

Febril Nötropenik Hastalarda Bakteriyel Enfeksiyonların Tanısal ve Prognostik Bir Göstergesi Olarak Prokalsitoninin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Marker of Bacterial Infections in Febrile Neutropenic Patients

Funda Yetkin¹, Esin Şenol², Selim Yalçın³, Rauf Haznedar³

¹Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Maligniteli hastalardaki febril nötropeni ataklarında prokalsitonin (PCT)'in bakteriyel enfeksiyonların tanısal ve prognostik bir göstergesi olarak standard bir parametre olan C-reaktif protein (CRP) ile karşılaştırılıp değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Kemoterapiye bağlı 37 hastadaki 40 febril nötropenik atak üç gruba ayrıldı: nedeni bilinmeyen ateş (NBA), mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon ve klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon. Nötropeni başlangıcında, ateşin ilk ve üçüncü günü, ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıtız hastalarda tedavinin 5-7. günü olmak üzere toplam dört kan örneği alındı.

Bulgular: Tüm ataklarda nötropeni başlangıcında PCT düzeyleri normal değerlerde bulunurken, CRP düzeyleri normal değerlerin üzerinde saptandı. Ateşin üçüncü günü PCT'deki yüksekliğin tanımlanmış enfeksiyonu olan gruplarda, NBA grubuna göre daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Sepsisi olan ve olmayan gruplarda PCT düzeyleri farklı bulundu ($p<0.001$) ve en yüksek değerlerine sepsis grubunda ateşin 3. gününde ulaştı. Tedaviye yanıtız grupta PCT düzeylerindeki artış anlamlı ölçüde sürerken, tedaviye yanıtı olan grupta, ateşin düşmesi ile birlikte hızla normal değerlere geriledi ($p<0.001$).

Sonuçlar: Bu bulgular ışığında, febril nötropenik hastalarda PCT'nin, dokümanite enfeksiyonların erken tanısında, enfeksiyonun şiddetini ve tedaviye yanıtı belirlemede yararlı olacağı ve CRP'den daha üstün olduğu sonucuna varıldı.

Klinik Dergisi 2011; 24(1): 24-30.

Anahtar Sözcükler: Febril nötropeni, bakteriyel enfeksiyonlar, C-reaktif protein, prokalsitonin.

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate the role of procalcitonin (PCT) in the diagnosis, prognosis and follow-up of bacterial infections in febrile neutropenic patients in comparison to the standard parameter, C-reactive protein (CRP).

Methods: 40 febrile neutropenic episodes of 37 patients with cancer undergoing chemotherapy were classified as fever of unknown origin (FUO), microbiologically or clinically documented infection. Four sequential serum samples were obtained at the onset of neutropenia, on the first and third days of fever and on the day of defervescence, or on day 5 or 7 of an unresolved fever.

Results: At the onset of neutropenia, the PCT levels were found to be normal whereas CRP levels were found to be elevated in all patients. With the febrile episode, PCT levels were elevated in all types of infections which were significantly higher for documented infections compared to FUO ($p<0.05$). Procalcitonin levels differed significantly between patients with and without severe sepsis ($p<0.001$), and the highest levels were seen on the third day of fever. PCT levels decreased rapidly in afebrile patients treated successfully, whereas they remained significantly higher for patients unresponsive to therapy ($p<0.001$).

Conclusions: In conclusion, PCT could be suggested as a useful marker, and was superior to CRP for early diagnosis of documented infections, assessment of the severity of infection and response to therapy in febrile neutropenic patients.

Klinik Dergisi 2011; 24(1): 24-30.

Key Words: Febrile neutropenia, bacterial infections, C-reactive protein, procalcitonin.

VIth International Symposium on Febrile Neutropenia (17-19 Aralık 2003, Brüksel)'da bildirilmiştir. Presented at the VIth International Symposium on Febrile Neutropenia (17-19 December 2003, Brussels).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Funda Yetkin, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Tel./Phone: +90 422 341 06 60 Faks/Fax: +90 422 341 00 36 E-posta/E-mail: fundayetkin@hotmail.com

(Geliş / Received: 7 Haziran / June 2010; Kabul / Accepted: 17 Ekim / October 2010)

doi:10.5152/kd.2011.05

Giriş

Febril nötropenik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olan ciddi infeksiyonların erken tanısı ve uygun tedavisi oldukça önemlidir. Ancak bu hastalarda klinik ve mikrobiyolojik verilerin yeterli olmaması, tanısız yaklaşımda büyük sorun oluşturmaktadır (1-3). Bu nedenlerden ötürü, ateş saptanan nötropenik hastaların geniş spektrumlu ampirik antibakteriyel tedavi ile izlenmesi standard bir yaklaşım olmuştur. Ancak bu yaklaşımın direnç gelişimi, ikincil infeksiyon, maliyet ve toksisite gibi sorunlara yol açtığı bilinmektedir.

