

Febril Nötropenik Olgularımızda C-Reaktif Proteinin Enfeksiyon ve Mortalite Göstergesi Olarak İncelenmesi

Assessment of C-Reactive Protein as a Marker of Infection and Mortality in Febrile Neutropenic Patients

Suzan ŞAHİN¹, Serap GENÇER¹, Mustafa DOĞAN¹, Güler DEMİRHAN¹, Serdar ÖZER¹

¹ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Giriş: Febril nötropeni hastalarında enfeksiyon varlığını ve prognozu belirlemede çeşitli laboratuvar parametrelerinin yararlı olduğu gösterilmişse de maliyeti yüksek bu parametreler rutin kullanıma girememiştir. Çeşitli enfeksiyonlarda yıllardır önemli bir takip parametresi olarak kullanılan C-reaktif protein (CRP) de ucuz olmasına rağmen febril nötropeni hastalarında rutin kullanımda henüz yer bulamamıştır. Bu çalışma, febril nötropenik hastalarda enfeksiyon varlığını ve prognozu göstermede CRP'nin katkısını değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Hastalar ve Metod: Ocak 2001-Aralık 2007 tarihleri arasında klinikte izlediğimiz yetişkin kanser hastalarından febril nötropeni atağının başlangıcında ilk 48 saat içinde ve antibiyotik tedavisinin sonunda CRP değerleri bakılmış 538 atak bu çalışmaya alındı. CRP nefelometrik yöntem (Dade Behring BNII, Germany) ile çalışıldı. Saptanmış enfeksiyon ve mortalite varlığına göre oluşturulan gruplar arasında CRP düzeyleri karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 programı kullanıldı.

Bulgular: Atakların 172'sinde mikrobiyolojik olarak ispatlanan (101'inde kan dolaşım enfeksiyonu) ve 71'inde klinik olarak gösterilen olmak üzere toplam 243 (%45) atakta enfeksiyon saptandı. Mortalite, olguların 25 (%4.6)'inde görüldü. Başlangıç medyan CRP değerleri enfeksiyonu saptanan olgularda 193 mg/L, kan dolaşımı enfeksiyonu olan olgularda 200 mg/L, enfeksiyonu saptanamayanlarda 133 mg/L idi ve arada anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$). Mortalite ile seyreden olgularda medyan CRP değeri 200 mg/L iken, sağ kalan olgularda 159 mg/L idi ($p < 0.001$). Başlangıç CRP değeri için, 40 mg/L sınır alındığında enfeksiyon saptanan ve saptanamayan olgular arasında anlamlı farklılık (%90'a karşılık %96, $p = 0.020$) gözlemlendi. Başlangıç CRP değeri için 80 mg/L sınır alındığında mortal seyreden ve sağ kalan olgular arasında anlamlı farklılık (%78'e karşılık %96, $p = 0.031$) olduğu belirlendi. Enfeksiyon saptanan olgularda başlangıç CRP ile son CRP değerleri arasında anlamlı farklılık ($p < 0.001$) saptanırken, mortal seyreden olgularda anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: CRP'nin febril nötropeni hastalarında enfeksiyonu ve mortaliteyi göstermede önemli bir parametre olarak rutin kullanıma girmesi gerektiği ve tek başına enfeksiyonu veya mortaliteyi öngörmede yetersiz kalsa bile bir izlem parametresi olarak tedavi modifikasyonu veya tedavinin sonlandırılması kararını vermede oldukça yararlı olacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: C-reaktif protein, Nötropeni, Ateş

SUMMARY

Assessment of C-Reactive Protein as a Marker of Infection and Mortality in Febrile Neutropenic Patients

Suzan ŞAHİN¹, Serap GENÇER¹, Mustafa DOĞAN¹, Güler DEMİRHAN¹, Serdar ÖZER¹

¹ Clinics of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kartal Dr. Lutfi Kırdar Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Introduction: Although various laboratory parameters have been shown to be useful in determining the presence of infection and the prognosis in febrile neutropenic patients, none of these parameters are appropriate for routine use because of their high cost. C-reactive protein (CRP), used for years as a valuable parameter to follow various infections is inexpensive but it is not defined definitely for the follow up of febrile neutropenic patients. The aim of this study was to determine the diagnostic and prognostic value of CRP in febrile neutropenic patients. Five hundred and thirty eight episodes of adult cancer patients followed between January 2001 and December 2007 were included in this study and CRP was tested in the first 48 hours and at the end of the episode.

