



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NÖTROPENİK HASTALARDA PRESEPSİN DÜZEYİ İLE
BAKTERİYEL ENFEKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Merve GENÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi Selim YALÇIN

KIRIKKALE

2020



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NÖTROPENİK HASTALARDA PRESEPSİN DÜZEYİ İLE
BAKTERİYEL ENFEKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Merve GENÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi Selim YALÇIN

KIRIKKALE

2020

TUTANAKTIR

Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr.Merve Genç'in, Dr Öğr Üyesi Selim Yalçın danışmanlığında yürütülmüş olan "Nötropenik hastalarda presepsin düzeyi ile bakteriyel enfeksiyonun değerlendirilmesi" isimli tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası " Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Merve Genç tez savunmasını vererek, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı bulunmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 12.05.2020

ÜYE

Dr Öğr Üyesi Selim Yalçın

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Dr. Öğr. Üyesi Selim YALÇIN
İç Hast. ve Tıbbi Onkoloji Uzmanı

ÜYE

Prof Dr Bülent Yalçın

Prof. Dr. Bülent YALÇIN
İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji Uzmanı
Dip. Tes. No: 62387
Ankara Şehir Hastanesi
Ankara Yıldırım Beyazıt Üni. Tıp Fakültesi

ÜYE

Dr Öğretim Üyesi İrfan Karahan

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Doktor Öğretim Üyesi İrfan KARAHAN
İç Hastalıkları A.D.
Dip. Tes. No : 154063

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KANSER	4
2.1.1. Tanımı	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Patofizyoloji	5
2.1.5. Tanı.....	6
2.1.6. Tedavi.....	7
2.1.6.1. Cerrahi tedavi.....	8
2.1.6.2. Radyasyon.....	8
2.1.6.3. Sistemik tedaviler	8
2.2. PRESEPSİN.....	10
2.2.1. Presepsinin Ölçümü.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	12

3.2. TESTLER VE ÖLÇÜMLER.....	12
3.3. LABORATUVAR ANALİZİ.....	13
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	13
4. BULGULAR.....	14
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR.....	14
4.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR.....	14
5. TARTIŞMA	18
6. SONUÇ	21
7. KAYNAKLAR	22

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim sırasında, eğitimime katkıda bulunan tüm Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi öğretim üyelerine,

Tezimi yazarken bana yardımcı olup yol gösteren tez danışman hocam Dr. Öğretim üyesi Selim Yalçın'a,

Sorularıma cevap verip, yardımcı olan Dr. Öğretim Üyesi İrfan Karahan'a,

Her türlü teknik desteği sağlayan ve her sorunum olduğunda anında yardımcı olan Dr. Korcan Emre Gültekin'e,

Tezimin istatistiklerini yapan Neslihan Genç'e,

TEŐEKKÖRLER

DR. MERVE GENÇ

SİMGELER VE KISALTMALAR

DALYs: Disability-Adjusted Life Years

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GC-SF: Granülosit Koloni-Stimulan Faktörler

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

SEER: Surveillance Epidemiology, and End Results

ROS: Reaktive Oxygen Species

MASCC: Multinational Association for Supportive Care of Cancer

TLR: Toll-like receptor

LBP: Lipopolysaccharide binding protein

ELISA: Enzyme-linked immunsorbent sandwich assay

CLEIA: Chemiluminescent enzyme immunoassay

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı (erythrocyte sedimentation rate)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Presepsin düzeyleri ile ESR seviyeleri arasındaki ilişki	16
Şekil 2.Presepsin düzeyleri ile CRP seviyeleri arasındaki ilişki	17
Şekil 3.Presepsin düzeyleri ile prokalsitonin seviyeleri arasındaki ilişki	17



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1 Febril nötropeni risk faktörleri(5)	2
Tablo 2 Karnofsky skorlaması(26).....	7
Tablo 3 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorlaması(27).....	7
Tablo 4 MASCC skorlaması(36).....	9
Tablo 5. Demografik Bulgular	14
Tablo 6 Nötropenik Hastalarda Presepsin Düzeyleri	15
Tablo 7 Hasta grubunda CRP düzeyleri	15
Tablo 8 Hasta grubunda prokalsitonin düzeyleri	15
Tablo 9 Hasta grubunda sedimentasyon düzeyleri.....	16

