

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

**KEMOTERAPİ ALAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ
HASTALARDA MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN
DÜZEYLERİ İLE BU DÜZEYLERİN FEBRİL NÖTROPENİ
VE ÜRETİLEN MİKROORGANİZMALARLA İLİŞKİSİ**

Dr. Selçuk AKAN

**Tez Yöneticisi
Doç.Dr. Fuat ERDEM**

**UZMANLIKTEZİ
Erzurum-2011**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
ONAY.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL VE METOD.....	22
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR.....	45

ONAY

“Kemoterapi Alan Hematolojik Maligniteli Hastalarda MannoZ Bağlayan Lektin Düzeyleri İle Bu Düzeylerin Febril Nötropeni Ve Üretilen Mikroorganizmalarla İlişkisi” konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Başkanlığı’nın 13.01.2009 tarih 01 sayılı oturumu, 3 no’lu İç Hastalıkları Anabilim Dalı kurulu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 24.03.2009 tarihli 02 sayılı oturumunun 13 no’lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı’nın 13.03.2009 tarihli 02 sayılı oturumunun 51 no’lu kararı ile Doç.Dr.Fuat ERDEM denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Selçuk AKAN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

Bu çalışma Bilimsel Aktivite Projesi (BAP) olarak kabul edilmiş ve Atatürk Üniversitesi Rektörlüğünün 2009/125 nolu kararı ile desteklenmiştir.

KISALTMALAR

MBL	: Mannoz Bağlayıcı Lektin
FN	: Febril Nötropeni
MASCC	: Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
IDSA	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
RSV	: Respiratuar Sinsityal Virüs
EORTC- IATG	: Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavi Organizasyonu Uluslararası Antimikrobiyal Tedavi Grubu
CRP	: C-Reaktif Protein
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	: Vankomisine Dirençli <i>Echerichia coli</i>
FNH	: Febril Nötropenik Hasta
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
PAMP	: Patojenle İlişkili Moleküler Yapılar
PRR	: Pattern Recognition Receptor
CRD	: Carbonhydrate Recognition Domain
MASP	: MBL ilişkili Serin Proteaz
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
SIRS	: Systemic İnflammatory response syndrome
AML	: Akut Myeloblastik Lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi

ÖZET

KEMOTERAPİ ALAN HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN DÜZEYLERİ İLE BU DÜZEYLERİN FEBRİL NÖTROPENİ VE ÜRETİLEN MİKROORGANİZMALARLA İLİŞKİSİ

Hematolojik maligniteli hastalarda kemoterapi, nütropeniye ve enfeksiyonlara artmış yatkınlığa yola açar. Bilhassa eşlik eden başka immun fonksiyon bozukluğu da varsa bu risk daha da artar. Doğal immun sistemin bir proteini olan mannoz bağlayan lektin (MBL), çeşitli mikroorganizmaların yüzeyindeki şekerlere bağlanır ve kompleman sistemini lektin yolu üzerinden aktive eder. Sonuçta direk kompleman aracılı lizis ve mikroorganizmanın opsonizasyonunu takiben fagositik öldürme olur.

Toplumda her 10 kişiden birinde MBL eksikliği olduğu bildirilmiştir. MBL eksikliği bakteriyel, viral, fungal ve paraziter enfeksiyonlara artmış duyarlılıktan sorumludur. MBL bir çok patojene bağlanabilir, ancak farklı patojenler için MBL'nin bağlayıcılığı da büyük değişkenlik gösterir.

Çalışmalarda kemoterapi alan hematolojik maligniteli hastalarda MBL yetmezliğinin febril nütropeni süresinde ve ciddi enfeksiyonların sıklığında artışa neden olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada Ağustos 2009-Ağustos 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji kliniğinde kemoterapi alan ve febril nütropeni (FN) atağı gelişen, herhangi bir metabolik hastalığı ve solid organ tümörü bulunmayan, 15-75 yaş aralığında ki 70 akut lösemili hasta prospektif olarak incelendi. Hastaların kemoterapi öncesi ve febril nütropeni (FN) döneminde MBL düzeyleri ölçüldü. MBL düzeylerine göre hastalar 3 gruba ayrılarak, MBL düzeyleri ile febril nütropeni süresi ve kültürlerde üretilen mikroorganizmalar arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı. Sağlıklı 30 kişinin de MBL düzeyleri ölçülerek hastalarinkine ile karşılaştırıldı. Tüm hastaların febril nütropeni döneminde en az birkez CRP, ferritin düzeylerine bakıldı. Ayrıca tüm hastaların MASCC skorları da hesaplanarak, MBL düzeyleri ile aralarında ilişki olup olmadığı incelendi.

Çalışmamızda MBL düzeyleri 13 hastada(% 18,6) çok düşük(<100 ng/ml), 25 hastada (% 35,7) düşük (100-1000 ng/ml), 32 hastada (% 45,7) normal olarak bulundu. Febril nötropeni süresi MBL değeri <100 ng/ml olan hastalarda, MBL değeri >1000 ng/ml olanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p<0,05$). Hastaların MBL düzeyleri, sağlıklı kişilerden yüksek bulundu. Gönderilen kültürlerde 23 gram pozitif bakteri, 18 gram negatif bakteri ve 3 mantar üredi. MBL düzeyleri ile kültürde üreyen bakteriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$) ancak MBL düzeyleri çok düşük hastalarda gram pozitif bakteriler sayıca daha fazla bulundu. Bu sonuç MBL'nin lösemili hastalarda gram pozitif sepsis'ten koruyucu etkilerinin olduğu şeklinde yorumlanabilir. MBL düzeyleri ile ferritin, CRP düzeyleri ve MASCC skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak kemoterapi alan hematolojik maligniteli hastalarda MBL eksikliği febril nötropeni süresinin uzamasına neden olmakta ve bu kişilerde gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlar daha fazla görülmektedir. Bu kişilere MBL replasmanı faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite, kemoterapi, febril nötropeni süresi, mannoz bağlayıcı lektin, mikroorganizmalar

SUMMARY

SERUM LEVELS OF MANNOSE BINDING LECTIN IN CHEMOTHERAPY PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCY AND THEIR RELATIONSHIPS WITH FEBRILE NEUTROPENIA AND ETIOLOGIC MICROORGANISMS

Chemotherapy increases the susceptibility of patients with hematologic malignancy to neutropenia and infections. If the patient has another immune dysfunction, this susceptibility may increase much more. Mannose-binding lectin (MBL), a protein of natural immune system, is bound to the sugar on the microorganisms and activates the complement system via lectin pathway. Following the complement-mediated direct lysis and opsonization of microorganisms, phagocytic killing occurs.

MBL deficiency incidence was reported as 10% in population. MBL is responsible for the increased susceptibility to bacterial, viral, fungal and parasitic infections. MBL can be bound a lot of different pathogens, but it shows great variability for each of them.

The studies carried out on chemotherapy patients with hematologic malignancies showed that MBL deficiency caused an increase in severe infections during febrile neutropenia.

Seventy acute leukemia patients, age range 15-75, were included to this prospective study. All the patients were successfully treated in Hematology Clinic of Internal Medicine Department, Faculty of Medicine at Ataturk University between August 2009 and August 2010. Only the patients who developed febrile neutropenia (FN) attack after chemotherapy were included, and they had no metabolic disease or solid organ tumor. MBL levels of the patients were measured before chemotherapy and during febrile neutropenia (FN) period. The patients were divided into 3 groups according to the MBL levels, and the relationships among the etiologic micro-organisms, MBL levels, and febrile neutropenia duration were investigated. In addition, MBL levels of 30 healthy subjects were measured, and used as control. CRP and ferritin levels were measured at least once during febrile neutropenia in all patients. MASCC scores were calculated and their relations with MBL levels were investigated.

MBL levels in the present study were very low (<100 ng/ml) in 13 patients (18,6%), lower than 100-1000 ng/ml in 25 patients (35,7%) and normal level in 32 patients (45,7%). Febrile neutropenia period was significantly longer in patients with

MBL level <100 ng/ml as compared to the patients with MBL level > 1000 ng/ml ($p<0,05$). The MBL levels of the healthy subjects were found to be high. In microbiologic investigation, it was seen to grow 23 gram-positive, 18 gram-negative bacteria and 3 fungi in the cultures. Although a statistically significant relationship could not be found between kind and count of microorganisms and MBL levels ($p>0,05$), the count of cultivated gram-positive bacteria was more in patients with low MBL levels. This result can be interpreted as MBL has protective effects against gram-positive sepsis in patients with leukemia. No statistically significant relationship was found among MBL, serum ferritin, and CRP levels and MASCC scores ($p> 0,05$).

As a result, the lack of MBL in chemotherapy patients with hematologic malignancies leads to prolonged febrile neutropenia and increased number of gram-positive bacterial infections. MBL replacement may be useful to improve febrile neutropenia and to prevent bacterial infections.

Keywords: Hematologic malignancy, chemotherapy, duration of febrile neutropenia, Mannose binding lectin, microorganisms

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bir mikroorganizmanın duyarlı konakçı dokusuna girip üremesi, çoğalması ve koloniler oluşturmaya enfeksiyon, konakçıda hastalık belirtileri veya doku travması şeklinde fizyolojik yanıt oluşturmaya da enfeksiyon hastalığı denir. Enfeksiyonlar herhangi bir nedenle immun sistemi baskılanmış kişilerde özellikle de yaşlı, kanserli, altta yatan hematolojik malignitesi olan ve kemoterapi uygulanan hastalarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenleridir (1).

Günümüzde pek çok maligniteli hastanın, uygun tedavi yöntemleri sayesinde yaşam sürelerini uzatmak, hatta bunların bir kısmında altta yatan hastalığın tam iyileşmesini sağlamak olanaklı hale gelmiştir. Buna karşılık, uygulanan birçok agresif ve invaziv tedaviye bağlı olarak hastaların immun sisteminde defektler ortaya çıkmakta ve çoğunda fırsatçı enfeksiyonlara karşı yatkınlık oluşmaktadır (2). Yoğun kemoterapi alan lösemi hastalarının yaklaşık % 85'inde nötropenik dönemlerde ateşli ve/veya ateşsiz enfeksiyon gelişir. Akut lösemideki fatal komplikasyonların % 70'inden yine enfeksiyonlar sorumludur (3). Ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmamak için bu enfeksiyonların etkin ve süratli bir şekilde tedavi edilmeleri gerekmektedir (4). Sonuçta malignitesi başarıyla kontrol altına alınan pekçok hasta çeşitli türlerde fırsatçı enfeksiyonlara yenik düşüp yaşamını yitirmektedir (2).

Febril nötropeni; kemoterapiye bağlı olarak mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya 500 ile $1000/\text{mm}^3$ arasında olup da 24-48 saat içerisinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalarda kan ürünleri veya sitotoksik tedavi gibi bir dış nedenin yokluğunda vücut ısısının oral veya aksiller tek ölçümde $\geq 38.3^\circ\text{C}$ olması veya bir saatten fazla $38-38.2^\circ\text{C}$ arasında olması şeklinde tanımlanmaktadır (5).

Kanserli nötropenik hastalarda ateşin nedenleri ve sonuçları oldukça değişkendir. Nötropenik hastalarda en sık enfeksiyon etkenlerini gram pozitif ve negatif bakteriler, anaerob bakteriler ve funguslar oluşturur. Bu enfeksiyon etkenlerine karşı doğal immun yanıt, konağın enfeksiyona yatkınlığının belirlenmesinde oldukça önemlidir (6).

Doğal immun yanıtta anahtar rol oynayan ve karaciğerden salgılanan MannoZ Bağılayıcı Lektin (MBL), C tipi lektin ailesinin akut faz proteinidir. Çeşitli mikroorganizmaların yüzeyindeki şekerlere bağlanan MBL, kompleman sistemini lektin yolu üzerinden aktive eder. Sonuçta direk kompleman aracılı lizis ve mikroorganizmanın opsonizasyonunu takiben fagositik öldürme olur (7).

Yüksek MBL düzeyine sahip olmanın sepsis ve septik şoktan korunmada, MBL eksikliğinin ise başta alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlarda önemli olduğu bildirilmiştir. Hücresel immun sistemi baskılanmış olan kemoterapi hastalarında düşük MBL düzeyi ile pnömoni ve bakteriyemi gelişimi ilişkili bulunmuş, nötropenik ateşin süresinin uzadığı bildirilmiştir (8).

Literatürde MBL düzeyinin, hastalığın seyrini etkileyebileceği bu nedenle de MBL ölçümünün prognostik değeri olabileceği bildirilmiştir (9).

Bu çalışmadaki amacımız; hastanemiz hematoloji kliniğinde kemoterapiye bağlı febril nötropeni gelişen hematolojik maligniteli hastalarda, doğal bir kompleman aktivatörü olan MBL düzeylerini belirlemek, MBL düzeyi ile febril nötropeni süresi arasında ve üretilen mikroorganizmalar arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

2 .GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik maligniteler ve kemoterapi

Hematolojik maligniteler, biyolojileri ve davranış modelleri ile oldukça değişken bir kanser grubudur. Son yıllarda hematolojik malignitelerin, hem primer hastalığa hem de destek tedavilerindeki gelişmeler, bu hastaların yaşam sürelerinde olumlu değişiklikler sağlamıştır. Ancak hematolojik maligniteye sahip hastalar, hala morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan ciddi enfeksiyon problemleri ile karşılaşmaktadırlar (10).

Günümüzde kanser tedavisindeki önemli gelişmeler ve yeni geliştirilen kemoterapötikler sayesinde kansere bağlı ölümler azalmakta, beklenen yaşam süresi uzamaktadır. Ancak özellikle hematolojik maligniteli hastalarda, kemik iliğinin malign hücrelerce invazyonu ve kullanılan sitotoksik tedaviye bağlı olarak gelişen derin ve uzun süreli nötropeni, bu hasta grubunda enfeksiyon riskini ciddi şekilde arttırmaktadır (11).

Hematolojik maligniteli hastalar, immün sistemi baskılanmış hastalar olarak ele alınırlar ve gerek hastalıklarının özellikleri gerekse tedavileri ile ilişkili birçok nedene bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmalar. Altta yatan hastalığa bağlı olarak gelişen nötropeni ve hastalığın biyolojisi gereği hücrel ve humoral bağışıklık yanıtında yetersizlik, hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyona duyarlılığı oluşturan ana etkenler olarak gösterilebilir (10).

2.2. Febril Nötropeni

Konak savunma mekanizmalarının en önemli parçalarından biri olan nötrofillerin azalması enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Ayrıca, nötropenin derinliği ve süresi de enfeksiyon riskini etkilemektedir. Nötropenik hastalarda inflamasyon azaldığından çoğu kez enfeksiyonun tek belirtisi olarak ateş karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonlar son derece hızlı ve ölümcül olabileceğinden “febril nötropeni” enfeksiyon hastalıklarının acillerinden sayılmaktadır (5). 1966 yılında Bodey ve arkadaşlarının nötropeni varlığında enfeksiyon riskinin arttığını tesbit etmesinden bu yana nötropeni ve ateşi tanımlayan çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır (4).

2.2.1. Febril Nötropeni Tanımı

Mutlak nötrofil sayısının (MNS) mm^3 'de 500'den az olmasına veya MNS'nin 500-1000/ mm^3 arasında olup, 24-48 saat içinde mm^3 'te 500'ün altına düşmesinin beklendiği duruma nötropeni denir. Vücut ısısının oral veya aksiller olarak tek seferde ölçülen 38.3°C ve üzeri olması veya vücut ısısının 1 saat süreyle $38.0-38.2^\circ\text{C}$ arasında ölçülmesi “ateş” olarak belirtilmiş ve bu özellikleri taşıyan nötropenin eşlik ettiği durumlar “febril nötropeni” olarak tanımlanmıştır. Derin nötropeni ($\text{MNS} < 100/\text{mm}^3$), nötrofil sayısının hızlı azalması ve nötropenin 10 günden daha uzun sürmesi, hastalarda enfeksiyon gelişme ihtimalini arttıran faktörlerin başında gelir (12).

