama IL-6 düzeyleri



**Şekil 4.** Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ortalama IL-8 düzeyleri



**Şekil 5.** Hastaların başlangıç, 48.saat ve tedavi sonu ortalama TNF- $\alpha$  düzeyleri

## 6. TARTIŞMA

Kanserli hastalarda enfeksiyon gelişimine yol açan en önemli faktör nötropenidir. Mutlak polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısının  $500 \text{ mm}^3$ 'ün altına düştüğü hastalarda enfeksiyon oranı belirgin biçimde artmakta, bu sayı  $0-100 \text{ mm}^3$  arasında olduğunda ise ciddi enfeksiyon ve bakteremi görülme sıklığı çok yükselmektedir. Nötropenin derecesinin yanı sıra, devam süresi de enfeksiyon riski açısından önem taşımaktadır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir (21-25). Kanserli hastalarda enfeksiyon gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler; mukoza ve deri bütünlüğünün bozulması, altta yatan kanserin kontrolsüz olması, humoral immünite defektleri, hücrel immünite defektleri, uygulanan invaziv işlemler (kalıcı kateterler vb.) ve obstrüktif olaylardır (intrabronşiyal kitleye bağlı obstrüksiyon gibi) (16, 17). Çalışmamızda yer alan hastaların mutlak nötrofil sayıları ortalama  $254.8 \pm 48.2 / \text{mm}^3$  olarak bulundu.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda febril nötropenik hastalarda prognozu belirlemeye yönelik çeşitli risk faktörleri dikkate alınmıştır. Bu çalışmalar içinde günümüzde en yaygın kabul göreni "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)" tarafından geliştirilen ve hastaları düşük-yüksek riskli olarak ayırt etmede kullanılan risk sınıflamasıdır (26). MASCC kriterlerine göre çalışmamızdaki olguların 8'i düşük risk grubunda, 12'si ise yüksek risk grubunda değerlendirildi. Kaybedilen her iki olgu yüksek risk grubunda idi. Kanser hastaları, altta yatan hastalık ve/veya yoğun kemoterapiden kaynaklanan enfeksiyonlar için artmış riske sahiptirler. Nötropeni süresi ve derinliğine ilaveten doğal bariyerlerin bozulması ve fonksiyon kaybı, ağır ve atipik enfeksiyonların riskini oldukça yükseltebilmektedir. Olgularımızın ortalama nötropeni süresi  $4.12 \pm 1.06$  gün idi. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış hastalarda nötropeni süresinin daha yüksek olduğu görüldü. Febril nötropenik hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Son yıllarda, hastaların hastaneye yatırılması ve antibiyoterapinin düzenlenmesi kararlarının verilebilmesi için, hastaları düşük veya yüksek risk gruplarına ayırma eğilimleri güçlenmiştir. Var olan değişik risk belirleme yaklaşımları henüz istenen duyarlılık olmayıp geliştirilmelerine gereksinim duyulmaktadır. Kanserli hastalarda konak savunmasındaki bozukluklar nedeniyle mikroorganizmalara karşı yeterli inflamatuvar yanıt gelişmez. Bu da normalde ortaya çıkması beklenen enfeksiyona ilişkin klasik