Patients and Methods: Nephelometric method (Dade Behring BNII, Germany) was used for CRP measurement. CRP levels were compared between the groups established according to the infection detected and mortality. SPSS 11.5 program was used for statistical analysis.

Results: Infection was detected in 243 (45%) episodes, documented microbiologically in 172 (as blood-stream infection in 101) and suspected clinically in 71. Mortality was observed in 25 (4.6%) patients. Median CRP level in the first 48 hours of fever was 193 mg/L in patients with infection and 200 mg/L in patients with blood-stream infection, compared with 133 mg/L in patients with fever of unknown origin ($p < 0.001$). When 40 mg/L was accepted as a cut-off level, there was a significant difference between CRP values of patients with infection and patients with fever of unknown origin (96% vs. 90%, $p = 0.020$). When 80 mg/L was accepted as a cut-off level, there was a significant difference between CRP values of patients who ended fatal and who survived (96% vs. 78%, $p = 0.031$). When comparing the first CRP values with the last, CRP values at the beginning of the episode were significantly higher than the values at the end of antimicrobial therapy in infected patients ($p < 0.001$), but there was no difference between the initial and the final CRP values in patients who ended fatal.

Conclusion: CRP can be used as a valuable marker of infection and mortality in febrile neutropenic patients and even if it remains insufficient to predict infection and mortality alone, serial determinations of CRP values help to determine the success of the antimicrobial therapy and to decide on changing or interrupting the antimicrobial regimen.

Key Words: C-reactive protein, Neutropenia, Fever

GİRİŞ

Günümüzde, yoğun ve yüksek doz kemoterapi uygulamaları sonucu kanser hastalarında morbiditesi ve mortalitesi yüksek infeksiyöz komplikasyonlar oluşmakta ve bu önemli bir klinik problem olarak karşımıza çıkmaktadır^[1,2]. Nötropenik hastalarda ciddi infeksiyona veya infeksiyon dışı nedenlere bağlı ateşi birbirinden ayırmak zordur. Ateşin gerçek nedeninin saptanması her zaman mümkün olmayacağından erken infeksiyonu gösterebilecek, spesifik, hızlı ve yüksek etkinlikli belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla akut faz proteinlerinden C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA), proinflamatuvar sitokinler [tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-1, IL-6, interferon (IFN)- γ , IL-8], solubl adezyon molekülleri (solubl E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1, interselüler adezyon molekülü-1) ve son zamanlarda prokalsitoninin serum ve plazma konsantrasyonları ölçülerek febril nötropenik ataklarda infeksiyonlar noninfeksi-

yöz nedenlerden ayrılmaya çalışılmıştır. En iyi bilinen akut faz reaktanı olan CRP bu amaçla halen sık olarak kullanılmaktadır. En iyi bilinen akut faz reaktanı olan CRP, infeksiyona karşı oluşan inflamatuvar yanıtın önemli bir göstergesidir^[2-5].

CRP; bakteriyel, viral, mikotik, parazitik infeksiyonların yanında travmatik (yaralanma veya cerrahi), nekrotik (infarkt) veya immünolojik (otoimmün hastalık) inflamasyonlar sırasında da artış gösterir. Esas olarak IL-6'ya cevaben 4-6 saat içerisinde karaciğerde sentezlenmeye başlar ve 24-48 saat içinde zirve seviyeye yükselir. CRP seviyeleri, doku hasarının derecesi ile orantılıdır ve bakteriyel infeksiyonları hem diğer infeksiyonlardan hem de noninfektif inflamasyon yapan nedenlerden ayırmada yardımcı olur^[6].

Bu çalışmada, kliniğimizde Ocak 2001-Aralık 2007 tarihleri arasında takip edilen yetişkin febril nötropenik hastalarımızın atak başlangıcında ve teda-

vi sonundaki kantitatif CRP değerleri retrospektif olarak gözden geçirilerek febril nötropenik hastalarda enfeksiyon varlığını ve mortaliteyi doğru ve güvenilir bir şekilde öngörmeye CRP'nin katkısını değerlendirmek amaçlanmıştır.