2.2.2. Risk değerlendirmesi

Febril nötropenik hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Hastanede yatış ve parenteral antibiyotik tedavisi kanserli hastalarda febril nötropenin altın standart tedavisidir. Son yıllarda düşük riskli olarak tanımlanan bir grup hastada bu altın standart sorgulanmaya ve ayaktan ampirik antibiyotik rejimlerinin yeterli olup olmadığı araştırılmaya başlanmıştır. Bunun güvenle uygulanabilmesi ve değerlendirilebilmesi için yüksek ve düşük riskli durumların iyi bir şekilde tanımlanması gerekmektedir (13).

Riskli durumları belirlemeye yarayan çalışmalarda kesin ve sayısal kriterlerin olmaması risk değerlendirmesini güçleştirmiştir. Bu yüzden düşük riskli hastaları ayırt etmede, 2000 yılından beri Klastersky ve arkadaşları tarafından önerilen MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) risk skorlaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Aşağıdaki tabloda gösterilen bu skorlama sistemi IDSA (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)'nin 2002 febril nötropeni kılavuzunda da önerilmiştir. Pozitif prediktif değeri %91, negatif prediktif değeri %36; duyarlılığı %71 özgüllüğü %68'dir. Burada maksimum skor 26'dır. Skoru ≥ 21 olan hastalar düşük riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Bu hastalarda ciddi komplikasyon gelişme riski %10'un altındadır. Bu ciddi komplikasyonlar; 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. Prognozu gösteren bu skarlama sistemleri, tedavi şekli (yatarak, ayaktan) ve maliyet açısından yararlı olabilir. Bu sistemler özellikle düşük riskli hastalarda oldukça yararlı kabul edilmektedir (14). Tablo 1’de MASCC skarlama gösterilmiştir (14).

Tablo 1. Düşük riskli febril ntopenik hastaların ayırımı için MASCC skarlama sistemi (14)

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

Klustersky ve arkadaşları tarafından bakteriyemili hastalarda yapılan çalışmada MASCC skoru ≥ 21 olan hastalarda toplam komplikasyon ve ölüm oranı %18 ve %3, MASCC skoru < 21 olanlarda %49 ve %19 bulunmuştur. MASCC skoru 15-20 arasında olanlarda toplam komplikasyon ve ölüm oranı %40 ve %14 iken, skoru 15’in altında olanlarda %49 ve %30 oranında olduğu bildirilmiştir. Profilaktik antibiyotik kullanımının bu oranları değiştirebileceği bildirilmiştir (14). Profilaktik antibiyotik kullanan hastalarda gram negatif enfeksiyon sıklığının azaldığı ancak florokinolon dirençli gram negatif enfeksiyon ihtimalinin arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle febril ntopenik hastalarda ileriki dönemlerde gram negatif enfeksiyon oranının artabileceği belirtilmiştir (15).

2.2.3. Febril nötropenide enfeksiyon kategorileri

Nedeni Bilinmeyen Ateş: Febril N tropenik hastada kültürlerin steril kalması ve 3. günde henüz tanıya ulaşılamaması sonucunda etken ve enfeksiyon odağının bilinmemesi durumudur.

Klinik enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş, ancak mikrobiyolojik olarak herhangi bir patojenin g sterilemediğ  enfeksiyonlardır ( rneğ n; pnömoni, perianal enfeksiyon).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Kan kültürü pozitif, ancak klinik odak tanımlanamayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan, ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiğ  enfeksiyonlardır.

Febril n tropenik hastaların %20-30'unda bakteriyemi, %20'sinde bakteriyemi dışı mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon, %20'sinde klinik olarak g sterilmif enfeksiyonlar ve geri kalan %30-40'ında nedeni bilinmeyen ateş saptanır. Nedeni bilinmeyen ateşli hastaların büyük  oğunluğ  ampirik olarak başlanan antibiyoterapiye yanıt verir. Bu yüzden her n tropenik hastada ateş, aksi ispat edilene kadar enfeksiyon olarak kabul edilir ve ampirik antibiyotik tedavisine başlanır (16).

2.2.4. Febril nötropenide sık rastlanan mikroorganizmalar

Febril nötropenide en sık karşımıza çıkan etken mikroorganizmalar Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Febril nötropenide sık rastlanan enfeksiyon etkenleri (17)

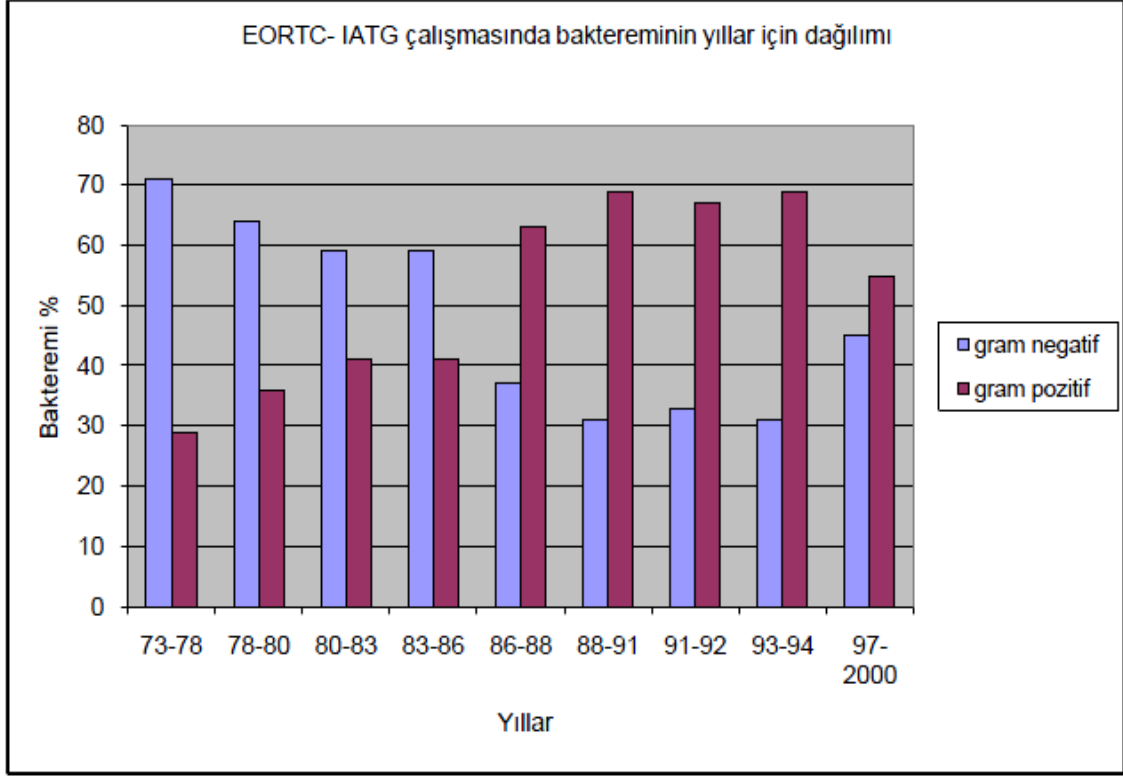
Nötropenik hastalarda sık görülen enfeksiyon etkenleri	
Gram pozitif aerob bakteriler Koagülaz (-) stafilokoklar Viridans streptokoklar <i>Staphylococcus aureus</i> Diğer streptokoklar Enterokok türleri Korinebakteri türleri Basillus türleri <i>Listeria monocytogenes</i>	Gram negatif aerob bakteriler <i>Escherichia coli</i> Klebsiella türleri Psödomonas türleri Diğer enterobakterler - Proteus türleri - Enterobakter türleri Lejyonella türleri
Anaerob bakteriler Bakteroides türleri Klostridyum türleri Propiyonik bakteriler	Parazitler <i>Pneumocystis carini</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>
Virüsler <i>Herpes simplex virüs</i> <i>Varisella zoster virüs</i> <i>Cytomegalo virüs</i> <i>Ebstein Barr virüs</i> <i>Adenovirüs</i> Hepatit A virüsü Hepatit B virüsü Respiratuar virüsler <i>İnfluenza virüs</i> <i>Parainfluenza virüs</i> <i>Respiratuar sinsityal virüs</i>	Mantarlar Kandida türleri Aspergillus türleri <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> Diğer mantarlar <i>Fusarium</i> <i>Mucor</i> <i>Scedosporium</i>

Febril nötropenide farklı patojenler enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilir. Erken dönemlerde sıklıkla enfeksiyonlardan sorumlu olan patojenler bakterilerdir. Son 50-60 yıl içerisinde n tropenik hastalarda enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların epidemiyolojisinde bir takım değişiklikler izlenmiştir. 1950-1960 yıllarında *Staphylococcus aureus* başlıca patojen iken 1960'lı yılların sonunda gram negatif bakteriyel ajanlar (*Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve *Psödomonas* türleri) febril n tropeniden sorumlu olmaya başlamıştır (18). Avrupa Kanseri Araştırmaları ve Tedavi Organizasyonu Uluslararası Antimikrobiyal Tedavi Grubu (EORTC-IATG); 1970'li yıllarda gram negatif bakteremilerin, 1990'lı yıllara gelindiğinde ise gram pozitif bakteremilerin daha sıklıkla görüldüğünü belirtmiştir (19). EORTC-IATG'nin yaptığı çalışmalara göre yıllar içinde gram negatif ve gram pozitif bakterilerin dağılımı şekil 1'de gösterilmiştir.

Gram pozitiflerin sıklığının artmasında, kalıcı intravenöz kataterlerin daha fazla kullanımı, başlangıçta ampirik olarak kullanılan antibiyotiklerin gram pozitiflere karşı zayıf etki göstermeleri, yoğun kemoterapi protokollerine bağlı ortaya çıkan ağır mukozitler, özellikle erişkinlerde profilaktik kinolonların yaygın kullanımı sonucu gastrointestinal floranın değişmesi etkili olmuştur. Gram pozitif bakteriler arasında streptokok türleri, stafilokok türleri, basillus türleri, *Corynebacterium jeikum* yer almaktadır. Özellikle viridans streptokoklar sitozin arabinozid kullanılan hastalarda septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon ve yetişkin solunum sıkıntısı sendromuna yol açarak % 20-30 oranında mortaliteye neden olmaktadır (16).

2000'li yıllardan itibaren gram negatif sıklığı tekrar artmaya başlamıştır. Günümüzde febril n tropeniden sorumlu olan başlıca etkenler gram pozitif bakterilerden koagülaz negatif streptokok, *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*) ve enterokok; gram negatif bakterilerden ise *Escherichia coli* (*E. coli*), *klebsiella* türleri, enterobakter türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*)'dır. Kandida ve aspergillus türleri ile oluşturulan fungal enfeksiyonlar nötropeninin uzadığı daha ileri dönemlerde gözlenebilir (18).

Şekil 1. EORTC-IATG'nin yaptığı çalışmalara göre yıllar içinde gram negatif ve gram pozitif bakterilerin dağılımı (20)



2.2.5. Febril nötropenide laboratuvar yaklaşımı

Febril nötropenik hastalarda mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen enfeksiyon oranları %24-40 civarındadır. Antibiyotik başlanmasında geç kalınması mortaliteyi belirgin şekilde arttıracığından, febril nötropenik hastalar anamnez ve fizik muayene yönünden hızlı bir şekilde değerlendirilmeli ve tüm kültürleri (kan, idrar, boğaz, balgam, yara yeri vs.) gönderildikten sonra acil ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (21).

Kan kültürü mutlaka doğru teknikle yeterli miktarda (aseptik teknikle, 1/2-1 saat arayla 2-3 adet, acil durumlarda 2 farklı periferik venden birer çift, santral kateter varsa biri kateter lümeninden diğeri periferik venden olmak üzere bir çift 8-10 ml) ve uygun zamanda (antibiyotik başlanmadan önce, eğer antibiyotik alıyorsa yeni doz yapılmadan hemen önce) alınmalıdır. Kan kültürü ile beraber tüm hastalardan tam kan sayımı,

böbrek fonksiyon testleri, transaminazlar, elektrolitler, C-Reaktif Protein (CRP) ve prokalsitonin gibi enfeksiyon göstergesi olan biyokimyasal testler için de kan alınmalıdır. Bu parametrelerin bazal değerleri antibiyotik seçimine ve doz ayarlamasına yardımcı olurken, hasta takibinde tedaviye yanıtı, ilaç toksisitesini ve ilaç etkileşimlerini izlemede önemlidir (21).

Her merkez mutlaka kendi epidemiyolojik çalışmalarını yaparak sık karşılaşılan enfeksiyon ajanlarını belirlemeli ve buna göre ampirik antibiyotik tedavisini planlamalıdır. Bu epidemiyolojik çalışmalar doğru mikrobiyolojik verilere dayanmalıdır. Mikrobiyolojik verilerde enfeksiyon/kolonizasyon ayrımı dikkatli yapılmalıdır. Kolonizan bir bakteriyi etken kabul edip tedavi verilmesi, zaman ve para israfının yanında hastayı antibiyotiğin yan etkilerine de maruz bırakır. Bu hastalarda üretilen bakterilerin antibiyogramları dikkatle değerlendirilmeli, 1 haftadan uzun hastanede yatan kişilerin, çoklu ilaç direncine sahip hastane florası tarafından enfekte edilebileceği bilinmelidir. Bu nedenle kültürde üretilen çok duyarlı bir bakteriye kuşku ile bakmalı, enfeksiyon etkeni olup olmayacağı sorgulanmalıdır (22).

2.2.6. Febril Nötropenide Tedavi Prensipleri

Febril nötropenik hastalar hızlıca değerlendirilip risk grubu belirlendikten sonra (düşük riskli veya yüksek riskli), merkezin epidemiyolojik verilerine göre sık görülen etkenlere yönelik ampirik tedavi başlanmalıdır. Tedaviye başlarken seçilecek antibiyotikler bakterisidal, geniş spektrumlu, düşük toksisiteli ve kolay uygulanabilir olmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilmelidirler (23).

Düşük riskli hastalar oral ajanlarla tedavi edilebilirler. Oral ajanların avantajları maliyette azalma, ayaktan tedavi kolaylığı, nazokomiyal ve kateterle ilişkili enfeksiyonlardan korunmadır. Bu amaçla kinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin) veya siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanat kombinasyonu kullanılabilir (24).

Yüksek riskli hastalara i.v. antibiyotik tedavisi uygulanır. Bu nedenle verilecek antibiyotik(ler)in antipsödomonal etkisinin olması gereklidir. Başlangıçtaki ampirik antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur;

a) Monoterapide üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler (seftazidim, sefepim), piperasilin-tazobaktam, karbapenemler (imipenem, meropenem) başarıyla kullanılan antibiyotiklerdir. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten bakterilerin artmış olması seftazidimin monoterapide kullanımını azaltmıştır. Monoterapi başlanan hastalar, ilaca yanıtızlık, sekonder enfeksiyonlar, yan etkiler ve ilaca dirençli bakteriler açısından yakından izlenirler. Bu antibiyotiklerin yetersiz kaldığı bakteriler koagülaz negatif stafilokoklar, metisiline dirençli *staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli *enterokok* (VRE) ve penisiline dirençli pnömokoklardır (25).

b) İkili kombinasyon tedavisinde, monoterapide kullanılan beta-laktam antibiyotiğe, aminoglikozid grubu bir antibiyotik eklenir. Bu tür bir tedavide gram negatif bakterilere karşı sinerjistik antibakteriyel etki elde edildiği ve tedavi sırasında direnç gelişme olasılığının düşük olduğu varsayılır (23).

c) Febril nütropenik bir hastada, beklenen nütropeni süresi on günden fazlaysa, ağır mukozit gelişmişse, daha önce kinolon profilaksisi uygulanmışsa, hipotansiyon ve septik şok gelişmişse, belirgin katater enfeksiyonu varsa, kan kültüründe penisilin veya sefalosporine dirençli pnömokok veya MRSA üremişse mevcut tedaviye glikopeptid antibiyotik eklenmesi önerilmektedir (25).