inflamasyon belirti ve bulguların kanserli hastalarda saptanmamasına neden olur. Kanserli hastalarda enfeksiyona ilişkin en sık saptanan belirti ateştir. Nötropenili hastalarda ateş sıklıkla enfeksiyonun tek bulgusu olarak bu hastalarda görüldüğünden, aksi ispat edilene kadar ateş yaşamı tehdit eden ciddi bir enfeksiyonun belirtisi olarak kabul edilmeli ve febril nötropenili hastalar geniş spektrumlu antibiyotiklerle ampirik olarak tedavi edilmelidirler (2, 3, 17, 19, 20). Kanserli febril nötropenik hastalarda saptanan ateşin %60-80'inden enfeksiyonlar sorumludur. Eğer bu ateş, enfeksiyonun klinik veya mikrobiyolojik deliline eşlik etmiyorsa, “nedeni bilinmeyen ateş” olarak sınıflandırılmaktadır (22, 23). Yapılan çalışmalarda febril nötropeni olgularının yaklaşık %45-50'si mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, %25'i klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon kategorisine alınmış, %25-30'unda ise enfeksiyon odağı saptanamamıştır (32, 34). Kandemir ve arkadaşları (131), 81 kanserli hastada febril nötropeni ataklarını kategorize ederken %41'ini klinik olarak, %28'ini mikrobiyolojik olarak tanımlamışlar, %31'inde ateşin nedenini bulamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise ateş nedeni olarak hastaların %60'ında klinik veya mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı saptanmış, %40'ında ise nedeni bilinmeyen ateş grubuna dahil edilmiştir. Enfeksiyon odağı olarak en sık alt solunum yolları ve idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır. Nötropenik hastalardaki fatal enfeksiyonların yarısından fazlası bakteriyel kökenlidir. 1970'li yıllarda gram negatif bakteriler asıl etken olarak saptanırken, 1980'li yılların ortalarından başlayarak gram pozitif mikroorganizmaların sıklığı artmıştır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda gram negatif bakterilerin sıklığında yeniden bir artış gözlemlendiği de bildirilmektedir (36, 37, 39-42). 1997-1998 yıllarında ülkemizden beş merkezin (Hacettepe, Ankara, Cerrahpaşa, Marmara ve Karadeniz Teknik Üniversiteleri Tıp Fakülteleri) katılımıyla yapılan bir çalışmada izole edilen patojenlerin %52'si gram-pozitif etkenler olarak saptanmıştır (132). Ülkemizden yapılan bir diğer çalışmada izole edilen patojenlerin %80'ini gram pozitiflerin, %20'sini ise gram negatiflerin oluşturduğu belirtilmiştir (45). Kandemir ve arkadaşlarının (131) yaptığı çalışmada, febril nötropeni etkeni olan gram-negatif mikroorganizmalar %50, gram-pozitifler ise %30 oranında bildirilmiştir. Aynı çalışmada gram-negatiflerden en sık *E. coli* (%28), ikinci sıklıkta ise gram-pozitiflerden koagülaz-negatif stafilokok (%14) izole edilmiştir. Gaytan-Martinez ve arkadaşları (133) ise %33 oranı ile en sık *E. coli*, ikinci sırada koagülaz-negatif

stafilokok (%29) izole etmişlerdir. Çalışmamızda, en sık izole edilen etkenler %62.5 oranla gram negatif bakteriler olmuştur. Bunun içerisinde *E. coli* %50 oranında birinci sırayı almaktadır. Gram-pozitif etkenler %25 oranında saptanmış olup diğer çalışmalara kıyasla oldukça düşüktür.

Ateş ve nötropeni saptanan kanser hastalarında, başlangıçtaki empirik antibiyotik tedavi rejiminin seçimi konusunda son yıllarda önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Bu değişikliklerin başında, bu hasta grubunun uzun yıllar birbirinden farksız homojen bir grup olarak kabul edilip, her hastanın mutlaka hastaneye yatırılıp parenteral, geniş spektrumlu (çoğunlukla antipsödomonal) antibiyotiklerle tedavi edilmesi prensibinden artık vazgeçilmiş olması gelmektedir. Bu yaklaşımın yerine hastaların düşük veya yüksek riskli olarak iki ayrı kategoride değerlendirilmesi ve her grup için farklı tedavi yaklaşımları uygulanması genel kabul görmektedir (30, 31). Yüksek riskli febril nötropenik hastalarda empirik antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur. İlki tek başına antipsödomonal beta-laktam uygulaması (monoterapi), ikincisi antipsödomonal etkili bir beta-laktam antibiyotiğe aminoglikozid eklenmesi (kombine tedavi), diğeri ise başlangıçta empirik glikopeptid ilavesi içeren kombine tedavinin kullanılmasıdır (77, 81-83).

Günümüzde tek başına antipsödomonal etkili bir beta-laktam antibiyotiğin kullanımı yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Yapılan çok sayıda klinik çalışmada ve bu çalışmaların bir arada değerlendirildiği meta-analizlerde monoterapinin en az kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğu gösterilmiştir (58, 77, 81-83). Ancak giderek artan boyutta bir sorun oluşturan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sentezleyen *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin febril nötropenik hastalarda önemli bir etken olması, seftazidim monoterapisinin artık kullanılmaması gerektiğine işaret etmektedir (84, 85). Monoterapi ile kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı 7807 hastayı içeren toplam 47 araştırmanın meta-analizinin sonuçlarına göre, ölüm riski monoterapi veya kombinasyon tedavisi alan grupta benzer bulunmuştur. Ayrıca iki grup arasındaki fark; hematolojik kanseri olanlar, derin nötropenisi olanlar ( $PNL < 100/mm^3$ ), bakteremik olanlar, kanıtlanmış enfeksiyonu olanlar ve *P. aeruginosa* enfeksiyonu olanlar gibi alt alt gruplarda da anlamlı bulunamamıştır (133). Çalışmamızda yer alan tüm hastalara parenteral empirik tedavi (monoterapi (%60), kombinasyon tedavisi veya glikopeptid eklenmiş kombinasyon tedavisi