Nötropenik hastalardaki infeksiyonların tanısında çeşitli inflamatuvar belirteçler araştırılmış, ancak tanısız değerlerinin sınırlı olduğu saptanmıştır. Özellikle düşük riskli hastaları belirlemede inflamatuvar belirteçlerin rolü bilinmemektedir (4). C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) bu hasta grubunda en iyi bilinen inflamatuvar belirteçlerdir. CRP'nin eksiklikleri, geç yükselmesi ve infeksiyon dışı inflamasyonlarda da artmasıdır. IL-6 ve IL-8; ciddi infeksiyonlarda erken ve duyarlı belirteçler olarak bilinirler ve febril nötropenik hastalarda CRP'den daha üstün oldukları vurgulanmaktadır. Ancak uygulamadaki başlıca eksiklikleri, doku hasarından da etkilenmeleri, özgüllüklerinin düşük olması ve maliyetlerinin yüksek olmasıdır (4-9).

Sonuçta bu hasta grubunda infeksiyonların erken tanısında yararlı olabilecek, altta yatan hastalığın aktivitesinden bağımsız, infeksiyonların şiddetini yansıtan ve septik komplikasyonlar için yüksek ve düşük riskli atakları ayırt edebilen, uygun maliyetli yeni belirteçlere gereksinim vardır.

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan kalsitoninin prohormonu bir proteindir ve bakteriyel infeksiyonların yeni bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (10-12). Febril nötropenik hastalarda serum PCT düzeylerinin bakteriyel infeksiyonların erken tanısında ve prognozu belirlemede yararlı olabileceği bildirilmektedir (5,13,14). Ancak bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca PCT'nin lökositlerden de salındığı belirtilmekte ve literatürde nötropenik hastalarda PCT üretimindeki olası bozukluklar nedeniyle çelişkili veriler yer almaktadır (14,15). Bu çalışmada, maligniteli hastalarda gelişen febril nötropeni ataklarında bakteriyel infeksiyonların tanısız ve prognostik bir göstergesi olarak prokalsitoninin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışmaya Ocak 2002 ile Mayıs 2003 tarihleri arasında maligniteleri nedeniyle yatırılıp kemoterapi uygulanan ve kemoterapi sonrasında febril nötropeni tanımına (16) uyan 37 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalar üç gruba ayrıldı: [1] Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonu (MTİ) olanlar: Kan kültürü pozitif olan ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ve klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği hastalar. [2] Klinik olarak tanımlanmış infeksiyonu (KTİ) olanlar: Fizik muayene bulgularının ve radyolojik bulguların infeksiyonla uyumlu olduğu ancak mikrobiyolojik yöntemlerle patojenin gösterilemediği hastalar. [3] Nedeni bilinmeyen ateşi (NBA) olanlar: Klinik ve laboratuvar olarak gösterilebilmiş infeksiyon bulgusu olmayan, üç gün ve daha fazla süren izole ateşi olan hastalar.

Hastalarda tek kan kültüründe patojen bir Gram-negatif bakteri üretilmesi Gram-negatif bakteriyemi ve patojen bir mantar üretilmesi fungemi olarak tanımlandı. Koagülaz-negatif stafilokok (KNS)'lar, difteroidler, viridans streptokoklar gibi kontaminasyonun söz konusu olabileceği etkenler için ise en az iki ve daha fazla kan kültüründe üreme olması bakteriyemi olarak tanımlandı. Tüm hastalar sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve ciddi sepsis kriterleri yönünden değerlendirildi (17).

Hastalardan, kemoterapi sonrasında gelişen nötropeninin başlangıcında, ateşin saptandığı ilk gün antibakteriyel tedaviye başlanmadan önce, ateşin üçüncü günü ve ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedavinin 5-7. günü olmak üzere toplam dört kan örneği alındı. Ayrılan serumlar -70°C'de saklandı.