Tedaviye yanıtın değerlendirilebilmesi için, başlanan antibiyotik tedavisi en az üç gün uygulanmalıdır. Tedaviye devam kararı hastanın durumunun sürekli değerlendirilmesine göre verilir. Üç günden önce genel durumu bozulur ise ampirik tedavi yeniden gözden geçirilerek değişiklik yapılabilir. Stabil olan ve kültür sonuçlarına göre tedavi değişikliği gerekmeyen hastalarda antimikrobiyal tedavi değişikliği için beş gün beklenebilir. Etyoloji saptanmış hastalarda, kullanılmakta olan tedavinin spektrumu gözden geçirilerek gerekli değişiklikler yapılır (25). Geniş spektrumlu antibiyotik kullanan ve uzun süre nütropenik seyreden hastalarda fungal enfeksiyonlara yatkınlık artar. Antifungal tedavide gecikme mortaliteyi artırır. Bu nedenle ampirik antifungal tedaviyi fazla geciktirmemek gerekir (26).

Başlangıç tedavisine bir hafta içinde yanıt alınamayan febril nütropenik hastaların 1/3'ünde sistemik fungal enfeksiyonlar vardır. Uzamış ateşi nedeniyle tedavi altındayken kaybedilen FNH'ların otopsi çalışmalarında %40-69 invazif bir

funga enfeksiyon saptanmıştır. En sık karşılaşılan funga etkenler Candida ve Aspergillus cinsi mantarlardır. Yeterli dozda verilen geniş spektrumlu antibiyotiklere karşın tedavinin 5. gününde ateşi ve nötropenisi devam eden hastalarda antifunga tedavi düşünülür. Ampirik antifunga tedavi amfoterisin B, vorikonazol veya kaspofungin ile yapılabilir (27).

2.2.7. Tedavi Süresi

Antimikrobiyal tedavinin süresi hakkında karar verdiren en önemli gösterge nötrofil sayısıdır. Tedavinin 3. günü ateşi kontrol altına alınan hastada, enfeksiyon odağı ve etken saptanmamış, nötrofil sayısı birbirini izleyen iki gün $500/\text{mm}^3$  n üzerinde seyrediyor ise tedavi 48 saat sonra sonlandırılabilir. Hasta ateşsiz olmasına karşın nötropenisi devam ediyorsa tedavi süresi tanımlanamamıştır. Bazı uzmanlar n tropeni düzelene kadar tedavinin devam etmesini isterler (28).

2.2.8. Doğal immün yanıtın  nemi

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda kanserli hastalarda enfeksiyon gelişme riskini arttıran yeni faktörler de tanımlanmıştır. Doğal immünitenin önemli bir komponenti olan ve mannoz bağlayan lektin (MBL) adı verilen proteinin, çok sayıda bakteri, fungus ve virüs hücresinin yüzeyindeki karbonhidrat yapılara bağlanıp kompleman sistemini aktive ederek veya opsonin gibi davranıp fagositozu arttırarak öldürme işlemine aracılık ettiği bildirilmiştir (29,30,31). Toplumda bu proteinin 1/3'e varan oranlarda yetersiz sentezinin söz konusu olabileceği ve tekrarlayan enfeksiyonu olan erişkinlerde serum düzeylerinin normal bireylere kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yapılan  alışmalarda, MBL düşüklüğü olan hastalarda febril n tropeni süresinin daha uzun olduğu (32), kemoterapi sonrasında daha erken dönemde ve daha fazla sayıda ciddi enfeksiyon geliştiği (33), K T (kemik iliği transplantasyonu) sonrasında ise daha sık invaziv bakteriyel, viral ve funga enfeksiyonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (34).

2.3.1.Mannoz Bağlayıcı Lektin

İlk kez 1975 yılında memelilerde mannoza spesifik lektin benzeri bir proteinin varlığından bahsedilmiştir (35). 1978 yılında ise Kawasaki ve arkadaşları tavşan karaciğerinin sitozolünde ilk defa bu proteini izole etmişlerdir (36). Ardından da Wind ve arkadaşları insan ve sıçan karaciğerinden bu proteini izole etmeyi başarmışlardır (37). Bu protein mannoza bağlanabilme özelliğinden dolayı “mannoz bağlayıcı lektin (MBL)” olarak isimlendirilmiştir (38). Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) kollektinler olarak adlandırılan bir protein ailesi üyesidir. Kollektinler, kollajene benzer bölge içeren lektin proteinleridir. Lektinler karbonhidrat tanıyan proteinler olarak bilinmektedir (39). Kollektinlerin en önemli özelliklerinden biri yabancı organizmaların üzerinde bulunan patojenle ilişkili moleküler yapıları (PAMP) tanıyabilme yetenekleridir. PAMP’lar farklı patojen türleri arasında son derece korunmuş yapılardır. Bunlar protein, lipid, nükleik asid ve karbonhidrat yapıda olabilirler. Kollektinler konakçı antijenlerini mikrobiyal patojenlerden PAMP’ları tanıyabilen “pattern recognition receptor (PRR)” aracılığıyla ayırt edebilirler. Bu reseptörler mikroorganizmalar üzerinde bulunan oligosakkarid yapılara ve lipid moleküllerine bağlanırlar. Kollektinler farklı şekerlere karşı farklı tercihler gösterirler (40,41).

Bir akut faz proteini olan MBL primer olarak karaciğerde üretilmekle birlikte (42), deneysel veriler non-hepatik MBL sentezi görüşünü desteklemektedir (43). Eğer MBL sadece karaciğerde sentezlenseydi, ileri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda MBL seviyesinin düşmesi beklenirdi. Bu konuda yapılan bir çalışmada sirozlu hastalarda serum MBL düzeyinin anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir (44). MBL karaciğerden başka, orta kulakta ve sinovyal sıvıda (45), monositlerde ve monositin dönüşen dentritik hücrelerde (43), böbrekte ve ince bağırsaklarda da üretilmektedir (39). İnce bağırsaklarda MBL’nin fazla miktarda bulunması sekretuar Ig A gibi humoral immün faktör olarak rol aldığını düşündürmektedir (46).

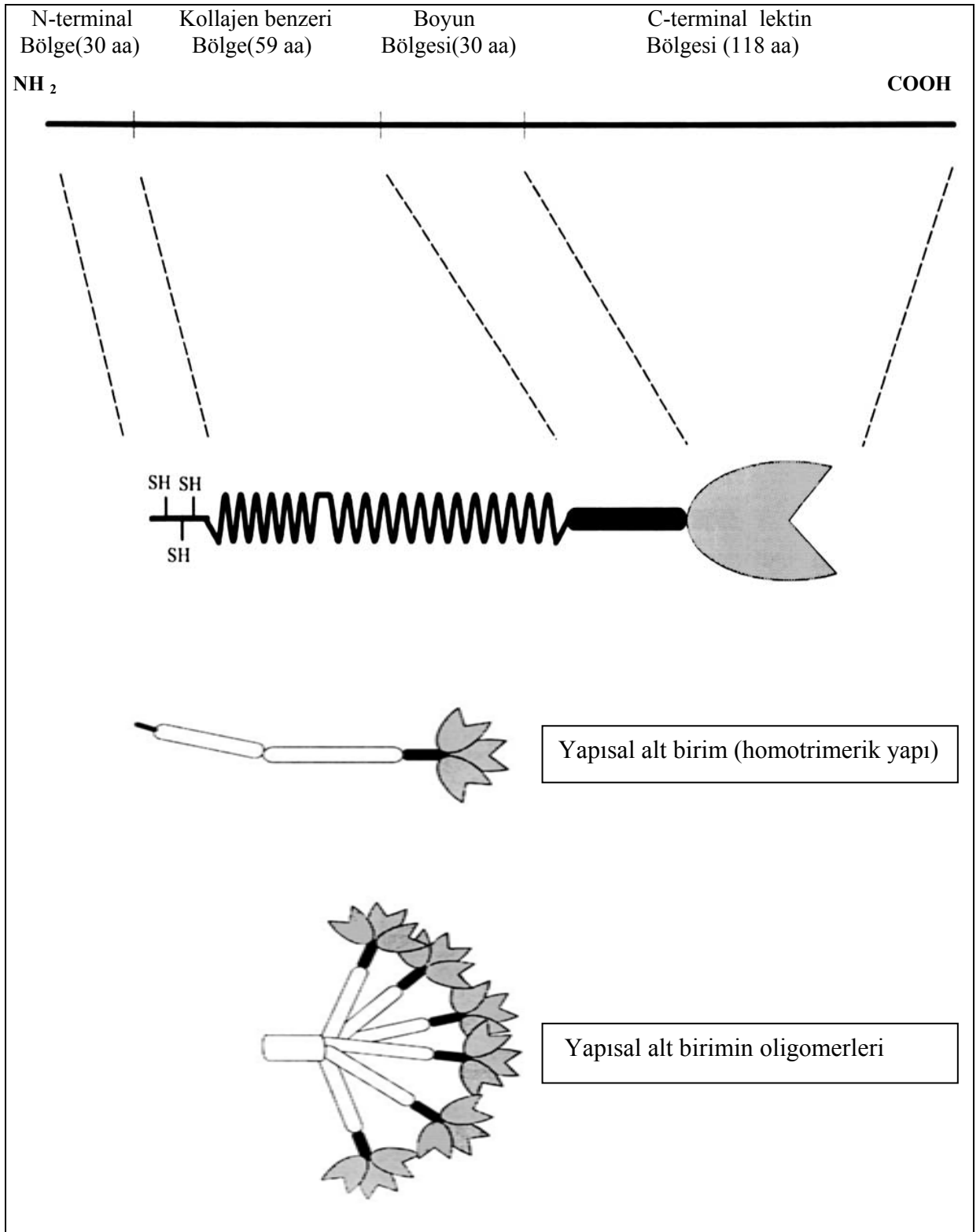
2.3.2. MBL'nin Yapısı

MBL, herbirinde C-terminal karbonhidrat tanımlayıcı bölgesi (Carbonhydrate-recognition domain, CRD) olan 3 adet 32 kDa kollajenaz zincirinin oluşturduğu 96 kDa sarmal bir moleküldür. Her polipeptid zinciri MBL-2 geninin değişik ekzonları tarafından kodlanan 4 ayrı bölge içermektedir:

- C-terminal kalsiyum bağımlı lektin bölgesi (karbonhidrat tanıyan bölge)
- Kısa, α -heliks yapıda hidrofobik boyun bölgesi
- Kollajen benzeri bölgesi
- Sisteinden zengin N-terminal bölgesi

Kollajen benzeri bölge 19 tane tekrarlayan Glisin-X-Y dizisinden oluşmaktadır (X ve Y herhangi bir amino asiti temsil etmektedir). Bu dizi kollajen yapıların üçlü heliks yapısını oluşturması için gereklidir. Kollajen benzeri bölge sekiz potansiyel hidroksilasyon ve dört potansiyel O-glikozilasyon alanı içermektedir. Üç polipeptid zincir birleşerek kollajen benzeri bölgesinde üçlü heliks yapısını oluşturmaktadır (47). Peptid zincirleri hepatositlerin endoplazmik retikulumundan salındıktan sonra N-terminallerinden disülfid bağları ile bağlanırlar. N-terminal bölge ve kollajen benzeri bölge oluşur. Ardından C-terminal bölge boyun bölgesi ile birlikte bu yapıya eklenir (48). Bu yapının stabilizasyonu boyun bölgesindeki hidrofobik etkileşimler ve N-terminal sisteinden zengin bölgedeki disülfid bağlar ile sağlanmaktadır (49). Şekil 2'de MBL'nin yapısı gösterilmiştir.

Şekil 2. MBL'nin yapısı (47)

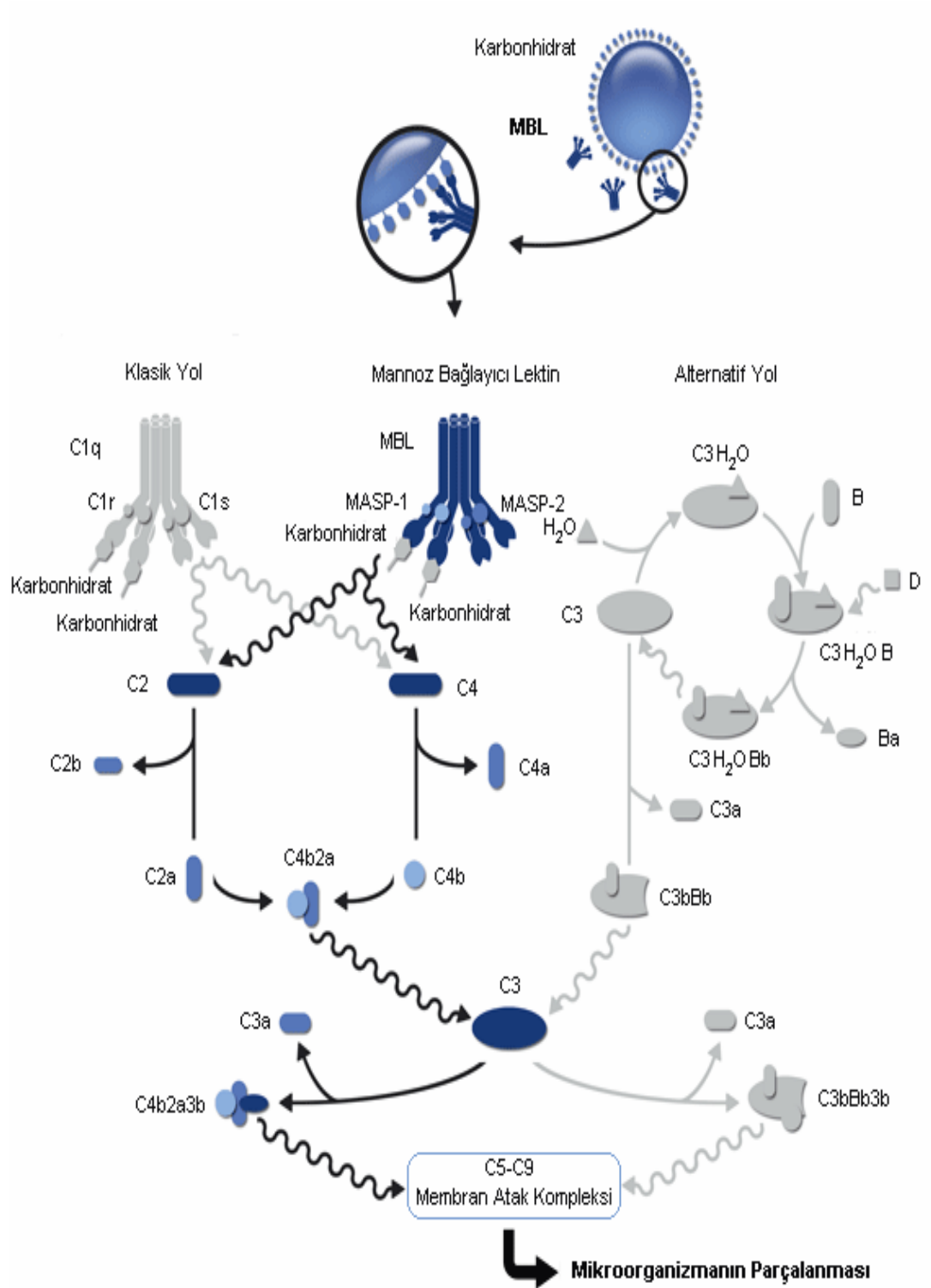


2.3.3.MBL Çalışma Mekanizması

Doğal immün yanıt, konağın enfeksiyona yatkınlığının tanımlanmasında da oldukça önemlidir (50). Doğal ve kazanılmış immün sistemin oluşturduğu savunmada önemli rol oynayan kompleman sistemi klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu ile bir dizi biyolojik reaksiyonlar sonucunda aktive olur ve mikroorganizmanın parçalanmasına yol açar (Şekil 3) (51).