(%40)) başlanmış olup en sık piperasilin/tazobaktam, karbapenemler, sefoperazon-sulbaktam kullanılmıştır. Belirli risk faktörlerini (başlangıçta hipotansiyon veya septik şok, klinik olarak tanı konulmuş kateter enfeksiyonu, kan kültüründe henüz tanımlanmamış gram-pozitif bakteri, metisiline dirençli *S. aureus* veya penisiline-sefalosporine dirençli *S. pneumoniae* ile kolonizasyon) taşıyan hastalarda, başlangıçtaki empirik tedaviye glikopeptid eklenmesi söz konusudur. Bazı koşullarda ek olarak ağır mukozit, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi de empirik glikopeptid uygulaması için relatif bir endikasyon olarak kabul edilmektedir.

Kombine empirik antibiyotik tedavisi başlanan yüksek riskli hastalarda 48-72 saatte cevap alınmaz ise ve glikopeptid başlama endikasyonları var ise bir glikopeptid eklenmesi; buna rağmen 5-7 gün içinde ateş düşmez ise amfoterisin-B eklenmesi önerilmektedir (86-90). 72. saatte yanıt alınamayan olgularımızda tedaviye vankomisin veya teikoplanin eklenmiş, buna rağmen 5-7 gün içinde ateşi düşmemiş ise kültür sonuçları da gözden geçirilerek amfoterisin B eklenmiştir.

Nötropenik periyod sırasında ateşi olan hastaları hastaneye yatırmak ve geniş spektrumlu antibiyotik başlamak yaygın bir pratik olmasına rağmen düşük risk grubundaki hastalar hastaneye yatırılmadan veya kısa süreli yatırılarak izlenebilirler. Bu riski belirleyecek hızlı ve kolay uygulanabilir tanısal bir testin varlığı oldukça önemlidir (30, 31). Bu amaçla, febril nötropenik hastalarda bakteriyemi göstergesi olarak prokalsitonin (PCT), CRP ve IL-6 düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada, prokalsitonin ve IL-6 düzeylerinin bakteriyemili hastalarda bakteriyemi olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, ancak, CRP düzeyinin bu iki grupta anlamlı düzeyde değişmediği bildirilmiştir. Yazarlar, febril nötropenik hastalarda bakteriyemi tahmin etmede prokalsitonin ve IL-6'nın CRP'den daha güvenilir göstergeler olduğunu belirtmişlerdir (135). Bununla birlikte, prokalsitoninin febril nötropenide yüksek düzeylere ulaşmadığı ve klinik ve mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş olgularla, nedeni bilinmeyen ateş olgularında anlamlı farklılıklar göstermediği belirlenmiştir (136). Yine febril nötropenik hastalarda proinflamatuvar sitokin düzeylerinin seri olarak ölçüldüğü çalışmalarda bildirilen sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda klinik prognoz ile bu parametreler arasında korelasyon bildirilirken bazı çalışmalarda böyle bir korelasyon bulunamamıştır. Febril nötropenili 26 olguda serum IL-8 düzeylerinin, yeni tanılı ateşi olan ancak nonnötropenik kanser olgularına ve kanser tanısı olmayan ancak enfeksiyonu

bulunan olgularla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı ilişki CRP ve prokalsitoninde saptanmamıştır (136).