Serum PCT düzeyleri Lumat LB 9507 cihazı (EG&G, Becton Dickinson, Almanya) ve LumiTest PCT kiti (B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin, Almanya) kullanılarak, immünoлюминометрик ölçüm (ILMA) yöntemi ile saptandı. Literatürde belirtildiği gibi 0.5 ng/ml üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edildi (11). CRP ölçümü otomatize analizatör (Image, Beckman Coulter, ABD) kullanılarak nefelometrik yöntemle yapıldı. CRP için 9 mg/dl üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi, "SPSS 9.05 for Windows" paket programı kullanılarak yapıldı. İki grubun karşılaştırılmasında; Mann-Whitney U testi ve eşleşmemiş t-testi uygulandı. Verilerin zamana bağlı karşılaştırmalarında, Shapiro-Wilk normallik testi sonucunda PCT ve CRP değerlerinin normal dağılım göstermediği saptandı (p>0.05). Bu nedenle, PCT ve CRP'nin zamana göre değişimi Wilcoxon işaretli sıra testi ile incelendi. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ise χ^2 testi uygulandı.

Bulgular

Çalışmanın yürütüldüğü süre boyunca altta yatan maligniteli 37 hastada gelişen 40 febril nötropenik atak incelendi. Hastaların 23 (%62.2)'ü erkek, 14 (%37.8)'ü kadındı. Çalışmaya alınan hastaların epidemiyolojik ve klinik verileri Tablo 1'de gösterildi. Sepsis tanımlanan toplam 11 ataktan 7'sinde KTİ, 2'sinde fungemi, 2'sinde mikrobiyolojik olarak tanımlanmış pnömoni söz konusuydu. Toplam 14 febril nötropenik atakta gösterilen infeksiyon etkenlerinin dağılımı, 5 (%35.7) atakta Gram-pozitif bakteri, 3 (%21.4) atakta Gram-negatif bakteri ve 6 (%42.9) atakta mantar şeklindeydi. Tedaviye yanıt, NBA saptanan atakların tümünde, MTİ saptanan 10 (%71.4) atakta ve KTİ (%61.5) saptanan 8 atakta gözlemlendi. Ölüm 9 (%22.5) atakta görüldü. Bu atakların 5 (%55.6)'inde KTİ, 2 (%22.2)'sinde fungemi, 2 (%22.2)'sinde mikrobiyolojik olarak tanımlanmış pnömoni saptandı.

Çalışmamızda irdelenen 40 febril nötropenik atakta nötropeni başlangıcında PCT düzeyleri 0.12 (0.14±0.01) ng/ml olarak normal değerlerde bulunurken, CRP düzeyleri 24.65 (26.12±2.71) mg/dl olarak normal değerlerin üzerinde saptandı. Bütün infeksiyon tiplerinde erken dönemde PCT'nin yükseldiği, 2. ve 3. ölçümlerde NBA ve tanımlanmış infeksiyonu olan gruplar arasında PCT düzeylerinde anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. Ayrıca 3. ölçümde CRP düzeylerinde de gruplar arasında anlamlı farklılık vardı (Tablo 2 ve 3). En yük-

sek PCT düzeylerine Gram-negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda rastlandı. CRP düzeylerinde enfeksiyon etkenlerine göre bir farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Ciddi sepsis tanımlanan hastalarda PCT değerlerinin anlamlı derecede yükseldiği, ancak CRP düzeylerinde ateşin düştüğü gün dışında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (Tablo 5). Ayrıca, sepsis grubunda 1. ölçümle diğer ölçümler arasında zamana göre PCT değerlerindeki artış anlamlı bulundu (1.-2. ölçüm için $p<0.001$, 1.-3. ölçüm için $p<0.001$, 1.-4. ölçüm için $p<0.01$).

Tedaviye yanıtı olmayan grupta PCT düzeylerindeki artış anlamlı ölçüde devam ederken, tedaviye yanıt alınan grupta ateşin düşmesi ile birlikte PCT düzeylerinde anlamlı bir düşme saptandı. Ayrıca tedaviye yanıtı olmayan grupta, PCT düzeylerinde 1. ölçümle diğer ölçümler arasında zamana bağlı değişim anlamlı bulundu (1.-2. ölçüm için $p<0.05$, 1.-3. ölçüm için $p<0.01$, 1.-4. ölçüm için $p<0.05$) (Tablo 6).

İrdeleme

PCT, gelişmekte olan inflamatuvar yanıtı erken dönemde gösterebilen, normal immüniteli bireylerde gelişen ciddi bakteriyel enfeksiyonların özgül ve duyarlı bir belirteci olarak tanımlanmıştır (11,18). Yüksek PCT düzeyleri enfeksiyonun şiddeti ile ilişkilidir ve ciddi enfeksiyonlar, sepsis ve çoğul organ disfonksiyonu sendromu ("multiple organ dysfunction syndrome", MODS) tanımlanan hastaların izleminde de kullanılabilir (6,9,10,18-20). Ayrıca, enfeksiyon dışı inflamasyonlarda, otoimmün ve neoplastik hastalıklarda, sistemik enfeksiyonlarla komplike olmamış cerrahi travmalarda çok az arttığı ya da değişmediği gösterilmiştir.