Kompleman aktivasyonunun lektin yolu doğal immün yanıtın önemli komponentlerindendir (29). Karaciğerden sentezlenen C-tipi (kalsiyuma bağımlı) serum lektin proteini olan MBL (52), antikor aktivasyonundan bağımsız olarak patojen mikroorganizmalara yapışarak kompleman sistemi aktive eden immün sistemin ilk savunma hattıdır (7). Patojen mikroorganizmalarda görülen yüksek yoğunluklu mannoz ve N-asetilglukozamin şeker yapılarına yapışmasını takiben yapısal değişime giderek MASP1 ve MASP2 (MBL-associated serine proteases) aktivasyonu gerçekleşir. C4 ve C2'nin aktivasyonundan sorumlu olan MASP1 ve MASP2, klasik yolda oluşan enzim ile aynı yapıya sahip C3 konvertaz enzimini oluştururlar. Daha sonra klasik yol ile ortak şekilde ilerler ve membran atak kompleksi ve olay yine bakterinin lizisi ile sonuçlanır (53). MBL'nin komplemanı aktive etmesi Şekil 3'de gösterilmiştir.

Şekil 3. MBL'nin komplemanı aktive etmesi (53)



2.3.4. Plazma MBL Düzeyleri ve Düzeylere Etki Eden Faktörler

İnsanlarda dolaşımdaki MBL seviyesi yaklaşık 1000 kata kadar varyasyonlar gösterebilir. Düzeyi 0.1 ng/ml'den 10000 ng/ml'ye kadar değişebilmektedir (54).

MBL düzeyleri literatürde; <100 ng/ml: çok düşük değer, 100-999 ng/ml: düşük değer, ≥1000 ng/ml: normal değer olarak kabul edilmektedir (55).

Dolaşımdaki MBL seviyeleri üzerine en büyük etkiyi genetik özellikler oluşturur. Bununla birlikte genetik olmayan faktörler de önemlidir. MBL bir akut faz reaktandır. Enfeksiyon veya cerrahi travmadan sonra 1.5-3 kata kadar bir artış olabilmektedir (56). Büyüme hormonu MBL sentezini arttırırken, glukokortikoidler MBL sentezini azaltır (57).

2.3.5. Mannoza Bağlayıcı Lektinin Genetik Özellikleri

İnsanda iki tane MBL geni bulunmaktadır. MBL-1 bir psödogendir ve sadece MBL-2 geni proteini kodlayabilmektedir. MBL-2 geni 10. kromozomun uzun kolunda lokalizedir (10q11.1-q21) ve dört ekzondan oluşmaktadır. Bu dört ekzon arasında 600, 1350 ve 800 baz çifti boyutunda üç intron yer almaktadır. Her ekzon MBL proteininin farklı bir bölgesini kodlamaktadır (58).

2.3.6. MBL eksikliği

“MBL eksikliği” terimi ölçüm değerlerinin beklenenden az olması anlamına gelse de, esas olarak eksiklik, MBL'nin fonksiyonel bir analizde mayanın opsonizasyonu için gerekenden düşük konsantrasyonda olmasıdır. Bu seviye sağlıklı yetişkinlerin %5-10'unda bulunmuştur ve yaklaşık olarak <0,1 µg/L seviyesine tekabül eder. Son yıllarda eksiklik, genetik olarak düşük MBL seviyesiyle ilişkili haplotipe sahip olmak şeklinde tanımlanmaktadır. Birçok çalışmada, riskli MBL düzeylerinin farklı konsantrasyonlarda olduğu belirtilmiştir (57,59).

2.3.7.MBL'nin hücre savunmasındaki rolü

MBL, pek çok şekere etkin bir şekilde bağlanabilen ve oldukça iyi korunmuş bir antikor olarak görev yapar. Bağlandığı şekerlerin çoğu memeli hücrelerinde yüksek yoğunlukta bulunmadığından self yapıları genellikle tanımaz, sıklıkla mikrobiyal hücrelerin yüzeyleri ile iyi uyum gösterir. Bu hücrelerle bağlanması; fagositlerin MBL ile kaplanan bakterilere tutunması, bakterinin hücre içine alınması ve öldürülmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle MBL, direkt olarak bir opsonin olarak görev yapmaktadır (38,60).

MBL otolog apoptotik hücrelere bağlanarak hücrel artıkların temizlenmesini hızlandırmaktadır. Apoptotik hücrelerin yok edilme işlevi, molekülün bir ucunda bulunan fosfolipid bağlama bölgesi ve kuyruk ucundaki ayrı protein bağlama reseptörünün her ikisi aracılığı ile olabilir (9).

Onkojenik transformasyon sürecinde hücre yüzey yapılarında olan değişiklik MBL'nin kanser hücrelerine bağlanmasını sağlamaktadır. Onkojenik transformasyon sonucu tüm kanser tiplerinde anormal glikozilasyon meydana gelmekte ve bu durum metastazın indüklenmesinde anahtar rol oynamaktadır (61). Birbirinden bağımsız birçok çalışmada MBL'nin birtakım kanser hücre dizilerine bağlanabildiği gösterilmiştir (62). MBL'nin kanser hücrelerine bağlanması C4 ve C3 birikimini sağlamakta fakat ilginç olarak kompleman aracılı hücre lizisini tetiklememektedir (63). Bir çalışmada MBL polimorfizmine bağlı düşük MBL düzeyi olan çocuklarda ALL (akut lenfoblastik lösemi) gelişim riskinin artmış olduğu görülmüştür (64).

Sonuç olarak MBL'nin doğal immün sistemin önemli bir parçası olduğu ve etkilerini 4 ana fonksiyon üzerinden gerçekleştirdiği söylenebilir;

- Kompleman sisteminin aktivasyonu (lektin yolu)
- Opsonofagositozun arttırılması (komplemandan bağımsız olarak)
- Apoptozisin arttırılması
- İnflamasyonun düzenlenmesi

2.3.8. MBL ve Mikroorganizmalara Bağlanma

Bakteriler: MBL tarafından opsonize edilen bakteri spektrumu oldukça geniştir, hem gram negatif hem de gram pozitif bakterileri içermektedir. MBL hücre yüzeyinde bulunan lipopolisakkarid ve lipoteikoik asid gibi yapılara bağlanmaktadır (65).

Virüsler: MBL, HIV-1 ve HIV-2 virüslerinin gp 120 zarf proteinlerine bağlanmaktadır. MBL etkili bir şekilde virüsü opsonize edebilmekte ve T-lenfositlerinin içine girmesini önleyebilmektedir. MBL'nin İnfluenza A'ya karşı da aktivitesi mevcuttur. İnfluenza A ile enfekte hücreleri lizisini arttırmakta ve virüsün enfektivitesini sınırlamaktadır (65).

Mantarlar: MBL, fungal hücre duvarının en temel elemanı olan mannanı tanıyarak candida albicans, aspergillus fumigatus ve cryptococcus neoformans gibi çeşitli mantarlara bağlanabilmektedir. İmmünokompromize hastalarda fungal enfeksiyonu konvansiyonel antifungal ilaçlarla tedavi etmek zor olduğu için bu durum klinikte özel bir ilgiye sahiptir. Yapılan iki çalışmada da gruplar küçük olmasına rağmen birinde kronik nekrotizan pulmoner aspergillus enfeksiyonunun MBL2 gen polimorfizmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (65).

Parazitler: MBL aynı zamanda acanthamoeba, microsporidia ve crptosporidia gibi patojenlere de bağlanabilmektedir fakat bu organizmalarla enfeksiyona karşı risk ve MBL eksikliğine ilişkin herhangi bir veri yoktur (65).

2.3.9. MBL replasmanı

Son zamanlardaki çalışmalarda, yüksek doz kemoterapi alan ve KİT yapılan hastalarda MBL eksikliği de varsa, sistemik ve dissemine enfeksiyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu yüzden kemoterapiye bağlı kısa immünsupresyon periyodlarında veya sepsis/SIRS olan hastalarda beraberinde MBL eksikliği de varsa, MBL replasman tedavisi önerilmiştir (33,66). Konvansiyonel tedavinin yetersiz kaldığı MBL yetmezlikli kişilerde MBL replasmanının enfeksiyon yükünü hafifleteceği beklenmektedir (65).

Saflaştırılmış donör plazmaları ile yapılan çalışmalarda MBL eksikliği olan bireylerde kullanılmasının faydalı olduğu görülmüş (67), bazı kronik hastalıkların tedavisinde uzun süreli kullanılması gerektiği bildirilmiştir (66).

Klostergaard ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, AML’li hastalarda MBL replasmanının sepsis riskini azaltmadığını göstermişlerdir (68). Frakking ve arkadaşları ise MBL replasmanının hl fagositik aktivitesi olan hastalarda faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (69).

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Vaka seçimi

Ağustos 2009-Ağustos 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji kliniğinde kemoterapi alan ve febril nötropeni atağı gelişen, herhangi bir metabolik hastalığı ve solid organ tümörü bulunmayan, 15-75 yaş aralığında 70 akut lösemili hasta çalışmaya alındı. Hastaların 40'ı AML (% 57,1), 30'u ALL (% 42,9) tanılıydı ve 23'ü kadın, 47'si erkekti.

Takip edilen tüm hastalardan kemoterapi öncesinde 5 ml kan alınarak uygun şartlarda saklandı. Bu hastalardan kemoterapi sonrasında febril nötropeni gelişen 70'i çalışmaya dahil edildi. Febril nötropeni, Türk Febril Nötropeni Derneğinin kılavuzuna göre tanımlandı. Bu kılavuza göre febril nötropeni; kemoterapiye bağlı olarak mutlak nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında olan veya 500 ila 1000/mm³ arasında olup da 24-48 saat içerisinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen hastalarda kan ürünleri veya sitotoksik tedavi gibi bir dış nedenin yokluğunda vücut ısısının oral veya aksiller tek ölçümde $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ olması veya bir saatten fazla 38-38.2°C arasında olması şeklinde tanımlanmaktadır.

70 hastanın kemoterapi öncesi ve febril nötropeni dönemindeki MBL düzeyleri tesbit edildi. Hastaların febril nötropeniye girdiği gün ile, nötropeniden çıktıktan 48 saat sonrasına kadarki zaman aralığı febril nötropeni periyodu olarak tariflendi. Bu tarife göre tüm hastaların febril nötropeni süreleri hesaplandı.

Her hastanın yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalığı, CRP ve ferritin düzeyi ve MASCC skoru belirlenerek kaydedildi.

Hastaların MBL düzeyleriyle karşılaştırma yapmak için bilinen hiçbir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı 30 kan bağışçısının serumları kullanıldı. Çalışma prospektif olarak yapıldı. Çalışma yapılmadan önce üniversitemiz etik kurulundan onay alındı. Hastaların tümüne bilgi verilerek onayları alındı.

3.2. Numunelerin alınışı ve hazırlanışı

70 hastanın kemoterapi öncesi ve febril nötropeni döneminde 5 ml kanı alınarak BD Vacutainer firmasına ait biyokimya tüplerine kondu. 1000 rpm/dk hızla 20 dakika sanrifüj edildi. Serum kısımları alınıp eppendorf tüplerine aktarıldı. Çalışma yapılincaya kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. MBL düzeyleri belirleneceği zaman serumlar +4 °C buz dolabında 12 saat bekletilerek çözülmesi sağlandı. Daha sonra serumlar oda ısısında bekletilerek ELİSA ile MBL düzeyleri belirlendi.

Tüm hastaların günlük fizik muayeneleri yapıldı. Her hastanın kan kültürü (30 dakika ara ile farklı venlerden en az iki adet, tek kullanımlık plastik enjektörlere 10 ml olarak), idrar kültürü ve enfeksiyon odağı olabileceği düşünülen diğer bölge (boğaz, balgam, yara yeri, gaita, kateter vb.) kültürleri alındı. Hastaların klinik durumuna göre ateşin devam etmesi veya tekrarlaması halinde gerekli kültürler yeniden gönderildi. Tüm hastaların rutin olarak günlük tam kan sayımı, periferik kan yayması yapıldı. Tüm hastaların febril nötropeni döneminde en az birkez CRP, ferritin düzeylerine bakıldı. Ayrıca tüm hastaların MASCC skorları da hesaplanarak, MBL düzeyleri ile aralarında ilişki olup olmadığı incelendi.

3.3. Metod

Bireylerin serum MBL düzeyleri, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuarında MBL mikro ELISA kiti (Kit E1480Hu) (USCN Life Science Inc., Wuhan, P.R. China) kullanılarak saptandı. Bunun için serum örnekleri ve kit solüsyonları oda ısısına getirildi. Dilüe edilmiş standart ve serumların konulması için 7 kuyucuk hazırlandı. Kuyucuklara, standart ve 1/100 oranında seyreltilmiş serumlardan 100'er µl aktararak 37°C'de 2 saat enkübe edildi. Daha sonra kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve her kuyucuğa Biotin ile işaretlenmiş MBL antikorlarından 100 µl eklendi. Üzeri kapatılarak 37°C'de 1 saat enkübe edildi. Daha sonra kuyucuktaki solüsyon aspire edildi ve 350 µl yıkama solüsyonu ile yıkanarak 2 dakika beklendi. Kuyucuklarda kalan sıvının tamamı emici kağıtlarla alındı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. Son yıkamadan sonra kuyucuklarda kalan lekeler aspire edilerek temizlendi. Sonra plaka ters çevrilerek emici kağıtlarla kurutuldu. Kurutma işleminden sonra kuyucuklara 100 µl streptavidin ile konjuge edilmiş horseradish peroksidaz (HRP) solüsyonu eklenerek üzeri

kapatıldı ve 30 dakika 37 °C’de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra yukarıda anlatılan aspirasyon ve yıkama işlemleri 5 kez daha tekrarlandı. Daha sonra kuyucuklara 90 µl tetrametilbenzidin (TMB) substrat solüsyonu eklendi ve karanlık bir ortamda 37 °C’de 20 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra Daha sonra her kuyucuğa 50 µl durdurucu solüsyon eklendi ve enzimatik reaksiyonun durdurulmasının ardından ilk yarım saat içerisinde kuyucukların optik dansiteleri (absorbansları) ELISA okuyucusunda 450 nm’de değerlendirildi. Örneklerdeki MBL düzeyleri, standartlara ait absorbans değerleriyle çizilen kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı.

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

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

İdrar kültürleri için steril koşullarda alınan orta akım idrar örnekleri % 5 kanlı agar ve Eosin Metilen Blue (EMB) agara kantitatif yöntemle ekildi. Diğer klinik örnekler (Balgam, yara ve boğaz sürüntü örnekleri) %5 kanlı agar, çukulatamsı agar, EMB agar, Saboraud agar besiyerlerine ekildi. Besiyerleri 37°C’de 18-24 saat inkübasyonu takiben değerlendirilip üreme saptanan kültür plakları işleme alındı. Üreme olan plaklar önce koloni morfolojisi ve gram boyanma özelliklerine göre değerlendirildi. Aerob gram pozitif koklar hemoliz türü, katalaz deneyi, koagülaz deneyi, optokine duyarlılık, basitrasine duyarlılık, PYR testi, safra eskülünde üreme özelliklerine göre tanımlandı. Aerob gram negatif çomaklar oksidaz, indol deneyi, hareket deneyi ve TSI (Triple Sugar Iron) besiyerinde glukoz ve laktoza etki, H₂S yapımı ve gaz oluşumu yönünden incelenerek tanımlandı. Mantar tanımlanması ve gerektiği durumlarda bakteri tanımlanmasında klasik yöntemlere ek olarak Vitek2 (bioMerieux) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi de kullanıldı.