Febril nötropeni olgularında prokalsitoninlerin özellikle Gram negatif bakteremiler başta olmak üzere ağır enfeksiyonları öngörmede prediktif değeri olabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Prokalsitonin, sTNF-R II, IL-8, MCP-1, ve eotaksin febril nötropenide mortalite riskinin belirlenmesi ve antibiyotik tedavisine erken başlamada kullanılabilir biyomarkerler olabileceği değerlendirilmektedir (137). Son veriler, özellikler prokalsitonin ve IL-8'in febril nötropeni olgularında tedavi takibi ve prognozu belirlemede en umut verici biomarkerler olduğunu desteklemektedir (138). Febril nötropeni olgularında antibiyotik tedavi süresi ile ilgili bilgiler tartışmalıdır. Özellikle IL-8'in düşük riskli olgularda antibiyotik tedavisini sonlandırmada kullanılabilir bir marker olduğu bildirilmiştir. IL-8'in febril nötropenide risk değerlendirmesinde kullanılabilirliği ve erken indikatör olabileceği bildirilmektedir (139). Kemoterapinin indüklediği nötropenik ateşli olgularda serum TNF-alfa, IL-1,6 ve 8 sitokinlerinin konsantrasyonlarının arttığı görülmüştür (134). Olgularımızda IL-6 ve TNF-alfa düzeylerinde başlangıç düzeylerine göre tedavinin 48. saati ve tedavi sonu ölçümlerde anlamlı azalma olduğu görülmüştür. IL-8 ve IL-1 düzeyleri yönünden tedavi öncesi ve tedavi sonu düzeyleri ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. HGF ilk olarak kısmi hepatektomiye giden ratların serumlarında tanımlanmıştır. HGF, mitojen ve morfojen olarak büyümeyi uyararak, bir mitojen olarak çeşitli epitelyum hücrelerinin hücre motilitesini artırarak görev yapar (103). Sepsis, bruselloz, pnömoni, üriner enfeksiyon gibi çeşitli enfeksiyon hastalıklarında ve kanserlerde HGF düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (13, 14). Enfeksiyon hastalıklarının akut fazı sırasında HGF düzeylerinin arttığı ve bunun hasarlı organlarda regenerasyon sürecini yansıttığı düşünülmektedir (111, 114). Yine pnömonili olgularda HGF düzeylerinin düşük kalmasının, yani üretiminde yetersizlik olmasının, kötü prognozun bir habercisi olabileceği ileri sürülmüştür (13, 14). Akut pankreatitli olgularda HGF düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, HGF'nin ciddi pankreatiti saptamada CRP ile benzer, IL-6'dan ise daha faydalı bir gösterge olduğu; prognozu tayinde ise HGF'nin her ikisinden daha yararlı olduğu bildirilmiştir (140).

Olgularımızda kemoterapi sonrası ateşsiz nötropenik dönemde, ateşin ortaya çıktığı anda (ateşli nötropenik dönem), 48. saatte ve ateşin düşüp nötropenin

düzeldiği dönemde (iyileşme) olmak üzere 3 kez serum HGF, bazı sitokinler ve CRP düzeyleri belirlendi. Serum HGF düzeyi ile serum IL-6 ve TNF-alfa düzeylerinin tedavi öncesinde yüksek olduğu, uygun ve etkin tedavi ile 48. saatte bu düzeylerin azalmaya başladığı ve tedavi sonunda normal kontrol düzeylerine yaklaştığı gözlemlendi. Ateşin düşmesi ile birlikte HGF düzeylerinin de azalmaya başladığı görülmektedir. Özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda düşük riske göre anlamlı düzeyde yüksek HGF düzeylerinin varlığı HGF'nin risk düzeyinin belirlenmesinde ve hastalığın prognozunu tahmin etmede önemli bir marker olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma, HGF düzeylerinin febril nötropenik olguların farklı klinik evrelerinde ardışık değerlendirildiği ilk çalışmadır. Ancak febril nötropeni olgularının enfeksiyon ve risk skoru açısından oldukça heterojen bir grup olması HGF, CRP gibi markerların kullanımını kısıtlamaktadır. Özellikle febril nötropenide kullanılacak biyomarkerlerin en az ateş kadar duyarlı olması ve daha spesifik olması beklenmektedir. Bilinmektedir ki, febril nötropeni olgularında mortalite çok uzun süre çok antibiyotik kullanımından daha ziyade tanının geç konulup antibiyotiklere geç başlanması nedeniyle. Bu nedenle febril nötropenide HGF'nin gerek erken tanıda, gerekse prognoz ve risk skorunun belirlenmesinde biomarker olarak kullanılması ile ilgili geniş olgu sayısı içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; kanser hastaları, immün sistemi bozulmuş özel hasta grubu olduğundan takip ve tedavileri sırasında febril nötropeni atağı yönünden tanı koydurucu risk faktörlerinin bilinmesi ve tedavi yaklaşımının buna göre yapılması gerekmektedir. Nötropenik ateş saptandığında enfeksiyon odağını belirlemeye yönelik klinik, mikrobiyolojik yaklaşımların özenle yapılması, empirik antimikrobiyal tedavinin çok hızlı bir şekilde başlatılması ve tedavi cevabının izlenmesi, morbidite ve mortaliteyi azaltmada önemli yaklaşımlar olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Chanock SJ, Pizzo MD. Fever in the neutropenic host. *Infectious Diseases Emergencies. Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 777-96.
2. Pizzo PA. Fever in immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900.
3. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. *Flora* 2004; 9: 5-28.
4. Sudhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Serum and plasma parameters in clinical evaluation of neutropenic fever. *Antibiot Chemother* 2000; 50: 10–19.
5. Abrahamsson J, Pahlman M, Mellander L. Interleukin 6, but not tumour necrosis factor-alpha, is a good predictor of severe infection in febrile neutropenic and non-neutropenic children with malignancy. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1059–1064.
6. Engel A, Mack E, Kern P, Kern WV. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998; 26: 213–221.
7. Gohda E, Tsubouchi H, Nakayama H, et al. Purification and partial characterization of hepatocyte growth factor from plasma of a patient with fulminant hepatic failure. *J Clin Invest* 1988; 81: 414-9.
8. Boros P, Miller CM. Hepatocyte growth factor; a multifunctional cytokine. *Lancet* 1995; 345: 293-5.
9. Dudek K, Koziak K, Placha G, et al. Early expression of hepatocyte growth factor, interleukin-6, and transforming growth factor-beta 1 and –beta 2 in symptomatic infection in patients who have undergone liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009; 41: 240-5.
10. Laterra J, Nam M, Rosen E, et al. Scatterfactor/hepatocyte growth factor gene transfer enhances glioma growth and angiogenesis in vivo. *Lab Invest* 1997; 76: 565-77.
11. Motoki T, Takami Y, Yagi Y, et al. Inhibition of hepatocyte growth factor induction in human dermal fibroblasts by tryptanthrin. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 260-6.