Tüm bu nedenlerden ötürü PCT bakteriyel ve bakteriyel olmayan inflamasyonun ayırıcı tanısında güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmektedir (11,18,20). *In vivo* koşullarda çok stabil bir protein olup, yarılanma süresi 25-30 saat kadardır. Oda ısısında stabil olması, sıcağa, donmaya ve erimeye dayanıklı olması ve basit laboratuvar tekniklerinin mevcut olması tanımlanmasını kolaylaştırır (10,11,21). Sağlıklı bireylerde PCT'nin plazma konsantrasyonları pikogram kadar düşük düzeydedir ve mevcut PCT ölçüm yöntemlerinin belirleyebileceği düzeylerin altındadır (<0.1 ng/ml). PCT'nin 0.5 ng/ml'nin üstündeki tüm değerleri patolojik kabul edilmektedir (11).

PCT'nin bir dereceye kadar lökositlerden de salındığını belirtenler olması nedeniyle febril nötropenili hastalarda tanısal değeri net değildir. Çalışmalar, yeterli uyarı olduğunda immünoşüpresyon ve lökopenide PCT sentezini ve salınımını göstermiştir (11,15,22). Son yıllarda yapılan sınırlı sayıda araştırma nötropenik hastalarda, ciddi sistemik bakteriyel ya da fungal enfeksiyonlarda PCT düzeylerinin arttığını kanıtlamıştır (6-8,13,19).

Çalışmamızda irdelenen 40 febril nötropenik atağın tümünde, nötropeni başlangıcında PCT düzeyleri normal değerlerde bulunurken (0.12 [0.14±0.01] ng/ml), ateşin ilk günü normal değerlerinin üzerinde saptanmıştır. Bu sonuç, PCT düzeylerinin altta yatan maligniteden, kemoterapinin indüklediği ciddi mukozit gibi doku hasarlarından ve nötropeninin şiddetinden etkilenmediğini ve febril nötropenik hastalarda PCT'deki artıştan enfeksiyöz komplikasyonların sorumlu olduğunu gösteren literatür bilgileri ile uyumludur (6-8,15).

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik ve Epidemiyolojik Verileri

Epidemiyolojik Veriler		Hasta Sayısı (n=37)	
Kadın/ Erkek		14/23	
Yaş		37 (48.38±13.22)	
Altta Yatan Hastalık		n	(%)
Hematolojik malignite		34	(91.9)
Solid tümör		3	(8.1)
İnfeksiyon Tipi	MTİ (n=14) n (%)	KTİ (n=13) n (%)	NBA (n=13) n (%)
Bakteriyemi*	6 (42.9)	-	-
Fungemi†	4 (28.6)	-	-
Pnömoni‡	3 (21.4)	5 (38.5)	-
Üriner enfeksiyon§	1 (7.1)	-	-
Sinopulmoner enfeksiyon	-	1 (7.7)	-
Sepsis	4 (28.6)	7 (53.8)	-
Tedaviye Yanıt			
Antibakteriyel tedavi	7 (50)	1 (7.7)	11 (84.6)
Antifungal tedavi	3 (21.4)	7 (53.8)	2 (15.4)
Tedaviye yanıtız	4 (28.6)	5 (38.5)	-
Ölüm	4 (28.6)	5 (38.5)	-

MTİ: mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, KTİ: klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, NBA: nedeni bilinmeyen ateş, *Üç hastada koagülaz-negatif stafillokoklar, iki hastada *S. aureus* ve bir hastada *E. coli*. †Dört hastada *Candida spp.* ‡Bir hastada balgamda *Acinetobacter sp.*, bir hastada balgamda *Candida sp.*, bir hastada bronkoalveoler lavajda *Candida albicans*. §Bir hastada idrarda *Klebsiella sp.*

Tablo 2. Her Bir Ölçüm İçin Tüm Hasta Gruplarında Prokalsitonin ve C-Reaktif Protein Değerleri

	MTİ (n=14)		KTİ (n=13)		NBA (n=13)	
	Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca
Prokalsitonin						
1. ölçüm*	0.14±0.1	0.12	0.19±0.03	0.14	0.09±0.01	0.09
2. ölçüm†	32.88±21.63	1.25	28.38±22.93	0.82	0.92±0.44	0.53
3. ölçüm‡	30.25±27.52	0.70	33.60±22.31	3.08	0.67±0.24	0.18
4. ölçüm§	33.74±32.02	0.21	40.48±39.19	0.4	0.31±0.13	0.1
C-Reaktif Protein						
1. ölçüm*	19.83±4.07	15.4	33.03±6.24	30.95	27.46±4.1	25.5
2. ölçüm†	151.93±24.48	161	111.99±29.34	70.9	110.25±23.22	80.35
3. ölçüm‡	97.09±26.24	74.90	170.18±21.81	205	61.52±13.16	55.10
4. ölçüm§	74.97±26.32	44.9	90.96±34.02	45.2	54.87±23.36	35.8