HASTALAR ve METOD

Hastalar

Ocak 2001-Aralık 2007 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi kliniklerinde izlenen ve tedavi gören 14 yaş üzeri yetişkin kanser hastalarından kemoterapiyi takiben febril nötropenik atak gelişen ve bu yüzden enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırılarak antibiyotik tedavisi başlanan hastalara ait klinik ve laboratuvar özellikler retrospektif olarak incelendi. Mutlak nötrofil sayıları $\leq 500/\text{mm}^3$ veya $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup 48 saat içinde daha da düşmesi beklenen hastalarda tek bir oral vücut ısısının $\geq 38.3^\circ\text{C}$ veya 1 saatten daha uzun süre 38°C olması febril nötropeni olarak kabul edildi^[7]. Atak başlangıcında ilk 48 saat içinde ve antibiyotik tedavisinin sonunda CRP değerleri eksiksiz test edilmiş olan ataklar bu çalışmaya alındı.

Tedavi Öncesi

Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

Febril nötropeni kriterlerini taşıyan hastalardan enfeksiyon odağını araştırmak üzere ayrıntılı bir öykü ve tam fizik muayene yapıldıktan sonra en az 2 adet kan kültürü (30 dakika ara ile farklı venlerden), idrar kültürü, olası enfeksiyon odağı olan bölgelerden hastanın klinik bulgularına göre (balgam, yara, dışkı, kateter vb.) diğer kültürler alındı. Akciğer grafileri çekildi. Tam kan sayımı, CRP, standart kan biyokimyası [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), üre, kreatinin, elektrolitler, alkalin fosfataz (ALP)] ve tam idrar tetkiki istendi. Tedavi sırasında hastanın klinik durumuna göre veya ateşin devam etmesi veya tekrarlaması durumunda gerekli kültürler tekrarlandı. Kan kültürleri otomatize sistem (BACTEC, Becton Dickinson Diagnostics, USA) ile çalışıldı.

CRP Ölçümü

CRP nefelometrik yöntem (Dade Behring BNII, Germany) ile çalışıldı. Bu sistemde sağlıklı kişilerde beklenen CRP değeri 3 mg/L 'nin altında idi.

Tedavi ve İzlem

Hastalarımızdan gerekli kültür örnekleri alındıktan sonra kliniğimizin febril nötropeni protokolüne göre ampirik olarak tek başına veya aminoglikozid ile kombine olarak antipsödomonal etkili bir beta-laktam antibiyotik başlandı. Tedavi sırasında izole edilen yeni patojenlere göre veya ateşi süren hastalarda protokolümüze uygun şekilde gerekli tedavi değişiklikleri yapıldı. Günlük fizik muayene yapılarak ateşin seyri ve klinik semptomlardaki değişiklikler gözden geçirildi. Ateşin düşmesinden ve enfeksiyona ait klinik belirtilerin kaybolmasından sonra protokolümüze uygun olarak nötropeniden çıkmış olan bir hastada ateşsiz 5. günde antibiyotikler kesildi.

Etyolojik Gruplar

Febril nötropeni atakları aşağıda belirtilen 4 etyolojik kategoride değerlendirildi^[7]:

1. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon:

a. Kan kültüründe enfeksiyon etkeninin saptanması [kan dolaşımı enfeksiyonu (KDİ)],

b. Kan kültürü dışındaki diğer kültürlerde mikrobiyolojik olarak enfeksiyon etkeninin saptanması (Mİ).

2. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon (Kİ): Kültürlerde üreme olmayan ancak klinik olarak gösterilmiş enfeksiyon odağının bulunması.

3. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA): Mikrobiyolojik veya klinik olarak enfeksiyon etkeni veya odağının gösterilememesi.

Kategori 1 ve 2'ye giren ataklar "enfeksiyon saptanan", kategori 3'e giren ataklar "enfeksiyon saptanmayan" grupları oluşturdu.

İstatistiksel Analiz

İnfeksiyon ve mortalite varlığına göre gruplar oluşturularak veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Başlangıç CRP değerleri ile tedavi sonundaki CRP değerleri Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi ile, gruplar arasındaki CRP değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Farklı CRP değerleri (20 mg/L veya 40 mg/L aralıkla) sınır (cut-off) alınarak gruplar χ^2 testi ile karşılaştırıldı. Her bir sınır değerinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve doğruluğu belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 programı kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaşları 15-88 arasında değişen (medyan 55) 211'i kadın, 243'ü erkek 454 hastaya ait 538 febril nötropeni atağı çalışmaya alındı. Malignitelerin 132 (%25)'sini hematolojik maligniteler, 406 (%75)'sini solid tümörler oluşturdu (Tablo 1). Atakların 47 (%9)'sinde başlangıçta hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg) vardı ve başlangıç medyan polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısı 100/mm³, medyan trombosit sayısı 85.000/mm³ ve medyan hemoglobin değeri 9.4 g/dL idi. Nötropeni 32 atakta 10 günden uzun sürerken, 196 (%36) atakta izlem sırasında kan ürünü gereksinimi ortaya çıktı.