12. Hou XZ, Liu W, Fan HT, et al. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor c-Met in human pituitary adenomas. *Neuro Oncol.* 2010; 12(8): 799-803.
13. Nayeri F, Brudin L, Darelid J, et al. Hepatocyte growth factor may act as an early therapeutic predictor in pneumonia. *Scand J InfectDis* 2002; 34: 500-4.
14. Abednazari H, Xu J, Millinger E, et al. Hepatocyte growth factor is a better indicator of therapeutic response than C-reactive protein with in the first day of treatment in pneumonia. *Chemotherapy.* 2006; 52: 260-3.
15. Marti MF, Cullen MH, Rolia F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology* 2009; 20 (Suppl 4): 166–169.
16. Freifeld AG, Walsh TS, Pizzo PA. Clinical approach to infections in the compromised host. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave PM (eds). *Hematology, Basic Principles and Practice.* 3 rd. Ed. Elsevier, Churchill Livingstone, 2005: 1443-1500.
17. Donnelly JP, De Pauw BE. Infections in the immun compromised host: General Principles. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease.* Sixth ed. Pennsylvania: Elseiver Churchill Livingstone Inc, 2005: 703-715.
18. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2002; 34(6): 730-51.
19. Persson L, Engervall P, Magnuson A, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2004;36 (5): 365-71.
20. Menichetti F. Infectious complications in neutropenic cancer patients. *Intern Emerg Med* 2010; 5 (Suppl 1): 21–25.
21. Rabin S. Febril Nötropenik Hastalarda Klinik Değerlendirme. Febril Nötropeni, Editörler: Akova M, Akan H. *Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara* 2010 Sayfa: 97-102.
22. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al; Severe Chronic Neutropenia International Registry. The incidence of leukemia and mortality from

sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006; 107 (12): 4628–35.

23. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (Suppl 1): 32–7.
24. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, Frisbee-Hume S, Rolston KV. Bacterial infections in low risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005; 104 (2): 422–6.
25. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24 (25): 4129–34.
26. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18 (16): 3038–51.
27. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 (Suppl 1): 51–9.
28. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 533–40.
29. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47(1): 8-32.
30. Chamilos G, Bamias A, Efstathiou E, et al. Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin. *Cancer* 2005; 103 (12): 2629–35.
31. Morres KG. Safe and effective outpatient treatment of adults with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 712-17.