MTİ: mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon, KTİ: klinik olarak tanımlanmış infeksiyon, NBA: nedeni bilinmeyen ateş. *1. ölçüm: nötropeni başlangıcı, †2. ölçüm: ateşin ilk günü, ‡3. ölçüm: ateşin üçüncü günü §4. ölçüm: ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıtız olanlarda tedavinin 5-7. günü.

Tablo 3. Her Bir Ölçüm İçin Nedeni Bilinmeyen Ateşi Olan ve Tanımlanmış İnfeksiyonu Olan Gruplar Arasında Değişkenlerin Karşılaştırılması

	NBA (n=13)		Tanımlanmış İnfeksiyonu Olanlar (n=27)		p
	Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca	
Prokalsitonin					
1. ölçüm*	0.09±0.01	0.09	0.18±0.14	0.13	<0.05
2. ölçüm†	0.92±0.44	0.53	32.59±77	1.24	0.05
3. ölçüm‡	0.67±0.24	0.18	29.91±84.44	1.86	<0.05
4. ölçüm§	0.31±0.13	0.1	36.71±121.8	0.28	>0.05
C-Reaktif Protein					
1. ölçüm*	27.46±4.1	25.5	25.47±18.74	23.1	>0.05
2. ölçüm†	110.25±23.22	80.35	132.79±93	80.6	>0.05
3. ölçüm‡	61.52±13.16	55.10	136.39±94.38	89.2	0.047
4. ölçüm§	54.87±23.36	35.8	82.01±103.09	45.2	>0.05

NBA: Nedeni bilinmeyen ateş. *1. ölçüm: nötropeni başlangıcı, †2. ölçüm: ateşin ilk günü, ‡3. ölçüm: ateşin üçüncü günü, §4. ölçüm: ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıtız olanlarda tedavinin 5-7. günü.

Ateşin ilk gününde yaptığımız ölçümlerde, her üç grupta da PCT düzeyleri normal değerlerinin üzerindeydi; ancak gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Tüm ölçümlerde tanımlanmış infeksiyonu olanlarda NBA olan gruba göre daha yüksek PCT düzeyleri saptadık. Ateşin üçüncü günü PCT'deki yüksekliğin, tanımlanmış infeksiyonu olan grupta, NBA grubuna göre daha fazla olduğunu ($p<0.05$) belirledik. PCT'deki en yüksek değerleri ateşin 3. günü KTİ olan grupta gözlemledik ve bu yüksek değerlerden ciddi sepsis tanımlanan olguların sorumlu olabileceğini düşündük. NBA grubunda ateşin 3. gününde PCT düzeylerinin normal değerlere kadar düştüğünü saptadık ve bu sonucu, bu grupta yüksek oranda tedaviye yanıt olması ile ilişkilendirdik. Literatürde yer alan önceki araştırmalarda PCT düzeylerinin nötropenik hastalarda infeksiyonların erken dönemlerinde arttığı rapor edilmiştir (8,13,23). Ruokonen ve arkadaşları (13) PCT düzeylerinin ateş başlangıcından sonraki 8 saat içinde hızla

yükseldiğini gözlemişlerdir. Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlarla uyumlu olarak, diğer çalışmalarda da tanımlanmış infeksiyonu olan febril nötropenik hastalarda, NBA olan gruba göre anlamlı derecede daha yüksek PCT değerleri bulunmuştur (5,7,23).

Febril nötropenili hastalarda infeksiyona neden olan mikroorganizma türü ile PCT konsantrasyonları arasında ilişki olduğunu düşündüren veriler vardır. Gram-negatif bakterilerin etken olduğu bakteriyemilerde PCT artışının anlamlı düzeyde yüksek olduğu rapor edilmiştir (5,7,8,13,15). Çalışmamızda, mikroorganizma türüne göre gruplar arasında PCT düzeylerinde karşılaştırma yapmanın örnek sayısının az olması nedeniyle uygun olmayacağını düşündük. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak, en yüksek PCT düzeylerini, Gram-negatif üreme saptadığımız biri bakteriyemi, diğerleri ciddi pnömone ve üriner infeksiyon olan üç hastada bulduk (92.96 [113.46±56.42] ng/ml).