Tüm veriler elde edildikten sonra, hastalar MBL düzeylerine göre (<100, 100-999, ≥ 1000 ng/ml) 3 gruba ayrıldı. MBL düzeyleri ile yaş, cinsiyet, CRP ve ferritin düzeyi, febril nütropeni süresi, MASCC skoru ve kültürlerde üreyen mikroorganizmalar arasındaki ilişki incelendi.

3.4. İstatiksel Analiz

1-MBL, CRP, ferritin düzeyleri, FN süreleri ve MASCC skorlarına ait tanımlayıcı veriler belirlendi.

2-Cinsiyete ve MBL 2 düzeylerine göre parametrelerin tanımlayıcı verileri belirlendi.

3-ANOVA testi ile cinsiyete ve MBL 2 düzeylerine göre parametreler karşılaştırıldı.

4-MBL 2 düzeyleri ile FN süreleri arasında çoklu karşılaştırma (LSD) testi yapıldı.

5-Sağlıklı kişilerin MBL düzeyleri, yaş ve cinsiyetlerine ait tanımlayıcı verileri belirlendi.

6-Çalışma ve kontrol grubunun yaş ve MBL değerleri T testi ile karşılaştırıldı.

7-MBL 2 düzeyleri ile kültürde üreyen mikroorganizmalar arasındaki ilişki Ki kare testi ile değerlendirildi.

Tüm analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistiksel analiz programı (SPSS for Windows XP, version 18, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza yaş aralığı 15-75 olan 70 hastanın, 70 febril nötroopenik atağına ait veriler dahil edildi. Hastaların 40'ı (% 57,1) akut myeloblastik lösemili (AML), 30'u (% 42,9) akut lenfoblastik lösemili (ALL) idi. Akut lösemili hastaların morfolojik sınıflaması tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Akut lösemili hastaların morfolojik sınıflaması

Tanı	Hasta sayısı (n=70)	%
Akut Lenfoblastik Lösemi	30	42.86
Akut Myeloblastik Lösemi	40	57.14
Toplam	70	100

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 39.26 ± 17.9 yıl (15-75) olarak tespit edildi. Hastaların 47'si (% 67,1) erkek ve 23'ü (% 32,9) kadınlardan oluşmaktaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması 41.1 ± 17.6 yıl (17-75), kadın hastaların yaş ortalaması 35.4 ± 18.3 yıl (15-71)'di.

Kontrol grubu olarak alınan sağlıklı 30 kişinin 11'i erkek (% 36,7), 19'u kadınlardan (% 63,3) oluşmaktaydı. Yaş ortalamaları $35,8 \pm 14,75$ (18-61) yıl idi. Sağlıklı kişilerin MBL ortalmaları 1553.40 ± 2108.14 (30-6000) ng/ml arasındaydı. Sağlıklı kişilerin MBL değerleri, 6 kişide (% 20) çok düşük, 12 kişide (% 40) düşük, 12 kişide ise (% 40) normal düzeylerde idi. Kontrol grubunun tanımlayıcı verileri tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Kontrol grubunun tanımlayıcı verileri

	Kişi sayısı	En düşük	En yüksek	Ortalama	St.sapma
MBL	30	30	6000	1553.40	2108.14
Yaş	30	18	61	35.80	14.75

Hasta ve kontrol grubunun MBL düzeyleri karşılaştırıldığında, hastaların MBL düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu($p>0,05$). Karşılaştırma sonuçları tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve MBL değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Çalışma grubu	Parametre	Kontrol Grubu	P değeri
	Ortalama $\pm$ St.Sapma		Ortalama $\pm$ St.Sapma	
Yaş	39,26 $\pm$ 17,90	Yaş	35,80 $\pm$ 14,75	0,355
MBL 1	2032,14 $\pm$ 2477,70	MBL	1553,40 $\pm$ 2108,14	0,385
MBL 2	2231,93 $\pm$ 2506,51			0,197

MBL 1: Hastaların kemoterapi öncesi ölçülen MBL düzeyleri.

MBL 2: Febril nötropeni döneminde ölçülen MBL düzeyleri.

MBL 1 ve 2’nin en düşük ve en yüksek düzeyleri sırası ile 0 ve 6000 ng/ml idi. MBL 2 düzeyleri, MBL 1 düzeylerinden fazlaydı. Ortalama MBL değerleri sırasıyla 2032.14 $\pm$ 2477.70 ng/ml ve 2231.93 $\pm$ 2506.51 ng/ml idi. Hastalarda görülen febril nötropeni süreleri 6 ile 40 gün arasındaydı ve ortalama febril nötropeni süresi 11.6 $\pm$ 5.9 gün olarak bulundu. CRP ve ferritinin ortalamaları 11.23 $\pm$ 6.4 mg/L ve 1041.27 $\pm$ 571.72 ng/ml iken, en düşük ve en yüksek değerleri sırasıyla 1-21.8 mg/L ve 70-2300 ng/ml olarak bulundu. Hastaların ortalama MASCC skoru 21.2 $\pm$ 2 (14-24) idi. Cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması tablo 7’de gösterilmiştir.

Cinsiyete göre yaş, MBL 1 ve MBL 2 düzeyleri, CRP düzeyleri, FN süreleri, ferritin düzeyleri ve MASCC skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Cinsiyete göre parametrelerin ortalamaları Tablo 7’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 7. Cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Cinsiyet	Hasta Sayısı	Ortalama $\pm$ St.Sapma	P değeri
YAŞ (Yıl)	Bayan	23	35,43 $\pm$ 18,29	0,214
	Erkek	47	41,13 $\pm$ 17,61	
	Toplam	70	39,26 $\pm$ 17,90	
MBL 1 (ng/ml)	Bayan	23	2072,30 $\pm$ 2707,85	0,517
	Erkek	47	2012,49 $\pm$ 2387,57	
	Toplam	70	2032,14 $\pm$ 2477,70	
MBL 2 (ng/ml)	Bayan	23	2143,52 $\pm$ 2143,52	0,442
	Erkek	47	2275,19 $\pm$ 2275,19	
	Toplam	70	2231,93 $\pm$ 2506,51	
FN Süresi (gün)	Bayan	23	10,17 $\pm$ 4,12	0,193
	Erkek	47	12,30 $\pm$ 6,60	
	Toplam	70	11,60 $\pm$ 5,96	
CRP (mg/l)	Bayan	23	11,23 $\pm$ 7,52	0,935
	Erkek	47	11,22 $\pm$ 5,91	
	Toplam	70	11,23 $\pm$ 6,43	
Ferritin (ng/ml)	Bayan	23	914,91 $\pm$ 435,52	0,296
	Erkek	47	1103,11 $\pm$ 622,65	
	Toplam	70	1041,27 $\pm$ 571,72	
MASCC skoru	Bayan	23	21,26 $\pm$ 2,03	0,253
	Erkek	47	20,62 $\pm$ 2,25	
	Toplam	70	20,83 $\pm$ 2,19	

MBL 1:Kemoterapi öncesi MBL düzeyleri, MBL 2:Febril nötrojeni dönemindeki MBL düzeyleri,

CRP: C-Reaktif Protein

Hastaların MBL düzeylerine göre gruplandırıldığında, MBL düzeyi 13 hastada (% 18,6) çok düşük (<100 ng/ml), 25 hastada (% 35,7) düşük (100-999 ng/ml arasında), 32 hastada (% 45,7) normal (≥ 1000 ng/ml) olarak bulundu. Ortalama febril nötropeni süresi çok düşük olan grupta $15,08 \pm 9,96$ gün, düşük olan grupta $11,42 \pm 5,07$ gün, normal olan grupta ise $10,38 \pm 3,75$ gün olarak bulundu. MBL düzeyleri ile febril nötropeni süresi arasında istatistiksel olarak yakın anlamlılıkta ($p=0,052$) ilişki bulundu. MBL düzeyleri ile febril nötropeni süresinin karşılaştırılması tablo 8’de gösterilmiştir.

MBL düzeyi azaldıkça, ortalama FN sürelerinin uzadığı görüldü. MBL değeri <100 ng/ml olan kişilerin FN süresi, MBL değeri >1000 ng/ml olan kişilerin FN süresinden istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,016$). Kemoterapi sonrası MBL düzeyleri ile Febril Nötropeni sürelerinin karşılaştırılması tablo 9 ve şekil 4’de gösterilmiştir.

Ortalama ferritin ve MASCC skor değerleri birbirine yakındı. MBL 2 düzeylerine göre yaş, CRP, ferritin, MASCC skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). MBL düzeyleri ile bu parametrelerin karşılaştırılması tablo 8’de gösterilmiştir.

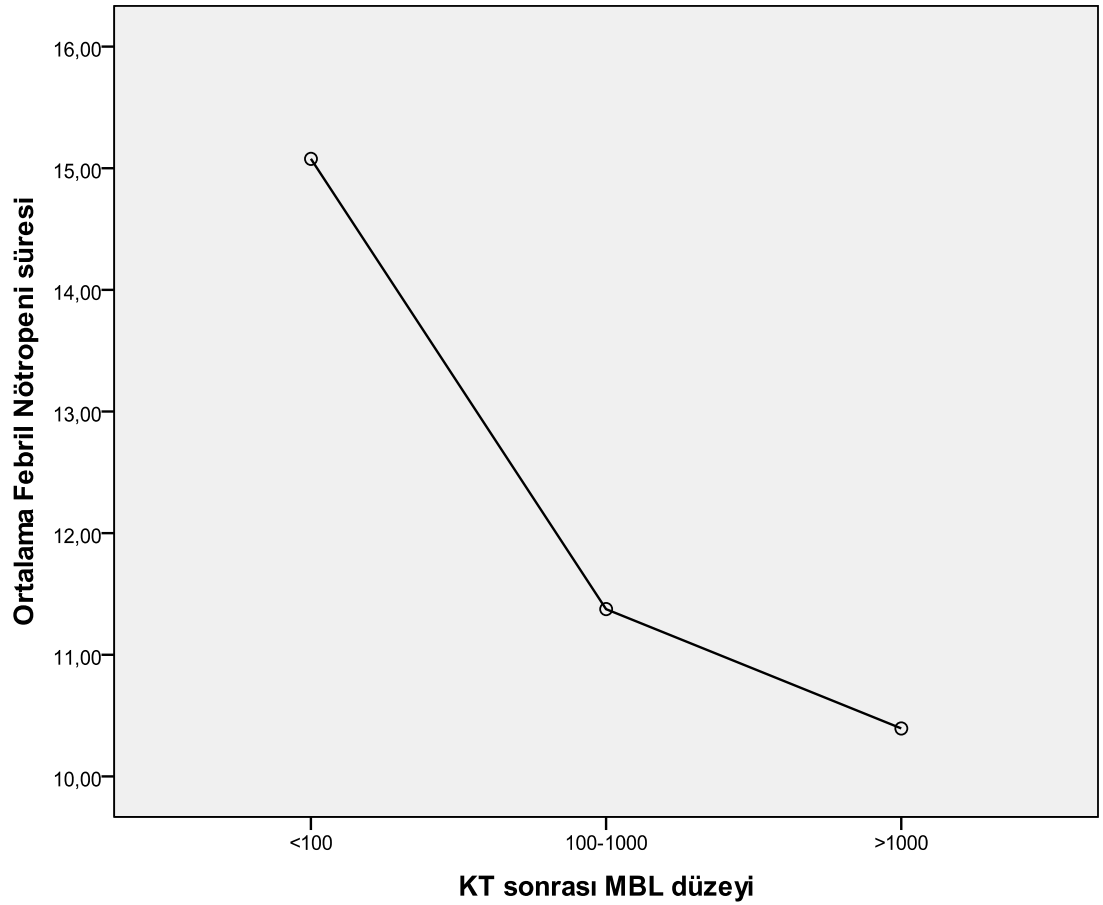
Tablo 8. Febril Nötropeni döneminde bakılan MBL düzeylerine göre yaş, CRP düzeyi, FN süresi, ferritin düzeyi ve MASCC skorunun karşılaştırılması

Parametre	Alt Grup (ng/ml)	Hasta sayısı	Ortalama $\pm$ St. Sapma	P değeri
Yaş (yıl)	<100	13	35,77 $\pm$ 18,76	0,226
	100-1000	25	44,20 $\pm$ 19,28	
	≥ 1000	32	36,81 $\pm$ 16,08	
	Toplam	70	39,26 $\pm$ 17,90	
CRP (mg/L)	<100	13	13,28 $\pm$ 6,81	0,375
	100-1000	25	11,42 $\pm$ 5,75	
	≥ 1000	32	10,25 $\pm$ 6,75	
	Toplam	70	11,23 $\pm$ 6,43	
FN Süresi (gün)	<100	13	15,08 $\pm$ 9,96	0,052
	100-1000	25	11,36 $\pm$ 5,07	
	≥ 1000	32	10,38 $\pm$ 3,75	
	Toplam	70	11,60 $\pm$ 5,96	
Ferritin (ng/ml)	<100	13	980,46 $\pm$ 604,62	0,241
	100-1000	25	1199,64 $\pm$ 567,00	
	≥ 1000	32	942,25 $\pm$ 552,47	
	Toplam	70	1041,27 $\pm$ 571,72	
MASCC Skoru	<100	13	20,00 $\pm$ 3,21	0,236
	100-1000	25	20,84 $\pm$ 1,95	
	≥ 1000	32	21,16 $\pm$ 1,82	
	Toplam	70	20,83 $\pm$ 2,19	

Tablo 9. Kemoterapi sonrası MBL düzeyleri ile Febril Nötropeni sürelerinin karşılaştırılması

Bağımlı değişken	(I)MBL ng/ml	(J)MBL ng/ml	Ortalama Fark (gün) (I-J)	Standart Hata	P değeri
FN süresi	<100	100-1000	3,702	1,992	0,068
		>1000	4,683	1,894	0,016
	100-1000	<100	-3,702	1,992	0,068
		>1000	0,981	1,552	0,529
	>1000	<100	-4,683	1,894	0,016
		100-1000	-0,981	1,552	0,529

Şekil 4. Kemoterapi sonrası MBL düzeylerine göre Febril Nötropeni süreleri



Kemoterapi sonrası febril nötropeni gelişen ve kültürleri gönderilen 70 hastanın 41'inin (% 58) kültürlerinde üreme oldu, 29 hastanın (% 42) hiçbir kültüründe üreme olmadı. 1 hastanın hem idrar hemde kan kültüründe üreme olurken, 3 hastanın kan kültürlerinde 2 mikroorganizma üredi, 38 hastanın kültürlerinde tek mikroorganizma üredi. Toplam 44 üremenin 23'ü (% 52,3) kan kültüründe, 9'u (% 20,4) balgam kültüründe, 8'i (% 18,2) idrar kültüründe, 3'ü (% 6,8) boğaz kültüründe, 1'i de (% 2,3) yara kültüründe oldu. Etkenlerin 23'ü (% 52,3) gram pozitif bakteri, 18'i (% 40,9) gram negatif bakteri, 3'ü (% 6,8) ise mantardı. Gram pozitif bakterilerden enterokok 6 kez, MSKNS (Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok) ve MSSA (Metisiline Sensitif *Staphylococcus aureus*) 6 kez, MRKNS (Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok) 6 kez ve streptokoklar 5 kez etken olarak görülürken, gram negatiflerden enterobakterler 8 kez, *Escherichia coli* 5 kez, *Klebsiella pneumonia* 4 kez, *Pseudomonas aeruginosa* 1 kez etken olarak karşımıza çıktı. Mantarlardan ise kandida türleri 3 kez görüldü. Kültürlerde üreyen mikroorganizmalar ve sayıları tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Kültürlere göre mikroorganizmalar ve sayıları