32. Gençer S, Salepçi T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect* 2003; 47 (1): 65-72.
33. Pehlivan M, Demirkan F, Özsan H, Yılmaz U, Ündar B. Sitotoksik tedavi veya kemik iliği tutulumuna bağlı gelişen 148 febril nötropeni epizodu. *Klimik Derg* 1999; 12(3) : 351-354.
34. Özer S, Oltan N, Salepçi T, Gençer S. Febril nötropenik olguların irdelenmesi. *Klimik Dergisi* 1999; 12: 32-35.
35. Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzoni A, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1359–1368.
36. Schimpff SC, Gaya H, Klastersky J, Tattersall MH, Zinner SH. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. The EORTC international antimicrobial therapy Project group. *J. Infect. Dis.* 1978; 137: 14–29.
37. De Bock, R, Cometta A, Kern W, et al; for the International Antimicrobial Therapy Group of the EORTC. Incidence of single agent Gram-negative bacteremias (SAGNB) in neutropenic cancer patients (NCP) in EORTC-IATG trials of empirical therapy for febrile neutropenia [abstract L-773]. In Program and Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago). American Society for Microbiology, Washington, DC. 2001: 16-19.
38. Akova M. Etiology of bacterial infections in cancer patients in Europa: an ever changing scenario. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8 (suppl 1) : 50.
39. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: Toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (2): 149-58.
40. Viscoli, C, Castagnola E. Factors predisposing cancer patients to infection. *Cancer Treat Res* 1995; 79: 1–30.

41. Elting, LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1201–1207.
42. Cappellano P, Bruzzi P, Van Lint MT, et al. Blood stream infections (BSI) due to *Enterococcus* sp. In allogenic bone marrow transplantation (ALLOBMT) [abstract 11CD]. In: Scientific Program and Abstracts of the 6th International Symposium on Febrile Neutropenia (Brussels). Imedex, Alpharetta, GA. 2003.
43. Kang CI, Song JH, Chung DR, et al; on behalf of the Korean Network for Study on Infectious Diseases (KONSID). Blood stream infections in adult patients with cancer: clinical features and pathogenic significance of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Support Care Cancer*. 2011; Dec 23. [Epub ahead of print].
44. Ellis M. Febrile neutropenia. Evolving Strategies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1138: 329–350.
45. Hamidi AA, Başaran S, Çağatay AA, et al. Febril nötropenik hastalarda bakteriyemi etkeni olabilecek patojenler, direnç durumu ve hastaların özellikleri. *Klimik Dergisi* 2009; 22 (3): 88-91.
46. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial blood stream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 947–953.
47. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia—a cause for concern. *Support Care Cancer* 2008; 16: 1085–8.
48. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, et al. Colonization, blood stream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 (5): 615–21.
49. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005; 103(6): 1103-13.
50. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida*

krusei as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008; 112 (11): 2493–9.

51. Freifeld A, Kalil A, Rubinstein E. Fever in the neutropenic cancer patient. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W (eds). *Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2004: 925-40.
52. Fainstein V, Elting LS, Bodey GP. Bacteremia caused by non-sporulating anaerobes in cancer patients. A 12 year experience. *Medicine (Baltimore)*. 1989; 68: 151–162.
53. Schoen C, Unzicker C, Stuhler G, et al. Life-threatening infection caused by daptomycin-resistant *Corynebacterium jeikeium* in a neutropenic patient. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(7): 2328-31.
54. Antoniadou A, Torres HA, Lewis RE, et al. Candidemia in a tertiary care cancer center: in vitro susceptibility and its association without come of initial antifungal therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82 (5): 309–321.
55. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Hanna H, et al. Break through candidemia in patients with cancer differs from de novo candidemia in host factors and *Candida* species but not intensity. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 542–545.
56. Taşova Y. Hangi Mikrobu tedavi edelim? FebrilNötropeni, Editörler: Akova M, Akan H. *Bilimsel Tıp Kitabevi*, Ankara 2010: 127-140.
57. Worth LJ, Dooley MJ, Seymour JF, et al. An analysis of the utilisation of chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with malignancy receiving corticosteroid therapy at a cancer hospital. *Br J Cancer* 2005; 92 (5): 867–72.
58. Bolaman Z. Febril Nötropeni 2011. *Ulusal Hematoloji Kongresi*, 3-7 Kasım 2010, Belek, Antalya.
59. Bodey GP. Unusual presentations of infection in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 93–95.
60. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al, Infectious Diseases Society of America. 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(4): 56-93.