Tablo 4. Her Bir Ölçüm İçin İnfeksiyon Etkenlerine Göre Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Gram-Pozitif Üreme (n=5)		Gram-Negatif Üreme (n=3)		Fungal Üreme (n=6)	
	Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca
Prokalsitonin						
1. ölçüm*	0.09±0.04	0.08	0.23±0.12	0.14	0.1±0.02	0.12
2. ölçüm†	2.55±1.31	2.31	113.46±56.42	92.96	1.01±0.25	0.9
3. ölçüm‡	0.36±0.1	0.38	118.02±83.22	52.16	2.25±0.89	1.28
4. ölçüm§	0.29±0.13	0.1	150.13±149.93	0.21	3.51±1.48	3.17
C-Reaktif Protein						
1. ölçüm*	16.92±6.75	18.75	28.40±8.7	26.65	19.07±6.09	14.10
2. ölçüm†	145.8±36.63	174.5	177.45±61.76	180.5	119.65±34.69	80.20
3. ölçüm‡	98.67±65.37	45.95	140.77±57.49	87.60	65.06±9.7	64.55
4. ölçüm§	66.96±52.79	10.05	127.73±81.13	48	98.95±42.96	74.4

*1. ölçüm: nötropeni başlangıcı, †2. ölçüm: ateşin ilk günü, ‡3. ölçüm: ateşin üçüncü günü, §4. ölçüm: ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıtız olanlarda tedavinin 5-7. günü.

Tablo 5. Her Bir Ölçüm İçin Ciddi Sepsis Grubu ve Diğer Gruplar Arasında Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Diğer (n=29)		Sepsis (n=11)		p
	Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca	
Prokalsitonin					
1. ölçüm*	0.12±0.02	0.11	0.20±0.05	0.12	>0.05
2. ölçüm†	8.15±5.22	0.57	67.33±38.74	2.05	<0.05
3. ölçüm‡	1.28±0.47	0.57	84.26±44.91	12.33	<0.001
4. ölçüm§	0.30±0.08	0.17	101.42±64.23	6	<0.001
C-Reaktif Protein					
1. ölçüm*	24.81±2.98	24.30	31.15±7.87	24.30	>0.05
2. ölçüm†	143.71±18.24	103.10	92.72±24.98	75.20	>0.05
3. ölçüm‡	90.86±15.28	72.25	141.14±33.08	89.90	>0.05
4. ölçüm§	39.73±10.99	30.60	179.04±39.97	210	<0.001

*1. ölçüm: nötropeni başlangıcı, †2. ölçüm: ateşin ilk günü, ‡3. ölçüm: ateşin üçüncü günü, §4. ölçüm: ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıtız olanlarda tedavinin 5-7. günü.

Tablo 6. Her Bir Ölçüm İçin Tedaviye Yanıtı Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Değişkenlerin Karşılaştırılması

	Tedaviye Yanıt Yok (n=9)		Tedaviye Yanıt Var (n=31)		p
	Ortalama±SS	Ortanca	Ortalama±SS	Ortanca	
Prokalsitonin					
1. ölçüm*	0.2±0.07	0.12	0.13±0.02	0.11	>0.05
2. ölçüm†	47.7±36.99	2.05	17.45±10.74	0.61	>0.05
3. ölçüm‡	104.79±56.04	5.76	2.07±0.7	0.59	<0.001
4. ölçüm§	130.28±80.30	7.05	0.31±0.07	0.17	<0.001
C-Reaktif Protein					
1. ölçüm*	31.56±8.8	37.9	25.16±3.05	24.30	>0.05
2. ölçüm†	88.90±26.13	75.2	141.02±17.62	103.1	0.051
3. ölçüm‡	147.30±40.31	89.9	92.91±14.66	72.25	>0.05
4. ölçüm§	229.48±37.96	284	39.36±10.3	30.6	<0.001

*1. ölçüm: nötropeni başlangıcı, †2. ölçüm: ateşin ilk günü, ‡3. ölçüm: ateşin üçüncü günü, §4. ölçüm: ateşin düştüğü gün ya da tedaviye yanıtız olanlarda tedavinin 5-7. günü.