Etken	Idrar kültürü	Hemokültür	Boğaz kültürü	Balgam kültürü	Yara kültürü	Toplam üreme
Enterokok	4	2				6
MSKNS, MSSA	1	4		1		6
MRKNS		6				6
Streptokoklar(AGBHS, Non-hemolitik streptokok, <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Streptococcus pneumonia</i>)	1	1	1	2		5
Enterobakterler		3	1	4		8
<i>Escherichia coli</i>	2	2		1		5
<i>Klebsiella pneumonia</i>		2	1	1		4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					1	1
Kandida türleri <i>Candida guilliermondii</i> , <i>Candida tropicalis</i>)		3				3
Toplam üreme	8 (%18,2)	23 (%52,3)	3 (%6,8)	9 (%20,4)	1 (%2,3)	44

MRKNS:Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok, MSKNS:Metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok, MSSA: Metisiline Sensitif *Staphylococcus aureus*, AGBHS: A grubu b-hemolitik streptokok,

MBL düzeyleri <100 ng/ml olan 13 hastada 11 gram pozitif, 3 gram negatif bakteri, MBL düzeyleri 100-1000 ng/ml arasında olan 25 hastada 5 gram pozitif, 7 gram negatif bakteri, MBL düzeyleri >1000 ng/ml olan 32 hastada 7 gram pozitif, 8 gram negatif bakteri ve 3 mantar üredi. MBL değerinin <100 ng/ml olduğu grupta belirgin derecede gram pozitif bakteriler daha fazla etken olarak karşımıza çıktı. Diğer gruplarda gram negatif daha fazla görülmekle beraber sayıca ciddi bir üstünlük yoktu. Mantarların tümü, MBL değerinin >1000 ng/ml olduğu hastalarda etken olarak karşımıza çıktı. MBL düzeyleri ile kültürde üreyen gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,57). MBL 2 düzeyleri ile kültürlerde üreyen mikroorganizmaların karşılaştırılması tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. MBL 2 düzeyleri ile kültürlerde üreyen mikroorganizmaların karşılaştırılması

MBL 2 düzeyleri (ng/ml)	Gruptaki hasta sayısı	Gram (+)	Gram (-)	Mantar	Toplam üreme ve gruptaki üreme %'si	Üreme (+) olanlara göre %	P değeri
< 100	13	11	3		14 (%100)	% 31,8	0,57
100-1000	25	5	7		12 (%48)	% 27,3	
>1000	32	7	8	3	18 (%56,2)	% 40,9	
Toplam	70	23	18	3	% 100		

5. TARTIŞMA

Özellikle son yıllarda yoğun kemoterapilerin kullanılması ciddi febril nötropenik atakların oluşmasına zemin hazırlar. Febril nötropeni atağı, kanserin tipi, nötropenin derecesi ve nötropenik atağın süresi ile yakından ilişkilidir. Derin ve uzun süren nötropeni dönemlerinin çoğunda ateş yükselmekte ve % 50-60 oranında ateş eşlik etmektedir. Doğal immun sistemde temel rolü olan MBL, mikroorganizmaların yüzeyindeki karbonhidratlara bağlanıp bakteri klirensini opsonizasyon ve direkt lizis yoluyla artıran bir lektin proteindir (70,71). Bir çok çalışmada MBL yetmezliğinde infeksiyon riskinin arttığı gösterilmektedir (29-31).

Serum MBL düzeyi 1000 kat kadar farklılık gösterebilir (75). Toplumda bu proteinin 1/3'e varan oranlarda yetersiz sentezinin söz konusu olabileceği ve tekrarlayan enfeksiyonu olan erişkinlerde serum düzeylerinin normal bireylere kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (32). Büyük çoğunluğu genetik durumla ilişkili olan düşük MBL konsantrasyonları, yetersiz kompleman aktivasyonu ile birlikte (74,75).

Schlapbach ve arkadaşlarının (55) çeşitli malignitelere sahip 94 çocuk hastada yaptığı retrospektif çalışmada hastaların MBL düzeyleri 10 kişide (% 11) çok düşük (<100 ng/ml) düzeylerde, 25 kişide (% 26) düşük (100-999 ng/ml) düzeylerde ve 59 kişide (% 63) normal (≥ 1000 ng/ml) düzeylerde saptanmış olup, median MBL düzeyi 2564 ng/ml olarak bulunmuştur.

Frakking ve arkadaşlarının (69) hematolojik ve solid tümörlü 110 çocuk hastada yaptığı prospektif çalışmada MBL'nin 1000 ng/ml altında olması düşüklük olarak ifade edilmiş, MBL düzeyi 38 hastada (% 35) düşük, 72 hastada (% 65) normal olarak bulunmuştur. Grupların MBL ortalamaları sırasıyla 3326 ng/ml (1980–4900), 710 ng/ml (370–1870), ve 80 ng/ml (40–210) olarak bulunmuştur. Çalışmada MBL düzeylerinin febril nötropeni süresince akut faz yanıtına bağlı olarak arttığı görülmüştür.

Kilpatrick ve arkadaşlarının (76) hematolojik maligniteli 128 erişkin hastada yaptığı prospektif çalışmada MBL düzeyleri 15 kişide ≤ 100 ng/ml (% 11,7), 17 kişide 100-750 ng/ml (% 13,3), 32 kişide 750-2840 ng/ml (% 25), 64 kişide ≥ 2850 ng/ml (% 50) olarak bulunmuştur. Median MBL değeri 3300 ng/ml olarak hesaplanmıştır.

Bergmann ve arkadaşlarının (77) AML’li 80 erişkin hastada yaptığı prospektif çalışmada, MBL’nin 1000 ng/ml’nin altında olması düşüklük olarak kabul edilmiş ve MBL düzeyi 16 hastada <1000 ng/ml (% 20), 64 hastada $\geq$ 1000 ng/ml (% 80) bulunmuştur. Hastaların median MBL değeri 3701 ng/ml (1369-6558) olarak hesaplanmıştır.

Vekemans ve arkadaşlarının (33) hematolojik maligniteli erişkin 255 hastada yaptığı prospektif çalışmada, kemoterapi öncesinde ve febril nötropeni geliştiği gün MBL düzeyleri ölçülmüştür. MBL düzeylerinin ortalaması 51 hastada 3731 ng/ml, 46 hastada 2508 ng/ml, 13 hastada 1131 ng/ml, 35 hastada 743, 11 hastada 317 ng/ml olarak bulunmuştur. MBL’nin <500 ng/ml olması eksiklik olarak tanımlanmış ve hastaların 62’sinde (% 24) MBL eksikliği tesbit edilmiştir.

Klostergaard ve arkadaşlarının (68) AML’li 190 erişkin hasta ile yaptığı prospektif çalışmada, hastalar yüksek, orta ve düşük MBL 2 fonksiyonlu genotipe göre 3 gruba ayrılmıştır. MBL 2 genotipleri, 100 hastada (% 53) yüksek, 61 hastada (% 32) orta, 29 hastada (% 15) düşük fonksiyon oluşturan tiplerde bulunmuştur. MBL 2 genotipinin dağılımı açısından hasta ve sağlıklılar arasında fark bulunmamıştır.

Lausen ve arkadaşlarının (78) ALL’li 136 çocuk hastada yaptığı retrospektif çalışmada hastaların 62’sinin (% 46) yüksek, 44’ünün (% 32) orta, 30’unun (% 22) düşük MBL düzeyine yol açan genotipe sahip olduğu bulunmuştur.

Dahl ve arkadaşları (74) yaptıkları çalışmada MBL genotiplerini incelemişler ve halkın % 58’inin normal, % 37’sinin orta, % 5’inin ise düşük MBL düzeyleri oluşturan genotiplere sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim, 70 lösemili erişkin hastada yaptığımız prospektif çalışmada hastaların MBL düzeyleri 13 kişide (% 18,6) çok düşük düzeylerde (<100 ng/ml), 25 kişide (% 35,7) düşük düzeylerde (100-999 ng/ml) ve 32 kişide (% 45,7) normal düzeylerde ($\geq$ 1000 ng/ml) saptanmış olup, ortalama MBL düzeyi 2231,93 ng/ml (0-6000) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, diğer çalışmalara göre daha düşük MBL düzeyine sahip hasta sayısı fazlaydı ve ortalama MBL düzeyleri daha düşüktü. Hasta gruplarının ve kemoterapi rejimlerinin birbirinden farklı olması ve MBL düzeylerinin

büyük oranda genetik olarak belirlenmesi çalışmamızda MBL düzeyi düşük hastaların fazla olmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca kullandığımız kitin MBL düzeyini en fazla 6000 ng/ml'ye kadar ölçebilmesi, MBL ortalamalarımızın diğer çalışmalara göre düşük bulunmasında etkili olmuştur.

Yapılan çalışmalarda MBL düzeyleri ile febril nötropeni süresi, sıklığı veya ateş süresi arasındaki ilişki araştırılmış, birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Neth ve arkadaşlarının (32) yaptığı çalışmada çoğunluğu ALL nedeni ile kemoterapi alan 100 çocuk incelenmiştir. Hastaların MBL düzeyleri ve genotipleri ile FN'nin nedenleri, sıklığı ve süresi arasındaki ilişki incelenmiştir. Aksiller olarak ölçülen vücut ısısının tek seferde $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ olması veya 12 saatte en az iki kez $>38^{\circ}\text{C}$ ölçülmesi ateş, nötrofil sayısının $<1000/\text{mm}^3$ olması nötropeni olarak tanımlanmıştır. 6 aylık takip süresi sonunda varyant MBL allellere sahip çocuklarda, normal allellere göre FN süresinin 2 kat fazla olduğu bulunmuş ve bu durum MBL düzeylerinin ölçümüyle de desteklenmiştir. MBL düzeyi <1000 ng/ml olan çocuklarda FN süreleri daha uzun bulunmuştur. MBL genotipleri ile enfeksiyon sıklığı ve diğer ölçülen parametreler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Vekemans ve arkadaşlarının (33) yaptığı çalışmada, MBL düzeylerine göre febril nötropeni süresinin, nötropeni süresine oranı ve kemoterapiye bağlı nötropenik dönemde MBL düzeylerinin enfeksiyon için bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. Aksiller olarak ölçülen vücut ısısının tek seferde $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ olması veya 12 saatte en az iki kez $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ölçülmesi ateş, nötrofil sayısının $<500/\text{mm}^3$ olması nötropeni olarak tanımlanmıştır. Farklı MBL düzeylerinde febril nötropeni süresi ve sıklığında değişiklik olmadığı bildirilmiştir.

Kilpatrick ve arkadaşlarının (76) yaptığı çalışmada kemoterapi alan veya KİT yapılmış 128 hematolojik maligniteli hastada MBL düzeyleri ile ateşli gün sayısı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Aksiller olarak ölçülen vücut ısısının tek seferde $>38.5^{\circ}\text{C}$ olması veya 12 saatte en az iki kez $>38^{\circ}\text{C}$ ölçülmesi ateş, nötrofil sayısının $<1000/\text{mm}^3$ olması nötropeni olarak tanımlanmıştır. MBL düzeyleri tedavi öncesinde, nötropenin yaklaştığı dönemde ve nötropenin düzelme döneminde stabil bir seyir göstermiş olup, MBL düzeyleri ile febril nötropeni süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bergmann ve arkadaşlarının (77) remisyon indüksiyon tedavisi alan 80 erişkin AML'li hastada yaptığı çalışmada, MBL düzeylerinin FN süresi, sıklığı ve şiddeti üzerine etkisi incelenmiştir. Aksiller olarak ölçülen vücut ısısının 2 saatten fazla $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ölçülmesi ateş olarak tanımlanmıştır. MBL'nin düşük olmasının sağkalımı, morbidite sıklığını, ateş süresini ve sepsisemi veya pnömoni gelişimini etkilemediği bildirilmiştir. Ayrıca MBL düzeylerinin düşük ve normal olduğu hastalarda yaş, cinsiyet, AML alt tipi, antineoplastik tedavi tipi ve ciddi lökopeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Schlapbach ve arkadaşlarının (55) yaptığı çalışmada serum MBL düzeyleri ile hastaların FN atağı sıklığı ve nedenleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Aksiller olarak ölçülen vücut ısısının tek seferde $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olması veya en az 2 saat $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ olması ateş, nötrofil sayısının $\leq 500/\text{mm}^3$ olması nötropeni olarak tanımlanmıştır. Çalışmada FN süreleri ile MBL değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Çok düşük ve normal MBL düzeyine sahip hastalarda, düşük MBL düzeylilere göre daha sık FN atağı görülmüştür. MBL seviyesi çok düşük hastalarda bakteriyemili ve ciddi bakteriyel enfeksiyonlu FN sıklığı artmışken, MBL düzeyi normal olanlarda ise mikrobiyolojik olarak tanımlanamamış FN atağı daha sık olarak bulunmuştur. Yazarlar, normal düzeylere sahip hastalarda görülen yüksek FN sıklığını sürpriz bir sonuç olarak değerlendirirken, bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu yorumunu yapmışlardır.

Frakking ve arkadaşlarının (69) yaptığı çalışmada febril nötropenili pediatrik onkoloji hastalarında MBL genotip ve fenotipleri ile nötropeninin süresi ve şiddeti, ateşin tipi ve süresi, CRP seviyesi, kan kültür sonuçları, sepsis, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranları arasındaki ilişki incelenmiştir. Aksiller olarak ölçülen vücut ısısının tek seferde $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ olması ateş, nötrofil sayısının $< 500/\text{mm}^3$ olması nötropeni olarak tanımlanmıştır. Kemoterapi öncesinde hastalar yüksek, orta ve düşük MBL seviyelerine karşılık gelen MBL 2 genotipine göre 3 gruba ayrılmıştır. Genotiplere göre MBL düzeyleri arasında önemli farklılık olsada, grupların febril nötropeni sayıları benzer bulunmuştur. 110 hastanın 66'sında FN gelişmiştir. FN gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında MBL düzeyi bakımından fark bulunmamıştır. Febril nötropenik hastaların 43'ünde (% 65) MBL düzeyi 1000 ng/ml'nin üzerinde, 23'ünde (% 35) 1000

ng/ml'nin altında bulunmuş olup istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Gruplar arasında; nötropeni süresi, ciddi nötropenili hasta sayısı, CRP düzeyi, ateş süresi, ateş paterni, kan kültür sonucu, sepsis sayısı bakımından istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır.

Klostergaard ve arkadaşlarının (68) AML'li hastalarda yaptığı çalışmada MBL 2 polimorfizmlerinin kemoterapi sonrası gelişen sepsis üzerine etkisi incelenmiştir. Vücut ısısının 38.5°C'nin üzerinde olması ateş, nötrofil sayısının $<500/\text{mm}^3$ olması nötropeni olarak tanımlanmıştır. Hastalar yüksek, orta ve düşük MBL fonksiyonlarına karşılık gelen MBL 2 genotipine göre 3 gruba ayrılmıştır. 190 hastanın 526 kemoterapi siklusundan sonra 604 febril atak gözlenmiş, 246'sında (% 41)sepsis tesbit edilmiştir. Düşük, orta ve yüksek MBL fonksiyonlu genotipe sahip gruplar arasında, febril nötropeni sayısı, kültür pozitif febril nötropeni sayısı, ciddi nötropenili febril nötropeni sayısı ve sepsis sayıları bakımından anlamlı ilişki tesbit edilmemiştir.