Atakların 101 (%19)'inde KDİ, 71 (%13)'inde Mİ ve 71 (%13)'inde Kİ olmak üzere 243 (%45) atakta infeksiyon saptandı. En sık infeksiyon bölgeleri sırasıyla alt solunum yolları (n= 88, %36), üriner sistem (n= 58, %24) ve cilt-yumuşak doku (n= 41, %17) idi. Ataklar sırasında çeşitli materyallerden 182 infeksiyon etkeni izole edildi. En sık üç etken sırasıyla, *Escherichia coli* (n= 64, %35), *Staphylococcus aureus* (n= 47, %26) ve *Pseudomonas spp.* (n= 18, %10) idi.

İnfeksiyon saptanan hastalar ile diğerleri bazı özellikler yönünden Tablo 2'de görüldüğü gibi karşılaştırıldı. İnfeksiyonu saptanan hastaların başlangıç CRP değerleri, diğer hastaların değerlerinden anlamlı şekilde daha yüksekti (başlangıç CRP 193 mg/L'ye karşılık 133 mg/L, p< 0.001). Başlangıç ve son CRP değerleri arasındaki fark da infeksiyon saptanan grupta anlamlı şekilde daha fazla idi (80 mg/L'ye karşılık 68 mg/L, p< 0.001).

Başlangıç CRP değerlerinin etyolojik gruplara göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir.

Farklı CRP sınır değerlerinde gruplar karşılaştırıldığında 20 mg/L sınır değeri infeksiyon açısından anlamlı bir istatistiksel fark oluşturmazken, CRP değerinin ≥ 40 mg/L olmasının infeksiyon açısından anlamlı olduğu (%90'a karşılık %96, p= 0.020) ve sınır değeri yükseldikçe anlamlılığın arttığı görüldü (Tablo 3).

Farklı CRP sınır değerlerinin infeksiyonları göstermedeki sensitivite, spesifite, PPD, NPD ve tanıdaki doğruluğu değerlendirildi (Tablo 4). CRP sınır değerleri 80 mg/L'nin üstüne çıktıkça doğruluk %50'nin üstüne çıktı.

Atakların 25 (%4.6)'i mortalite ile seyretti. Bu olgularda başlangıç medyan CRP değeri 200 mg/L iken, sağ kalan olgularda 159 mg/L idi ve iki grup arasında anlamlı farklılık vardı (p= 0.002) (Tablo 5).

Farklı CRP sınır değerlerinde gruplar karşılaştırıldığında ≥ 40 mg/L sınır değeri mortalite açısından anlamlı bir istatistiksel fark oluşturmazken, başlangıç CRP değerinin ≥ 80 mg/L olmasının mortalite açısından anlamlı olduğu (%96'ya karşılık %78, p= 0.031) bulundu (Tablo 6). Farklı başlangıç CRP seviyelerinin mortalite göstergesi olarak değerlendirilmesi Tablo 7'de görülmektedir.

Başlangıç CRP değerleri ile son CRP değerleri karşılaştırıldığında tüm olgularda belirgin bir düşme gözlemlendi (p< 0.001). Etiyolojik gruplarda da aynı anlamlı farklılık (p< 0.001) gözlenirken, mortalite görü-