61. High KP, Bradley SF, Gravenstein S, et al. Clinical Practice Guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009; 48: 149-71.
62. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, et al. Diagnosis of catheter related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 445–9.
63. Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3546–8.
64. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1724–30.
65. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1159–71.
66. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1–45.
67. Chatzinikolaou I, Hanna H, Hachem R, et al. Differential quantitative blood cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections associated with short- and long-term catheters: a prospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50: 167–72.
68. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Emerg Med Clin North Am* 2009; 27: 415–22.
69. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR, et al. Neutropenic enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10: 307–14.
70. Richardson, MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J. Antimicrob Chemother* 2005; 56 (Suppl 1): 5–11.
71. Pfaller, MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin. Microbiol Rev* 2007; 20: 133–163.

72. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1417–1727.
73. Guo YL, Chen YQ, Wang K, et al. Accuracy of bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest* 2010; 138: 817–24.
74. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic - patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 878–85.
75. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 199–205.
76. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 609–22.
77. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *European Journal of Cancer* 2009; 45: 2462-2472.
78. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 373–9.
79. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 118–23.
80. Seyman D. Febril Nötropenik Hastada Laboratuvar Yaklaşımı. Febril Nötropeni, Editörler: Akova M, Akan H. Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2010: 103-117.
81. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic

- episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 447–59.
82. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730–751.
  83. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J. Postgrad. Med.* 2005; 51 (Suppl 1): 42–48.
  84. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4574–81.
  85. Gomez L, Quintana S, Garau J. Mortality associated with cefepime therapy among neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 987.
  86. Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME, et al. Methicillin-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* and *S. aureus*. *J Chemother* 2004; 16: 540–8.
  87. Mehta S, Johnson J, Venezia R, et al. Emergence of linezolid resistant enterococci in a neutropenic patient. *J Hosp Infect* 2006; 62: 125–7.
  88. Aksoy DY, Unal S. New antimicrobial agents for the treatment of gram-positive bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 411–20.
  89. Azap A. Febril nütropenik hastalarda fungal infeksiyonların tedavisi ile ilgili tanımlar. *ANKEM* 2009; 23(Suppl 2): 126-9.
  90. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 38-43.
  91. De Pauw BE. Ateş devam ederse ne yapmalı? Febril Nütropeni, Editörler: Akova M, Akan H. *Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara* 2010: 103-117.
  92. Levy MJ, Norton ID, Clain JE, et al. Prospective study of bacteremia and complications with EUS FNA of rectal and perirectal lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 684–9.

93. Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1119–27.
94. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C, et al. Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 54–60.
95. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-402.
96. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 979–995.
97. Marr KA. Primary antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: clinical implications of recent studies, *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(4): 409-14.
98. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1042–51.
99. 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.
100. Cherif H, Bjorkholm M, Engervall P, et al. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 593–600.
101. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4198–4214.
102. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an

- evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187–3205.
103. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 1450–1459.
  104. Noji S, Tashiro K, Koyama E, et al. Expression of hepatocyte growth factor gene in endothelial and Kupffer cells of damaged rat livers, as revealed by in situ hybridization. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173: 42-47.
  105. Huh CG, Factor VM, Sanchez A, et al. Hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4477–4482.
  106. Mahtouk K, Tjin EP, Spaargaren M, Pals ST. The HGF/MET pathway as target for the treatment of multiple myeloma and B-cell lymphomas. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1806 (2): 208-19.
  107. Nakamura T, Sakai K, Nakamura T, Matsumoto K. Hepatocyte growth factor twenty years on: Much more than a growth factor. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 188-202.
  108. Watanabe S, Hirose M, Wang XE, et al. Hepatocyte growth factor accelerates the wound repair of cultured gastric mucosal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 199: 1453-1460.
  109. Parr C, Watkins G, Mansel RE, Jiang WG. The hepatocyte growth factor regulatory factors in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 202-211
  110. Nayeri F, Almer S, Brudin L, et al. High hepatocyte growth factor levels in faeces during acute infectious gastroenteritis. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35: 858-862.
  111. Ozden M, Kalkan A, Demirdag K, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) in patients with acute brucellosis. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 109-113.
  112. Srivastava M, Zurakowski D, Cheifetz P, Leichtner A, Bousvaros A. Elevated serum hepatocyte growth factor in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 548-553.