Güncel veriler febril nötropenik hastalarda fungal infeksiyonların tanısında PCT'nin rolüne açıklık getirememektedir (14,15). Fungal infeksiyonlarda yüksek PCT düzeylerinin, sistemik inflamasyonun şiddeti ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (11,24). Ayrıca febril nötropenik hastalarda fungal infeksiyonların geç dönemlerinde PCT düzeylerinde artış olduğu bildirilmektedir (14,15). Araştırmamızda, dördünde fungemi ve ikisinde pnömoni olmak üzere 6 olguda tanımladığımız *Candida spp.*'ye bağlı fungal infeksiyonlarda, serum PCT düzeylerini ateş gelişimi ile birlikte yüksek olarak saptadık ve bu yüksekliğin sonraki ölçümlerde de artarak devam ettiğini gözledik. Serum PCT düzeylerindeki 10 ng/ml'yi geçmeyen bu artış, literatürde belirtilen Gram-negatif bakteriyemilerde gözlenen artıştan daha düşüktü. Ayrıca fungal infeksiyon tanımlanan olgularda saptanan giderek artan serum PCT konsantrasyonlarından, ciddi sepsis tanımlanan ikisi fungemi ve biri fungal pnömoni olan olguların sorumlu olabileceğini düşündük.

Nötropenik hastalarda, normal immüniteli hastalara benzer şekilde serum PCT düzeylerinin infeksiyonların şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren veriler vardır (6-8,22). Ciddi sepsis tanımlanan nötropenik hastalarda serum PCT düzeylerinin anlamlı derecede yüksek bulunduğu ve tedaviye yanıt veren olgularda PCT düzeylerinde düşme saptanırken, tedaviye yanıt veremeyen olgularda PCT düzeylerinin yüksek kaldığı gösterilmiştir (8). Araştırmamızda, sepsis tanımlanan grupta PCT düzeylerini ateşin ilk günü ve sonraki iki ölçümde anlamlı derecede yüksek bulduk ($p<0.001$). Sepsis tanımlanan grupta PCT pikini 72. saatte gözledik (12.33 [84.26±44.91] ng/ml). Sepsis, 9 (%81) olguda ölümle sonlandı ve ölen hastalarda PCT düzeylerindeki yükseklik devam etti. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, serum PCT düzeylerinin, nötropenik hastalardaki infeksiyonun şiddeti ile ilişkili olduğu ve bu hasta grubunda ciddi infeksiyonların tanısında ve izleminde yararlı olacağı görüşünü desteklemektedir.

Literatürde vurgulanan başka bir veri de, tedaviye yanıtın olduğu sistemik infeksiyonlarda PCT düzeylerinin hızlı bir şekilde düşmesidir (6-8). Araştırmamızda, tedaviye yanıt veremeyen hastalarda PCT düzeylerinin yüksek olarak kaldığını gözlerken (7.05 [130.28±80.30] ng/ml), yanıt alınan hastalarda üçüncü günden itibaren PCT düzeylerinin normal sınırlara oldukça yaklaştığını ve ateşin düştüğü gün tamamen normal değerlerine gerilediğini saptadık (0.17 [0.31±0.07] ng/ml) ($p<0.001$).

Nötropenik hastalarda yapılan çalışmalarda, infeksiyonlar sırasında CRP düzeylerinde artış gösterilmesine rağmen, bu grup hastalarda infeksiyonların tanısında CRP'nin değeri tartışmalıdır (6,25,26). Prat ve arkadaşları (15) CRP düzeylerinde nötropeni başlangıcında da orta düzeyde artış saptamıştır. Aynı araştırmacılar bakteriyeminin öngörüsünde CRP'nin daha duyarlı olduğunu, ancak özgüllüğünün düşük olduğunu belirtmiştir. Benzer şekilde Erten ve arkadaşları (27) da febril nötropenik hastalarda CRP'nin PCT'ye göre duyarlılığının fazla, özgüllüğünün az olduğunu ve CRP düzeylerinin ateşin süresi ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır. Çalışmamızda serum CRP düzeyleri, nötropeni başlangıcında da normal değerlerinin üzerinde bulundu (26.12±2.71 mg/dl). Bu sonuç CRP'nin özgül olmayan uyarımlarla da indüklenebileceğini ve altta yatan malignitenin aktivitesinden etkilenebileceğini doğrulamaktaydı. PCT'de olduğu gibi ateşin ortaya çıkması ile birlikte serum CRP düzeylerinde de yükseklik saptandı. KTİ, MTİ

ve NBA gruplarında yapılan karşılaştırmada, ateşin ilk günü NBA ve tanımlanmış infeksiyonu olan grupta CRP düzeyleri benzerdi. Elde ettiğimiz bu veri, erken dönemde tanımlanmış infeksiyonları NBA'dan ayırmada CRP'nin yararlı olmadığı ile ilgili literatür bilgilerini desteklemektedir (13,19,23,26). En yüksek serum CRP değerlerini ateşin üçüncü gününde KTİ grubunda bulduk. Ateşin düştüğü gün CRP düzeylerinin normal değerlerine gerilememesini ise, CRP'nin PCT'ye göre daha yavaş olan kinetiğine bağladık (6,7).