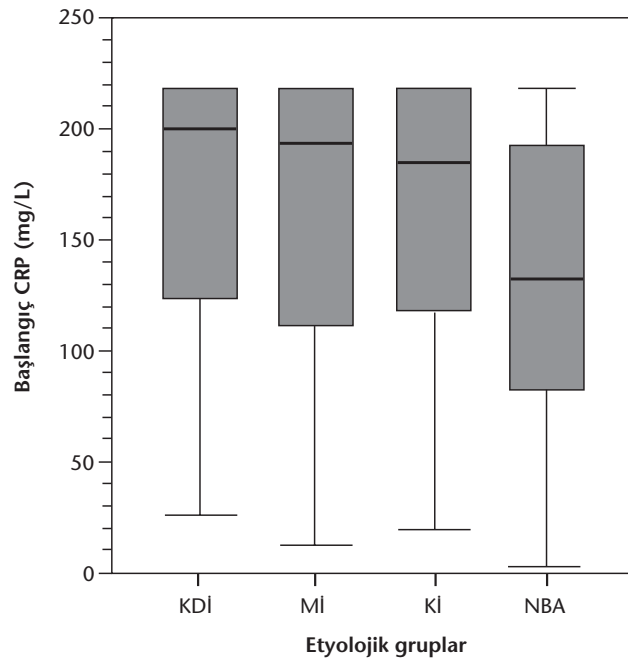
Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	n= 454	Atak sayısı= 538
• Yaş (medyan)	55 (15-88)	54 (14-88)
• Kadın/Erkek	211/243	256/282
• Maligniteler		
Hematolojik maligniteler	99 (%22)	132 (%25)
Lenfomalar	83 (%18)	113 (%21)
Diğerleri	16 (%4)	19 (%4)
Solid tümörler	355 (%78)	406 (%76)
Akciğer kanseri	100 (%22)	111 (%21)
Meme kanseri	63 (%14)	76 (%14)
Diğerleri	192 (%42)	219 (%41)

Tablo 2. İnfeksiyon saptanan (KDi, Mi, Ki) ve saptanamayan (NBA) atakların karşılaştırılması

	İnfeksiyon saptananlar (n= 243)	Diğerleri (n= 295)	p
• Yaş (medyan)	55	54	0.128
• Kadın/Erkek	118/125	138/157	0.681
• PNL (/mm ³) (medyan değer)	100	100	0.036
• CRP (mg/L) (medyan değer)			
Başlangıçta	193	133	< 0.001
Antibiyotik tedavisi sonunda	68	39	< 0.001
Değişim	80	68	< 0.001
• Ateş süresi (medyan gün)	3	2	0.015
• Nötropeni süresi (medyan gün)	4	4	0.581
• Antibiyoterapi süresi (medyan gün)	9	8	< 0.001
• Mortalite sayısı	19	6	0.002

KDi: Kan dolaşımı infeksiyonu, Mi: Kan dışı mikrobiyolojik olarak tanımlanan infeksiyon, Ki: Klinik olarak tanımlanan infeksiyon, NBA: Nedeni bilinmeyen ateş, PNL: Polimorfonükleer lökosit, CRP: C-reaktif protein.



KDi: Kan dolaşım infeksiyonu, Mi: Kan dışı mikrobiyolojik olarak tanımlanan infeksiyon, Ki: Klinik olarak tanımlanan infeksiyon, NBA: Nedeni bilinmeyen ateş, CRP: C-reaktif protein.

Şekil 1. Başlangıç CRP değerlerinin etyolojik gruplara göre dağılımı.

len olgularda son CRP değerleri başlangıca göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p= 0.410$) (Tablo 8).

Bu çalışmaya alınan olgularda mortalite görülme zamanı atağın 3. günü ile 25. günü arasında değişmekteydi. Mortalite görülen 25 olgunun 13 (%52)'ün-

de ilk ve son CRP değerleri değişiklik göstermezken, 7 (%28)'sinde CRP değerleri artış gösterdi. İstatistiksel analiz yapılmamış olsa da ilk ve son CRP değerleri arasında değişiklik saptanamayan atakların çoğunluğunu 5. gün ve öncesinde kaybedilen hastalar oluştururken, artış olan atakların çoğunluğu 10. gün ve sonrasında kaybedilen hastalarda görüldü.

Tablo 3. İnfeksiyon saptanan (KDi, Mİ, KI) ve saptanamayan (NBA) atakların farklı CRP sınır değerlerinin karşılaştırılması

Başlangıç CRP (mg/L)	İnfeksiyon saptananlar (n= 243)	Diğerleri (n= 295)	p
• ≥ 20	240 (%99)	288 (%98)	0.331
• ≥ 40	232 (%96)	266 (%90)	0.020
• ≥ 80	209 (%86)	215 (%73)	< 0.001
• ≥ 120	178 (%73)	165 (%56)	< 0.001
• ≥ 160	151 (%62)	123 (%42)	< 0.001
• ≥ 200	113 (%47)	67 (%23)	< 0.001

KDi: Kan dolaşımı infeksiyonu, Mİ: Kan dışı mikrobiyolojik olarak tanımlanan infeksiyon, KI: Klinik olarak tanımlanan infeksiyon, NBA: Nedeni bilinmeyen ateş, CRP: C-reaktif protein.