Lausen ve arkadaşlarının (78) ALL'li hastalarda yaptığı çalışmada MBL 2 gen polimorfizmlerinin kemoterapi sonrası ilk 50 günde ki enfeksiyon riski üzerine etkisi incelenmiştir. Vücut ısısının 38.5°C'nin üzerinde olması ateş, nötrofil sayısının $<500/\text{mm}^3$ olması nötropeni olarak tanımlanmıştır. Hastalar yüksek, orta ve düşük MBL seviyelerine karşılık gelen MBL 2 genotipine göre 3 gruba ayrılmış ve gruplar arasında ateşli hasta sayısı, ateşli gün sayısı, enfeksiyöz olay sıklığı, nötropeni süresi ve antimikrobiyobiyal tedavi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Pehlivan ve arkadaşlarının (70) 2004-2005 yılları arasında 47 hematolojik maligniteli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada MBL gen polimorfizmlerinin, kemoterapi sonrası gelişen febril nötropenik ataklara etkisi incelenmiştir. 50 sağlıklı kontrol ve 47 hastanın MBL gen polimorfizmleri belirlenmiş, grupların A, B, C allel dağılımları karşılaştırılmıştır. Akut lösemililerde elde edilen MBL pozitifliği ile enfeksiyonların dağılımı, etkenleri, ateşli gün süresi ve nötropeni süresi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Enfeksiyona yatkınlıkta önemli olan AB/BB allel dağılımı (% 63) ile B allel sayısı (% 31) akut lösemi grubunda, multiple myelom-NHL ve sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin oranda yüksek bulunmuştur. Akut lösemili hastaların nötropeni ($<500/\mu\text{L}$) süresi 17 (6-

72) ve ateşli gün sayısı 8 (1-28) olarak bulunmuştur. AB/BB grubunda MBL pozitifliği ile enfeksiyon etkenleri, nötropeni ($<500/\mu\text{L}$) süresi, ateşli gün süresi, fungal pnömoni ve FN mortalitesinde AA grubuna göre anlamlı bir farklılık saptanmazken kandolaşım enfeksiyonları AB/BB grubunda AA grubuna göre daha sık bulunmuştur.

Çetingöl ve arkadaşlarının (79) 2004-2005 yılları arasında 23 lösemili çocuk hastada yaptıkları prospektif çalışmada MBL gen polimorfizmleri ile, kemoterapi sonrası gelişen nötropeni derecesi, febril nötropeni sıklığı, nötropenik ateşli süre ve enfeksiyon özellikleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. 50 sağlıklı kontrol ve 23 hastanın MBL gen polimorfizmleri belirlenmiş, grupların A, B, C allel dağılımları karşılaştırılmıştır. Enfeksiyona yatkınlıkta önemli olan AB/BB allel dağılımı ile B allel sayısı akut lösemi grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin oranda yüksek bulunmuştur. Lösemili çocuklarda MBL polimorfizmleri ile febril nötropeni sıklığı, nötropenik ateşli süre, enfeksiyon özellikleri ve kültür odakları arasında farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda, kemoterapi alan hematolojik maligniteli hastalarda MBL düzeyleri ile FN süresi arasındaki ilişki incelendi. Febril nötropeni dönemindeki MBL düzeyleri ile FN süreleri arasında istatistiksel olarak yakın anlamlılıkta ilişki saptandı. Literatüre göre MBL düzeyleri 3 gruba ayrılarak, gruplar arasında çoklu karşılaştırma testi yapıldığında, MBL düzeyi <100 ng/ml olan grubun FN süresi, ≥ 1000 ng/ml olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu. MBL değerleri ile yaş, cinsiyet, CRP düzeyi ve ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Neth'in çalışmasında MBL düzeyinin <1000 ng/ml olduğu grup, >1000 ng/ml olduğu grupla kıyaslandığında anlamlı sonuç elde edilmişken, bizim çalışmamızda MBL düzeyinin <100 ng/ml olduğu grupla, ≥ 1000 ng/ml olduğu grup kıyaslandığında anlamlı sonuç bulundu. Diğer çalışmalarda MBL düzeylerinin/genotiplerinin FN süresini etkilemediği belirtilmiştir. Çalışmalarda, hasta gruplarının ve kemoterapi rejimlerinin birbirinden farklı olması, ölçülen parametrelerin tanımlarının (ateş, ateş süresi, nötropeni, enfeksiyonlar vs.) birbirinden farklı olması, profilaktik antibiyotik ve/veya GCSF kombinasyonlarının kullanımı, bazı çalışmalarda sadece MBL genotiplerinin, bazılarında ise MBL düzeylerinin incelenmesi ve MBL düzeylerine takibin farklı dönemlerinde (kemoterapi öncesinde ve/veya FN döneminde) bakılması nedeni ile değişik sonuçlar elde edilmiş olabilir.

Çalışmamızda MBL düzeyleri çok düşük hastalarda febril nötropeni süresinin daha uzun olması ve MBL düzeyi 100 ng/ml'nin altında olan kişilerde opsonik defektin bulunduğu bildirilmesi (72,73) nedeni ile bu kişilere MBL replasmanı yapılması faydalı olabilir.

MBL düzeylerinin ölçüldüğü birçok çalışmada enfeksiyona yol açan etkenler araştırılmış ve genel olarak aynı tür etkenler tespit edilmiştir. Ancak bazılarında gram negatif, bazılarında ise gram pozitif bakteriler daha sık etken olarak bulunmuştur.

Schlapbach ve arkadaşlarının (55) çalışmasında hastalarda 35 kez (% 20) bakteriyemi, 49 kez (% 28) ciddi bakteriyel enfeksiyon, 14 kez (% 8) mikrobiyolojik kanıtlanmış viral enfeksiyon tesbit edilmiştir. En sık alfa hemolitik streptokok (10 kez), koagülaz negatif stafilokok (10 kez), *e.coli* (6 kez) ve *p. aeruginosa* (4 kez) tesbit edilmiş olup 114 epizodda (% 64) herhangi bir etken tesbit edilememiştir. MBL düzeyleri normal olan 4 çocukta 6 kez invaziv fungal enfeksiyon (2 kez kandida türleri, 2 kez aspergillus türleri ve 2 kez zigomikoz türleri) saptanmıştır. Çalışmada MBL seviyeleri ile ne bakteriyel (gram pozitif veya gram negatif) nede viral etkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Frakking ve arkadaşlarının (69) çalışmasında FN gelişen 66 hastanın 18'inde (% 27) kan kültürü pozitif bulunmuş, 12'sinde gram pozitif, 6'sında gram negatif bakteri tesbit edilmiştir. En sık 3 etken koagülaz negatif stafilokok (9 kez), streptokoklar (4 kez) ve *e.coli* (3 kez) olarak belirtilmiştir. MBL değerleri;

- yüksek olan grupta 8 gram pozitif, 5 gram negatif,
- orta olan grupta 3 gram pozitif,
- düşük olan grupta 1 gram negatif, 1 gram pozitif mikroorganizma tesbit edilmiştir. Fungal ajanlar etken olarak tesbit edilememiştir. Kültür pozitifliği açısından MBL düzeyi yüksek grupla, düşük ve orta grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Klostergaard ve arkadaşlarının (68) yaptığı çalışmada toplam 604 febril nötropeni epizodu gözlenmiş ve bunların 246'sında sepsis gelişmiştir. Febril nötropenik hastalarda gelişen sepsislerin 125'inde gram negatif, 79'unda gram pozitif, 39'unda mikst, 3'ünde

ise mantarlar etken olarak tesbit edilmiştir. Hastalar yüksek, orta ve düşük MBL fonksiyon gösteren MBL 2 genotipine göre ayrıldığında;

- yüksek konsantrasyonlu grupta 76 gram negatif, 35 gram pozitif,
- orta konsantrasyonlu grupta 36 gram negatif, 26 gram pozitif,
- düşük konsantrasyonlu grupta ise 13 gram negatif, 18 gram pozitif bakteri tesbit edilmiştir. Sonuçta gram negatif mikroorganizmalarla oluşturulan febril epizod sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Etkenlerden en sık enterobakterler, psödomonas türleri, streptokoklar, koagülaz negatif stafilokoklar, *S.aureus*, diğer gram pozitif koklar ve klostridyum türleri tesbit edilmiştir. 3 fungal etken, orta konsantrasyonlu MBL 2 grubunda tesbit edilmiştir. Yazarlar, AML’li hastalarda MBL’nin gram pozitif sepsisten koruyucu etkilerinin olduğunu, ancak bu etkinin MBL konsantrasyonuna bağlı olması nedeni ile farklı sonuçlar verebileceğini belirtmişlerdir. Yüksek ve orta MBL konsantrasyonlu grupta gram negatif sepsis sayısı, düşük MBL konsantrasyonlu gruba göre daha fazla bulunmuştur. Yüksek, orta ve düşük konsantrasyona yol açan MBL 2 grupları ile cinsiyet, medyan yaş, medyan kemoterapi siklusü arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tesbit edilmemiştir.

Bergmann ve arkadaşlarının (77) yaptığı çalışmada 80 hastanın 25’inde (% 31) kültürlerde üreme tesbit edilmiştir. MBL düzeyi <1000 ng/ml olan 6 hastanın 8 kültüründe, >1000 ng/ml olan 19 hastanın 21 kültüründe üreme olmuştur. MBL düzeyi;

- <1000 ng/ml olan grupta 6 gram negatif, 2 gram pozitif bakteri,
- >1000 ng/ml olan grupta 12 gram negatif, 9 gram pozitif bakteri tesbit edilmiştir.

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Kültürde üreyen etkenler; *K. pneumoniae* (7 kez), *E. coli* (6 kez), *P. Aeruginosa* (3 kez), streptokoklar (3 kez), koagülaz negatif stafilokoklar (6 kez), *S.aureus* (2 kez), proteus türü (1 kez) ve *Enterobacter cloacae* (1 kez) olarak bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda 41 hastanın değişik kültürlerinde 44 üreme tesbit edildi. MBL düzeylerine göre değerlendirildiğinde;

- düzeyi çok düşük olan hastalarda 11 gram pozitif, 3 gram negatif,
- orta olan hastalarda 5 gram pozitif, 7 gram negatif,
- normal olan hastalarda 7 gram pozitif, 8 gram negatif bakteri ve 3 mantar üredi. MBL

düzeyinin çok düşük olduğu hastalarda, etken olarak gram pozitif bakteriler daha fazlayken, MBL düzeyi düşük ve normal olan grupta gram negatif bakteriler daha fazlaydı. Kültürlerde 8 kez enterobakter türleri, 6 kez enterokoklar, 6 kez metisiline dirençli stafilokok (MRKNS), 6 kez metisiline duyarlı stafilokok (MSKNS, MSSA), 5 kez streptokoklar (AGBHS, *streptococcus mitis*, non hemolitik streptokok, *streptococcus pneumonia*), 5 kez *e. coli*, 4 kez *k. pneumonia*, 1 kez *p. aeruginosa* üredi. 29 hastanın hiçbir kültüründe üreme olmadı. Bu veriler hastanemizde febril nötropenik ataklarda gram pozitif bakterilerin daha fazla etken olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da kandan izole edilen bakteriyemi etkenlerinin % 51,7-69'u gram pozitif, %27,5-38,7'si gram negatif bakteriler olarak bulunmuştur (80,81). Gram pozitif bakterilerin artışından damar içi kateter kullanımı, özellikle profilakside siprofloksasin, trimetoprim-sulfometaksozol gibi gram negatif bakterilere etkin antimikrobiyallerin kullanımı ve yeni kemoterapötik ajanlara bağlı ciddi mukozitlerin oluşumu sorumlu olabilir.

Çalışmamızda MBL düzeyleri ile kültürde üreyen bakteriler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ancak MBL düzeyi çok düşük hastalarda (<100 ng/ml) gram pozitif bakteriler etken olarak sayıca çok daha fazla karşımıza çıktı. Klostergaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da MBL düzeyi çok düşük hastalarda gram pozitif bakteriler daha fazla gözlenmiş ve bu hastalara MBL replasmanı önerilmiştir.

Frakking, Schlapbach'ın çalışmasında ve bizim çalışmamızda gram pozitif bakteriler, gram negatiflerden daha fazla iken, Klostergaard ve Bergmann'ın çalışmasında gram negatif etkenler daha fazla bulunmuştur. Çalışmalarda farklı hasta grupları ve farklı kemoterapi rejimlerinin kullanılması, merkezlerde farklı antimikrobiyal ajan ve GCSF kombinasyonlarının kullanılması, klinikler arasındaki farklı flora ve hijyen durumuna bağlı olarak bu sonuçlar elde edilmiş olabilir.

Çalışmamızda MBL düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde febril nötropeni süresini etkilediğini, ancak kültürde üretilen mikroorganizma çeşitliliğini etkilemediğini bulduk. MBL düzeyleri ile FN süresi ve kültürde üretilen mikroorganizmalar arasındaki ilişkinin daha iyi aydınlatılabilmesi için tek merkezli, daha fazla sayıda hasta içeren ve MBL replasmanı ile kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1- Hastaların MBL değerleri 0 ile 6000 ng/ml arasında bulundu. Ortalama MBL değerleri kemoterapi öncesinde 2032 ng/ml, febril nötropeni döneminde 2231 ng/ml olarak bulundu.

2- MBL düzeyi 13 hastada (% 18,6) çok düşük (<100 ng/ml), 25 hastada (% 35,7) düşük (100-999 ng/ml arasında), 32 hastada (% 45,7) normal (≥ 1000 ng/ml) olarak bulundu. Çalışmamızda düşük ve çok düşük MBL düzeylerine sahip hasta sayısı literatüre göre daha fazlaydı. Bu durumun büyük oranda genetik yapı ile ilişkili olabilir.

3- Febril nötropeni döneminde bakılan MBL düzeyleri, kemoterapi öncesi bakılan MBL düzeylerinden daha yüksekti. Ayrıca hastaların MBL düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,197$ ve $p=0,385$). Bu durum MBL'nin akut faz proteini oluşuna bağlandı.

4- Ortalama febril nötropeni süresi, MBL düzeyi çok düşük olan grupta 15,08 gün, düşük olan grupta 11,42 gün, normal olan grupta ise 10,38 gün olarak bulundu.

5- MBL düzeyleri azaldıkça febril nötropeni süresinin uzadığı görüldü. MBL düzeyleri 100 ng/ml'nin altında olduğu kişilerin febril nötropeni süresi, MBL düzeyi 1000 ng/ml'nin üzerinde olduğu kişilerden istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,16$).

6- MBL düzeyleri ile cinsiyet, yaş, CRP, ferritin, MASCC skoru arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

7- 41 hastanın (% 58) toplam 44 kültüründe üreme oldu, 29 hastanın (% 42) hiçbir kültüründe üreme olmadı. Üremelerin 23'ü (% 52,3) kan kültüründe, 9'u (% 20,4) balgam kültüründe, 8'i (% 18,2) idrar kültüründe, 3'ü (% 6,8) boğaz kültüründe, 1'i de (% 2,3) yara kültüründe oldu.

8- Etkenlerin 23'ü (% 52,3) gram pozitif bakteri, 18'i (% 40,9) gram negatif bakteri, 3'ü (% 6,8) ise mantardı. Gram pozitif bakterilerden enterokok 6 kez, MSKNS ve MSSA 6 kez, MRKNS 6 kez ve streptokoklar 5 kez etken olarak görülürken, gram negatiflerden enterobakterler 8 kez, *E.coli* 5 kez, *K.pneumonia* 4 kez, *P.aeruginosa* 1 kez etken olarak karşımıza çıktı. Mantarlardan ise kandida türleri 3 kez görüldü.

9- MBL düzeyleri <100 ng/ml olan 13 hastada 11 gram pozitif, 3 gram negatif bakteri, MBL düzeyleri 100-1000 ng/ml arasında olan 25 hastada 5 gram pozitif, 7 gram negatif bakteri, MBL düzeyleri >1000 ng/ml olan 32 hastada 7 gram pozitif, 8 gram negatif bakteri ve 3 mantar üredi.

10- MBL düzeyleri ile kültürde üreyen gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,57$), ancak MBL düzeyi çok düşük hastalarda gram pozitif bakteri sayısı çok fazlaydı (11 gram pozitif / 3 gram negatif). Diğer gruplarda gram negatif bakteriler sayıca daha fazlaydı. Mantarların tümü, MBL değerinin 1000 ng/ml'nin üzerinde olduğu hastalarda gözlendi.

11- MBL düzeyleri çok düşük hastalarda gram pozitif bakterilerin daha fazla saptanmış olması nedeniyle febril nötropeni geliştiği dönemde gram pozitiflere daha etkili ampirik antibiyotik başlanması uygun bir yaklaşım olabilir. Ayrıca MBL düzeyi çok düşük hastalarda febril nötropeni sürelerinin daha uzun olması nedeniyle bu hastalara MBL replasmanı yapılması düşünülebilir.