CRP'nin normal immüniteli bireylerde gelişen sepsiste yükseldiği ve prognostik bir belirteç olduğu bilinmektedir (28,29). Ancak febril nötropenik hastalardaki rolü net değildir. Çalışmamızda sepsis tanımlanan grupta CRP düzeylerindeki yükseklik, 4. ölçüm dışında sepsis olmayan grup ile benzerdi. Bu sonuç, bakteriyemi veya ciddi sepsis tanımlanan nötropenik hasta grubu ile NBA tanımlanan grup arasında CRP düzeylerinde anlamlı fark rapor eden bir çalışma ile uyumsuzdu (19). Benzer şekilde CRP düzeyleri tedaviye yanıt yönünden 4. ölçüm dışında gruplar arasında farklı bulunmadı. Sepsis grubunda ve tedaviye yanıt veremeyen grupta, CRP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek kalması, klinik yanıt ve tedaviye yanıtın CRP düzeylerindeki düşüş ile ilişkili olduğunu savunan önceki verilerle uyumluydu ve nötropenik hastalarda CRP düzeylerinin prognoz ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanılabileceğini desteklemektedir (26).

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

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; 16(2): 87-9. [Crossref]

2. Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am.* 2001; 15(2): 457-82. [\[Crossref\]](#)
3. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41(Suppl. D): 51-5. [\[Crossref\]](#)
4. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(4): 533-40. [\[Crossref\]](#)
5. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis.* 1999; 31(2): 185-9.
6. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med.* 2000; 26(Suppl. 2): S202-11. [\[Crossref\]](#)
7. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C and Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol.* 2000; 111(4): 1093-102. [\[Crossref\]](#)
8. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001; 32(12): 1718-25. [\[Crossref\]](#)
9. Hambach L, Eder M, Dammann E, et al. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2002; 87(6): 643-51. [\[Crossref\]](#)
10. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(8): 679-87. [\[Crossref\]](#)
11. Meisner M. Procalcitonin (PCT). A New, *Innovative Infection Parameter. Biochemical and Clinical Aspects.* 3rd ed. Stuttgart: Thieme, 2000.
12. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37(8): 789-97. [\[Crossref\]](#)
13. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999; 18(4): 283-5. [\[Crossref\]](#)
14. 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(5): 396-407. [\[Crossref\]](#)
15. Prat C, Sancho JM, Dominguez J, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma.* 2008; 49(9): 1752-61. [\[Crossref\]](#)
16. 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.
17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101(6):1644-55. [\[Crossref\]](#)
18. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 20(1): 1-9. [\[Crossref\]](#)
19. de Bont ES, Vellenga E, Swaanenburg J, Kamps W. Procalcitonin: a diagnostic marker of bacterial infection in neutropenic cancer patients with fever? *Infection.* 2000; 28(6): 398-400.
20. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta.* 2002; 323(1-2): 17-29. [\[Crossref\]](#)
21. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin--influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997; 35(8): 597-601. [\[Crossref\]](#)
22. al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection.* 1996; 24(6): 434-6. [\[Crossref\]](#)
23. Bernard L, Ferrière F, Casassus P, et al. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis.* 1998; 27(4): 914-5. [\[Crossref\]](#)
24. Huber W, Schweigart U, Bottermann P. Failure of PCT to indicate severe fungal infection in two immunodeficient patients. *Infection.* 1997; 25(6): 377-8. [\[Crossref\]](#)
25. Ligtenberg PC, Hoepelman IM, Oude Sogtoen GA, et al. C-reactive protein in the diagnosis and management of infections in granulocytopenic and non-granulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991; 10(1): 25-31. [\[Crossref\]](#)
26. Südhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Evaluation of neutropenic fever: value of serum and plasma parameters in clinical practice. *Chemotherapy.* 2000; 46(2): 77-85.
27. Erten N, Genc S, Besisik SK, Saka B, Karan MA, Tascioglu C. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. *J Chin Med Assoc.* 2004; 67(5): 217-21. [\[Crossref\]](#)
28. Hekimoğlu Şahin S, Memiş D, Süt N. High C-reactive protein and amylase levels as prognostic markers in non-pancreatic severe sepsis patients. *Trakya Üniv Tıp Fak Derg.* 2009; 26(1): 9-17.
29. Yousef AA, Amr YM, Suliman GA. The diagnostic value of serum leptin monitoring and its correlation with tumor necrosis factor-alpha in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010; 14(2): R33. [\[Crossref\]](#)