Tablo 4. Farklı başlangıç CRP sınır seviyelerinin infeksiyon tanısı açısından değerlendirilmesi

CRP sınır (mg/L)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	Doğruluk (%)
• 40	96	10	47	73	49
• 80	86	27	49	70	54
• 120	73	44	52	67	57
• 160	62	58	55	65	60
• 200	46	77	62	63	63

CRP: C-reaktif protein, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer.

Tablo 5. Mortalite ile seyreden ve seyretmeyen atakların CRP değerlerinin karşılaştırılması

CRP, mg/L, medyan	Mortalite (n= 25)	Sağkalım (n= 513)	p
• Başlangıçta	200	159	0.002
• Antibiyotik tedavisi sonunda	220	44	< 0.001

CRP: C-reaktif protein.

Tablo 6. Mortalite ile seyreden ve seyretmeyen atakların farklı CRP sınır değerlerinin karşılaştırılması

Başlangıç CRP (mg/L)	Mortalite (n= 25)	Sağkalım (n= 513)	p
• ≥ 40	25 (%100)	473 (%92)	0.244
• ≥ 80	24 (%96)	400 (%78)	0.031
• ≥ 120	23 (%92)	320 (%62)	0.003
• ≥ 160	19 (%76)	255 (%50)	0.010
• ≥ 200	16 (%64)	164 (%32)	0.001

CRP: C-reaktif protein.

Tablo 7. Farklı başlangıç CRP sınır seviyelerinin mortalite göstergesi olarak değerlendirilmesi

CRP sınır (mg/L)	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)	Doğruluk (%)
• 40	100	8	5	100	12
• 80	96	22	6	99	25
• 120	92	38	7	99	40
• 160	76	50	7	98	51
• 200	64	68	9	98	68

CRP: C-reaktif protein, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer.

Tablo 8. Etiyolojik gruplarda ve mortalite ile seyreden ataklarda başlangıç ve son CRP değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	Sayı	Başlangıç CRP, medyan, mg/L	Son CRP, medyan, mg/L	p
• Tümü	538	162	50	< 0.001
• KDI	101	200	70	< 0.001
• Mİ	71	191	60	< 0.001
• KI	71	180	72	< 0.001
• NBA	295	133	39	< 0.001
• Mortal olgular	25	200	220	0.410

KDI: Kan dolaşımı enfeksiyonu, Mİ: Kan dışı mikrobiyolojik olarak tanımlanan enfeksiyon, KI: Klinik olarak tanımlanan enfeksiyon, NBA: Nedeni bilinmeyen ateş, CRP: C-reaktif protein.

TARTIŞMA

Nötropeni varlığında inflamasyon ve enfeksiyon beklenenden daha sili klinik belirti ve bulguyla seyrettiği için ateş gelişen hastalarda ateş sebebini ayırmak çoğu zaman mümkün değildir. Bu nedenle enfeksiyonun varlığını ortaya koyabilecek veya dışlanmasına yardımcı olacak hızlı ve basit göstergelere ihtiyaç duyulmuştur^[2,3,6]. Geçmişte, CRP'nin bakteriyel enfeksiyonu saptamada yararlı bir parametre olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır^[6]. Santolaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pediatrik febril nötropenik hastalarda CRP değerinin > 40 mg/L olması ateşin bakteriyel orijinli olabileceğini göstermiştir (%100 sensitivite, %77 spesifite)^[8]. Bir başka çalışmada, ateş yokluğunda CRP seviyesinin genellikle 40 mg/L'nin altında olduğu, 40 mg/L'nin üzerinde CRP değerinin enfeksiyon ile çok ilişkili olduğu gösterilmiştir^[9]. Bu çalışmada, CRP seviyesi 100 mg/L'nin üzerine çıktığında enfeksiyon olasılığının arttığı, izlem sırasında 24 saatte 50 mg/L'den fazla

CRP yükselmesinin %95 PPD'si olduğu ve 5 günden fazla süreyle serum CRP seviyesinin 200 mg/L'den fazla tespit edildiği durumlarda mortalitenin %50 olduğu gösterilmiştir^[9]. Bir başka çalışmada da, hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda CRP'nin bakteriyel enfeksiyonlar ile diğer ateş nedenlerinin ayrımında güvenilir ve kolaylıkla çalışılabilen bir akut faz reaktanı olduğu gösterilmiştir^[10]. Sitokinlerle yapılan bir çalışmada ise nötropenik ve nötropenik olmayan hastalarda IL-1, IL-6, TNF- α seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadığı, CRP'nin de IL-6 seviyeleri ile paralel olarak yükseldiği tespit edilmiştir^[11]. Bu da pahalı bir test olan IL-6'nın CRP'ye üstün olmadığını göstermektedir.