113. Fukuura T, Miki C, Inoue T, Matsumoto K, Suzuki H. Serum hepatocyte growth factor as an index of disease status of patients with colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 78: 454-459.
114. Ozden M, Kalkan A, Demirdag K, Denk A, Kiliç SS. Hepatocyte growth factor (HGF) in patients with hepatitis B and meningitis. *J Infect.* 2004; 49: 229-235.
115. Panganiban RA, Day RM. Hepatocyte growth factor in lung repair and pulmonary fibrosis. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32(1): 12-20.
116. Huang MS, Tsai MS, Wang TH, et al. Serum hepatocyte growth factor levels in patients with inflammatory lung diseases. *Kaohsiung J Med Sci* 1999; 15: 195-201.
117. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*, 6th ed. Philadelphia. PA, 2008: 267-303.
118. Akdis M, Burgler S, Cramer R, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-  $\gamma$ : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 701-21.
119. Remick, D. Multiplex cytokine assays. In *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology* (eds. Detrick, B., Hamilton, R.G., and Folds, J.D.), ASM Press, Washington, 2006: 340–352.
120. Alexander WS, and OJ Hilton. The role of suppressors of cytokine signaling in regulation of the immune response. *Annual Review of Immunology* 2004; 22: 503-529.
121. Neutra MR, Kraehenbuhl JP. Regional immune response to microbial pathogens. In: *Immunology of Infectious Diseases* (S. H.E. Kaufmann, A. Sher and R. Ahmed, eds.), ASM Press, Washington 2002: 191–206.
122. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol* 2010; 28: 445–489.
123. Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS. T cell activation. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 591–619.
124. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124: 783-801.
125. Dinarello C, Arend W, Sims J, et al. IL-1 family nomenclature. *Nat Immunol* 2010; 11: 973.

126. Wang X, Lupardus P, Laporte SL, Garcia KC. Structural biology of shared cytokine receptors. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 29-60.
127. Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998; 101: 311-20
128. Fredriksson K, Lundahl J, Palmberg L, et al. Red blood cells stimulate human lung fibroblasts to secrete interleukin- 8. *Inflammation* 2003; 27: 71-8.
129. Medoff, B. and Luster, A. Chemokine and chemokine receptor analysis. In *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology* (eds. Detrick B, Hamilton RG, Folds JD), ASM Press, Washington, 2006: 371–384.
130. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol* 1998; 160: 3513-21.
131. Kandemir Ö, Şahin E, Tiftik N, Kaya A. Febril Nötropenik Kanser Hastalarında Gözlenen İnfeksiyonlar ve Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2006; 20(2): 98-102.
132. Erman M, Akova M, Akan H, et al; Febrile Neutropenia Study Group of Turkey. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: A prospective, randomized, multicenter study. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 827-31.
133. Paul M, Soares-Weiser S, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003; 326: 1111-9.
134. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: Review of the literature. *Infection* 2008; 36: 396-407.
135. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23: 539-44.

136. Bilgir A, Bilgir F, Kebapcilar L, et al. Comparative levels of macrophage migration inhibitory factor, procalcitonin, osteoprotegerin, interleukin-8, hs-C-reactive protein, D-dimer in febrile neutropenia, newly diagnosed cancer patients, and infectious fever. *Transfusion and Apheresis Science* 2011. doi:10.1016/j.transci.2011.10.019.
137. Neuenschwander LC, Bittencourt H, Ribeiro AFT, et al. Plasma levels of procalcitonin and eight additional inflammatory molecules in febrile neutropenic patients. *Clinics* 2011; 66(10): 1699-1705.
138. Banacloche JG. Biomarkers in fever and neutropenia: A solution in search of a problem? *Crit Care Med* 2011; 39: 1205-1206.
139. Tromp YH, Daenen Simon MGJ, Sluiter WJ, Vellenga E. The predictive value of interleukin-8 (IL-8) in hospitalised patients with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Eur J Cancer* 2009; 45: 596-600.
140. Ueda T, Takeyama Y, Hori Y, Nishikawa J, Yamamoto M, Saitoh Y. Hepatocyte growth factor in assessment of acute pancreatitis: comparison with C-reactive protein and interleukin-6. *J Gastroenterol* 1997; 32: 63-70.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Malatya'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Malatya'da tamamladım. 1986 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım eğitimimi 1992 yılında tamamladım. 1992–1997 yılları arasında pratisyen hekim olarak görev yaptım. 1997 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. 2002 yılında uzman, 2003 yılında İmmünoloji Anabilim Dalı'nda Yardımcı Doçent olarak görev yaptım. 2007 yılında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji alanında Doçent oldum. Halen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi görev yapmaktayım.