12- MBL düzeyleri ile febril nötropeni süreleri ve kültürde üreyen mikroorganizma çeşitliliği arasındaki ilişkiyi daha iyi aydınlatmak için tek merkezli, daha fazla hasta sayısına sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Fingberg F. Infections Patients with Cancer. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York :Mc Graw-Hill Companies 2005: p 489-496.
- 2- Yalavuz, Ü. Akova, M. Hacettepe İç Hastalıkları, Hacettepe Hastaneleri Basım Evi, 1. Baskı; 2004: sayfa 1048-1055.
- 3- Schimpff S, Satterlee W, Young VM, et al. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. The New England Journal of medicine 1971; 284: 1061–1065.
- 4- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. Annals of Internal Medicine 1966; 64: 328-340.
- 5- Saba R. Febril Nötropenik Hastalarda Klinik Değerlendirme. İçinde: Akova M, Akan H (editörler). Febril Nötropeni. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010: sayfa 97-102.)
- 6- Anak S, Akçay A. "Pediatrik Febril Nötropenide Değerlendirme ve Yönetim" ANKEM Dergisi, 19(3): 154-161.
- 7- Eisen DP, Minchinton RM. Impact of Mannose-Binding Lectin on Susceptibility to Infectious Diseases. Clinical Infectious Diseases 2003; 37: 1496–1505.
- 8- Gadjeva M, Takahashi K, Thiel S. Mannan-binding lectin-a soluble pattern recognition molecule. Molecular Immunology 2004 ;41: 113-121.
- 9- Kilpatrick DC. Mannan binding lectin and its role in innate immunity. Transfusion Medicine 2002;12: 335-351.
- 10- Ali R. Hematolojik Maligniteler. İçinde: Akova M, Akan H (editörler). Febril Nötropeni. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010: sayfa 333-350.
- 11- Genç S. Doğal Savunma Mekanizmaları. İçinde: Akova M, Akan H (editörler). Febril Nötropeni. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010: sayfa 43-62.

- 12-Febril Nötropeni Çalışma Grubu.Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Klavuzu.FLORA. 2004; 9: sayfa 5-28.
- 13-Rolston KVI, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. Infectious Disease Clinics of North America 1996; 10: 223-237.
- 14-Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein RB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: sayfa A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Journal of Clinical Oncology 2000; 18: 3038-3051.
- 15-Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. “Febrile neutropenia: A critical review of the initial”,Critical Reviews in Oncolgy Hematology, March 24, 2010, (çevrim içi), www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20413323, 6 Aralık 2010.
- 16-Kör Y. Kanserli Çocuklarda Nötropenik Ateş Ampirik Tedavisinde Sefoperazon/Sulbaktam Ve Meropenemin Etkinlik Ve Maliyet Analizi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2008.
- 17-Taşova Y. Hangi Mikrobu Tedavi Edelim?. İçinde: Akova M, Akan H (editörler). Febril Nötropeni. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010: sayfa 127-140.
- 18-Bolaman Z, Febril Nötropeni 2011, XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi, (çevrim içi) www.thd.org.tr/html/36thd/Zahit_Bolaman.pdf, 5 Aralık 2010.
- 19-Viscoli C. EORTC İnternational Antimicrobial therapy Group. Management of infection in cancer patients. Studies of the EORTC İnternational Antimicrobial Therapy Group (IATG). European Journal of Cancer 2002; 38: 82-87.
- 20-Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. Clinical Infectious Diseases 2005; 40: 240–245.
- 21-Seyman D, Mamıkoğlu L,. Febril Nötropenik hastada Laboratuar Yaklaşımı. İçinde: Akova M, Akan H (editörler). Febril Nötropeni. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010: sayfa 103-117.

- 22-Özsüt H. Febril nötropenik hastada mikrobiyolojik verilerin değerlendirilmesi. Febril Nötropeni 1. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, Ankara, 1997: sayfa Ders 4.
- 23-Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Febril Nötropeni Çalışma Grubu Flora 2004; 9(1): 5-28.
- 24-Klastersky J, Paesmans M, Georgala A.. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenia cancer patients using a score predictive for complications. Journal of Clinical Oncology 2006; 24: 4129–4134.
- 25-Hughes WT, Armstrong A, Bodey GP, et al. 2002 Guidlines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clinical Infectious Diseases 2002; 34: 730-751.
- 26-Doğa A, Öztürk R. Nötropenik Hastalarda Klinik Değerlendirme. İçinde: Akova M, Akan H (editörler). Febril Nötropeni. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2010: sayfa 97-102.
- 27-Demirel A. Febril Nötropenik Hastalarda Sekonder Enfeksiyonların Gelişimi Üzerine Etkili Risk Faktörleri, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İstanbul, 2007.
- 28-Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. American Journal of Medicine 1979; 67: 194-200.
- 29-Nakagawa T, Ma BY, Uemura K, et al. Role of Mannan-Binding Protein, MBP, in Innate Immunity. Anticancer Research 2003; 23(6a): 4467-4471.
- 30-Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. Clinical Infectious Diseases 2003; 37: 1496-1505.
- 31-Alan R, Ezekowitz B. Mannose-binding lectin in prediction of susceptibility to infection. Lancet 2001; 358: 614-618.
- 32-Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: Aprospective study. Lancet. 2001; 358: 614-618.

- 33- Vekemans M, Robinson J, Georgala A, et al. Low Mannose-Binding Lectin Concentration Is Associated with Severe Infection in Patients with Hematological Cancer Who Are Undergoing Chemotherapy. *Clinical infectious disease* 2007; 44: 1593-1601.
- 34- Mullighan CG, Heatley S, Doherty K, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with major infection following allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 3524-3529.
- 35- Robinson D, Phillips NC, Winchester B. Affinity Chromatography of human liver alpha-D-mannosidases. *FEBS letters* 1975; 53: 110-112.
- 36- Kawasaki T, Etoh R, Yamashina I. Isolation and characterization of mannan binding protein from rabbit liver. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1978; 81(3): 1018-1024.
- 37- Wild J, Robinson D, Winchester B. Isolation of mannose binding proteins from human and rat liver. *Biochemiochemical Journal* 1983; 210: 167-174.
- 38- Turner MW. Mannose-Binding Lectin: The pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunology Today* 1996; 17 (11): 532-540.
- 39- Gürkaş, E. "Tekrarlayan Bronşiolit ve Otitis Media geçiren 6-36 ay yaş grubundaki çocuklarda serum Mannoz Bağlayıcı Lektin Düzeyleri", Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ANKARA, 2007.
- 40- Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunological Reviews* 2000; 173: 89-97.
- 41- Iobst ST, Wormald MR, Weis WI, et al. Binding of sugar ligands to Ca^{+2} dependent animal lectins. I. Analysis of mannose binding by site directed mutagenesis and NMR. *The journal of Biological Chemistry* 1994; 269: 15505-15511.
- 42- Ezekowitz RA, Day LE, Herman GA. A human mannose-binding protein is an acute-phase reactant that shares sequence homology with other vertebrate lectins. *The Journal of Experimental Medicine* 1988; 167(3): 1034-1046.

- 43-Downing I, Koch C, Kilpatrick DC. Immature dendritic cells possess a sugar-sensitive receptor for human mannan-binding lectin. *Immunology* 2003; 109: 360-364.
- 44-Homan C, Garred P, Hasselqvist P, Gradual N, Thiel S, Thomsen AC. Mannan-binding protein and complement dependent opsonization in alcoholic cirrhosis. *Liver* 1995; 15: 39-44.
- 45-Saevarsdottir S, Vikingsdottir T, Valdimarson H. The Potential Role of Mannan-Binding Lectin in the Clearance of Self-Components Including Immune Complexes. *Scandinavian Journal of Immunology* 2004; 60: 23-29.
- 46-Van de Wetering JK, Van Golde LM, Batenburg JJ. Collectins: players of the innate immune system. *European Journal of Biochemistry* 2004; 271(7): 1229-1249.
- 47- Peterson SV, Thiel S, Jensenius JC. The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Molecular Immunology* 2001; 38: 133-149.
- 48- Weis WI, Drickamer K. Trimeric structure of a C-type mannose-binding protein. *Structure* 1994; 2: 1227-1240.
- 49- Dommett RM, Klein N, Turner MW. Mannose-binding lectin in innate immunity: past, present and future. *Tissue Antigens* 2006; 68(3): 193-209.
- 50- Nares S. The Genetic Relationship to Periodontal Disease. *Periodontology* 2000 2003; 32: 36-49.
- 51-Fujita T, Endo Y, Nonaka M. Primitive Complement System- Recognition and Activation. *Molecular Immunology* 2004; 41: 103-111.
- 52-Hibberd ML, Summerfield JA, Levin M. Variation in the Mannose Binding Lectin (MBL) Gene and Susceptibility to Sepsis. *Sepsis*, 2001; 4(3): 201-207.
- 53-Ezekowitz RA. Role of the Mannose-Binding Lectin in Innate Immunity, *The Journal of Infectious Diseases*, 2003; 187: 335-339.
- 54-Kilpatrick DC, Liston WA, Midgley PC. Mannan binding protein in human umbilical cord blood. *Nature Immunology* 1997; 15: 234-240.

- 55-Schlapbach LJ, Aebi C, Otth M, et al. Serum levels of mannose binding lectin and the risk of fever in neutropenia pediatric cancer patients. *Pediatric Blood & cancer* 2007; 49: 11-16.
- 56-Thiel S, Holmskov U, Hviid L, et al. The concentration of the C-type lectin, mannan-binding protein, in human plasma increases during an acute phase response. *Clinical & Experimental Immunology* 1992; 90: 31-35.
- 57-Kilpatrick DC. Mannan binding lectin: sayfaclinical significance and applications. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002 ;1572(2-3): 401-413.
- 58-Taylor ME, Brickell PM, Craig RK, Summerfield JA. Structure and evolutionary origin of the gen ancoding a human serum mannose-binding protein. *Biochemical Journal* 1989; 262: 763-771.
- 59-Garred P, Madsen HO, Hofmann B, Svejgaard A. Increased frequency of homozygosity of abnormal mannan binding protein alleles in patients with suspected immunodeficiency. *Lancet* 1995; 346: 941-943.
- 60-Karahan ZC, Akar N. Tüberküloza genetik yatkınlık. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002; 55(2): 151-162.
- 61-Hakomori S. Tumor-associated carbohydrate antigens defining tumor malignancy: basis for development of anti-cancer vaccines. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2001; 491: 369-402.
- 62-Muto S, Takada T, Matsumoto K. Biological activities of human mannose-binding lectin bound to two different ligand sugar structures, Lewis A and Lewis B antigens and high-mannose type oligosaccharides. *Biochimica et Biophysica Acta* 2001; 1527: 39-46.
- 63-Walsh MC, Bourcier T, Takahashi K, Shi L, Busche MN, Rother RP, Solomon SD, Ezekowitz RA, Stahl GL. Mannose-binding lectin is a regulator of inflammation that accompanies myocardial ischemia and reperfusion injury. *The Journal of Immunology* 2005; 175: 541-546.
- 64-Schmiegelow K, Garred P, Lausen B, Andreassen B, Peterson BL, Madsen HO. Increased frequency of mannose-binding lectin insufficiency among children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2002; 100: 3757-3760.

- 65- Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose-Binding lectin: biology and clinical implications. *Internal Medical Journal* 2005; 35: 548-555.
- 66- Thiel S, Frederiksen PD, Jensenius JC. Clinical manifestations of mannan-binding lectin deficiency. *Molecular Immunology* 2006; 43: 86–96.
- 67- Valdimarsson H, Stefansson M, Vikingsdottir T, Arason GJ, Koch C, Thiel S, Jensenius JC. Reconstruction of opsonizing activity by infusion of mannan binding lectin (MBL) to MBL-deficient humans. *Scandinavian Journal of Immunology* 1998; 48: 116–123.
- 68- Klostergaard A, Steffensen R, Moller JK, et al. Sepsis in acute myeloid leukaemia patients receiving high-dose chemotherapy: No impact of chitotriosidase and mannose-binding lectin polymorphism. *European Journal of Haematology* 2010; 85: 58–64.
- 69- Frakking FNJ, Van De Wetering MD, et al. The role of mannose-binding lectin (MBL) in paediatric oncology patients with febrile neutropenia. *European Journal of Cancer* 2006; 42(7): 909-916.
- 70- Pehlivan M, Onay H, Özcan A, ve ark. Akut lösemilerde mannoz bağlayıcı lektin genindeki polimorfizmlerin önemi ve febril nötropenik ataklara etkisi. 6. Febril Nötropeni Sempozyumu, Ankara, 138, 2005.
- 71- Jack DL, Klein NJ, Turner MW. Mannose-binding lectin: Targeting the microbial world for complement attack and opsonophagocytosis. *Immunological Reviews* 2001; 180: 86–99.
- 72- Kilpatrick DC, Starrs L, Moore S et al. Mannan binding lectin concentration and the risk of miscarriage. *Human Reproduction*, 1999; 14: 2379–2380.
- 73- Kruse C, Rosgaard A, Steffensen R et al. Low serum level of mannan binding lectin is a determinant for pregnancy outcome in women with recurrent spontaneous abortion. *American Journal of Obstetrics Gynecology* 2002; 187: 1313–1320.
- 74- Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, et al. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. *The Journal of Experimental Medicine* 2004; 199: 1391–1399.

- 75- Klein NJ. Mannose-binding lectin: Do we need it? *Molecular Immunology*, 2005; 42: 919–924.
- 76- Kilpatrick DC, McIntock LA, Allan EK et al. No strong relationship between mannan binding lectin or plasma ficolins and chemotherapy related infections. *Clinical and Experimental Immunology* 2003; 134: 279–284.
- 77- Bergmann OJ, Christiansen M, Laursen I, et al. Low levels of mannose binding lectin do not affect occurrence of severe infections or duration of fever in acute myeloid leukaemia during remission induction therapy. *European Journal of Haematology* 2003; 70: 91–97.
- 78- Lausen B, Schmiegelow K, Andreassen B, Madsen HO, Garred P. Infections during induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia--no association to mannose-binding lectin deficiency. *European Journal of Haematology*. 2006; 76(6): 481-487.
- 79- Çetingöl N, Onay H, Kantar M, ve ark. Lösemili Çocuklarda Mannoz Bağlayıcı Lektin Gen Polimorfizmleri ve Nötropenik Ateş Ataklarına Etkisi. 7. Febril Nötropeni Sempozyumu. 23-26 Şubat 2006, Program ve Özet Kitabı sayfa 131-132.
- 80- Başaran NÇ, Karaoğlu E, Hasçelik G, ve ark. Kanseri hastalarında gelişen febril nötropenik ataklarda etken mikroorganizmaların dağılımı: Hacettepe 2004 verileri. 6. Febril nötropeni sempozyumu, 24-27 Şubat 2005, Program ve Özet Kitabı sayfa 149.
- 81- Güzel Ö, Erol Ç, Akı Z, ve ark. Hematolojik maligniteli hastalardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımı. 6. Febril nötropeni sempozyumu, 24-27 Şubat 2005, Program ve Özet Kitabı sayfa 153.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Kemoterapi Alan Hematolojik Maligniteli Hastalarda Mannoza Bağlayan
Lektin Düzeyleri İle Bu Düzeylerin Febril Nötropeni ve Üretilen
Mikroorganizmalarla İlişkisi

Dr. Selçuk AKAN

Uzmanlık Eğitime Başlama Tarihi : 26.10.2006

Uzmanlık Eğitimi Bitirme Tarihi : 26.10.2010

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 15.03.2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Fuat ERDEM

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri üyesi : Doç. Dr. Fuat ERDEM

Jüri üyesi : Doç. Dr. İlhami KİKİ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Leyla SAĞLAM

Jüri üyesi : Doç. Dr. Serdar SEVİMLİ

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MART-2011
ERZURUM