CRP ile yapılan çalışmalar sitokinlere göre hem daha pratik hem de daha düşük maliyetlidir. Bu nedenle birçok merkezde febril nötropenik hasta takibinde sıklıkla rutin izlem parametresi olarak kullanılmaktadır.

Kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada, febril nötropenik hastalarda CRP ve SAA değerlerinin enfeksiyonu ve mortaliteyi öngörmedeki prediktif değerleri karşılaştırılmıştır^[12]. Başlangıç CRP ve SAA değerlerinde enfeksiyon ve mortalite yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken, son gün CRP ve SAA değerleri anlamlı bulunmuştur (enfeksiyon yönünden CRP için $p=0.003$, SAA için $p=0.026$; mortalite yönünden CRP için $p<0.001$, SAA için $p=0.021$). CRP ve SAA'nın hem başlangıç hem de günlük ölçüm değerleri birbirleriyle anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir ($p<0.001$). Her iki parametrenin ardışık günlerdeki değişiklikleri incelendiğinde febril atağın 2. ve 3. günlerinde ilk güne göre daha fazla yükseldiği ve sonrasında giderek anlamlı bir azalma kaydettiği gözlenmiştir. Bu parametrelerin febril nötropenik hastalarda başlangıç tedavi kararını vermede prediktif değeri düşük olmasına rağmen izlem sırasında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve modifikasyona karar vermede yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır^[12].

Günümüzde özellikle son zamanlarda daha çok prokalsitonin, CRP ve sitokinler ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmaktadır. Febril nötropenik erişkin hastalarda ciddi enfeksiyon varlığında serum prokalsitonin ve CRP değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada prokalsitonin değerlerinin CRP'ye göre anlamlı ($p=0.008$) olarak yükseldiği gösterilmiştir^[13]. Yine başka bir karşılaştırmalı çalışmada pediatrik kanser hastalarında prokalsitonin ile CRP, IL-6, IL-8, solubl TNF reseptör II, solubl IL-2 reseptör seviyeleri karşılaştırılmış, prokalsitoninin febril nötropenik hastalarda enfeksiyonu göstermede diğer parametrelere göre daha yararlı bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır^[14]. Seçmeer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 febril nötropeni atağı incelenmiş, kontrol grubuna göre çalışma grubunda prokalsitonin ve CRP değerlerinin febril nötropenik grupta anlamlı olarak yüksek bulunduğu ($p<0.001$), fakat eritrosit sedimentasyon hızının aynı farklılığı göstermediği tespit edilmiştir ($p>0.05$). CRP ve prokalsitoninin her ikisinin de enfeksiyonun ciddiyeti hakkında yol gösterici olduğu ancak CRP'ye göre prokalsitonin daha erken yükseldiği için başlangıç tedavisine karar vermede prokalsitoninin daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır^[15]. CRP'nin kanser hastalarında enfeksiyöz ve neoplastik ateş ayırımında sınırlı yararı olduğu, ancak tedavi ile seviyeleri düşen CRP değerlerinin enfeksiyonu neoplastik ateşten ayırdığı görülmüştür. Bu da CRP'nin tedavi takibinde modifikasyo-

nunda yol gösterici olarak kullanılabileceğini göstermektedir. CRP, IL-8 ve monosit kemotaktik protein-1- α (MCP-1- α) değerlerinin incelendiği bir başka çalışmada, hematolojik maligniteli pediatrik febril nötropenik hastalarda 90 mg/L ve üzerindeki CRP değerlerinin bakteremi ile ilişkili olduğu ($p=0.038$), bu parametrelerin sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'lerinin birbirlerine benzer olduğu ve birbirlerinin yerine tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır^[16]. Ancak prokalsitonin ve sitokinler hem çalışılması daha zor ve her merkezde bulunamayan, hem de pahalı parametrelerdir.

Daha önce kliniğimizde yapılan bir başka çalışmada febril nötropenik hastalarda çeşitli risk faktörleri incelenmiş ve febril nötropeni atağının ilk 48 saati içerisindeki CRP değerlerinin enfeksiyonu göstermede anlamlı ($p=0.001$) fakat mortaliteyi öngörmeye anlamsız ($p=0.595$) olduğu saptanmıştır^[17]. Bu sonuçtan yola çıkarak planladığımız ve daha geniş sayıda ataktan oluşan bir seride etyolojik gruplara göre daha detaylı istatistiksel analiz yaptığımız bu yeni çalışmamızda, enfeksiyonu saptanan hastaların CRP değerleri, diğerlerinin değerlerinden anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.001$). Başlangıç CRP değerlerinin ≥ 40 mg/L olmasının enfeksiyon açısından, ≥ 80 mg/L olmasının da mortalite açısından anlamlı olduğu ve bu bulguların literatürle uyumlu olduğu görüldü^[8,9]. Febril nötropeni atağının ilk 48 saatinde bakılan CRP değerlerinin enfeksiyonu saptanan ve mortalite ile seyreden ataklarda anlamlı olarak daha yüksek olması prognostik değerini göstermektedir. İnfeksiyonu veya mortaliteyi öngörmeye belirli bir CRP değeri vermek olası olmasa da CRP seviyeleri yükseldikçe sensitivitesi azalmakta spesifitesi artmaktadır.

İnfeksiyonu saptanan olgularda izlem sırasında CRP değerlerinde belirgin bir düşme gözlenmesine rağmen mortal seyreden olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile CRP değerlerinin yükselmesi CRP'nin iyi bir prognostik gösterge olabileceğini yansıtmaktadır.

Sonuç olarak; çoğunluğunu solid tümör ve lenfomaların oluşturduğu febril nötropenik hastalarımızda CRP'nin önemli bir parametre olarak rutin kullanımının enfeksiyonu ve mortaliteyi öngörmeye yararlı olacağı düşünülmektedir. Tek başına enfeksiyonu veya mortaliteyi göstermede yetersiz kalsa bile bir izlem parametresi olarak tedavi modifikasyonu veya tedavinin sonlandırılması kararını vermede oldukça yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gencer S, Batirel A, Özer S. Febril nötropenik hastalardan infeksiyon etkeni olarak izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *FLORA* 2003;8:207-12.
2. Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Söderquist B, Hansson LO, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 2004;36:365-71.
3. Riikonen P, Saarinen UM, Teppo AM, Metsärinne K, Fyhrquist F, Jalanko H. Cytokine and acute-phase reactant levels in serum of children with cancer admitted for fever and neutropenia. *J Infect Dis* 1992;166:432-6.
4. Ertuğrul Ö, Ertuğrul MB, Yılmazbaşar A, Ayabakan HB, Kızıllırmak S, Türkmen S. Travma nedeniyle acil cerrahi yoğun bakım biriminde yatan hastalarda hastane kökenli infeksiyonun erken tanısında serum interlökin-6 ve C-reaktif protein düzeylerinin değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2005;18:63-6.
5. Sain Güven G, Çakır B, Zarakolu P, Çetinkaya Şardan Y, Uzun Ö, Ünal S ve ark. Febril nötropenik kanser hastalarında tedavi başarısını etkileyen faktörlerin incelenmesi. *FLORA* 2004;9:246-51.
6. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
7. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *FLORA* 2004;9:5-28.
8. Santolaya ME, Cofre J, Beresi V. C-reactive protein: A valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994;18:589-95.
9. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1995;21:114-21.
10. Rintala E, Irjala K, Nikoskelainen J. Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:973-8.
11. Herrmann JL, Blanchard H, Brunengo P, Lagrange PH. TNF alpha, IL-1 beta and IL-6 plasma levels in neutropenic patients after onset of fever and correlation with the C-reactive protein (CRP) kinetic values. *Infection* 1994;22:309-15.
12. Batirel A, Gençer S, Özer S. Febril nötropenik hastalarda serum amiloid A (SAA) ve C-reaktif protein (CRP)'in infeksiyon ve mortalite göstergesi olarak incelenmesi. 5. Febril Nötropeni Sempozyumu. 20-23 Şubat 2003, Antalya. Poster no: P-46.
13. Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis* 2007;7:137.
14. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in pediatric 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;111:1093-102.
15. Secmeer G, Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Cengiz B, Kutluk T, et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:107-11.
16. El-Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM, Shalaby LM, El-Mahallawy HA. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemotactic protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:131-6.
17. Gençer S, Salepçi T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect* 2003;47:65-72.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Serap GENÇER

Koşuyolu İbrahimağa Zaviyesi Sokak

Leylak Apartmanı No: 17/8

34718 Kadıköy, İstanbul-Türkiye

E-posta: segencer@tnn.net