ÖZET

**GENÇ M , Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2020**

Giriş: Nötropeni, özellikle kanser hastalarında kemoterapi komplikasyonu olarak görülen, hastanın enfekte olması halinde hayatı tehdit eden bir durumdur. Enfeksiyonun erken dönemde tedavi edilmesi mortalite üzerinde büyük etkiye sahiptir. Bu çalışmadaki amacımız, kemoterapi sonrası nötropenik olan hastalarda, bakteriyel enfeksiyonun erken tanınması açısından presepsinin kullanılabilirliğini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada 25 nötropenik hastada presepsin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP (C-reaktif protein) ve prokalsitonin ölçülmüş, kültür pozitif olanlar ve negatif olanlar, ateşi olanlar ve olmayanlar olarak karşılaştırma yapılmıştır. Ayrıca presepsin ve CRP değerleri 22 kişi olan kontrol grubuyla da karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Presepsin, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı ve prokalsitoninin her biri kültüründe üreme olanlarda olmayanlara göre (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,003$, $p=0,026$, $p<0,01$), ateşi olanlarda olmayanlara göre (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,019$) anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır.

Sonuç: Presepsinin nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyonun erken değerlendirmesinde kullanılabilme potansiyeli vardır. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: presepsin; nötropeni; ateş; C- reaktif protein; prokalsitonin; kanser.

ABSTRACT

GENC M, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialist Thesis, Kırıkkale, 2020.

Introduction: Neutropenia, especially seen after chemotherapy at cancer patients, is a situation threatens life when the patient is infected. Treating infection at early stages has great effect on mortality. Our aim in this study is to investigate the usability of presepsin for early recognition of bacterial infection at neutropenia after chemotherapy.

Materials and Methods: In this study, presepsin, CRP (C-reactive protein), procalcitonin and eritrocyte sedimentation rate (ESR) are compared between culture positive and negative patients ($p < 0,001$, $p = 0,003$, $p = 0,026$, $p < 0,01$ respectively), and between patients with fever and not with fever ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,019$ respectively) at 25 neutropenic patients. Presepsin and CRP are also compared with control grup which contains 22 individuals.

Results: Presepsin, CRP, procalcitonin and eritrocyte sedimentation rate are all higher at culture positive patients than negative patients, and higher at patients with fever than patients without fever.

Conclusion: Presepsin has a potential of usage for early diagnosis of bacterial infection at neutropenic patients. But more studies should be done about this subject.

Keywords: Presepsin; neutropenia; fever; C- reaktive protein; procalcitonin; cancer.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel olarak bütün hastalıklar içinde kanser ekonomik, sosyal, klinik olarak en çok DALY (*Disability-Adjusted Life Years*) kaybettiren hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre bir DALY, kaybedilen bir yıllık sağlıklı hayattır. Mortalite ve morbiditeden dolayı kaybedilen yılların toplamı olarak hesaplanır. 0-74 yaş arası bireylerin kanser geliştirme riski % 20,2'dir (kadınlarda % 18,2, erkeklerde % 22,4). Kanser iskemik kalp hastalıklarından sonra mortalitede ikinci sıradadır(1).

Kemoterapi, kanser tedavisinde etkili bir role sahiptir. Kullanılmaya başlamasının üstünden çok fazla zaman geçmemiş olsa da hızlı gelişmiştir ve gelişmeye devam etmektedir(2). Özellikle ileri evre kanserlerde dissemine mikroskobik kanser olma ihtimali yüksektir. Bu nedenle cerrahi sonrası verilen adjuvan kemoterapinin kanser tedavisinde yeri büyüktür(3). Kemoterapinin yan etkilerinin önlenmesi ve tedavi edilmesi, tedavinin devam edebilmesi açısından önemlidir. Bunun için, bulantı ve kusma için serotonin reseptör antagonistleri, nötropeni için granülosit koloni-stimulan faktörler (GC-SF), sisplatin kaynaklı nefrotoksisite ve nörotoksisite için amifostin, antrasiklin kaynaklı kardiyotoksisite için deksrazoksan gibi bazı profilaktik ilaçlar geliştirilmiştir(4).

Nötropeni kanda dolaşan nötrofil sayısının 1500 hc/mikroL'den az olmasıdır. Nötrofil periferik kanda ortalama yarı ömrü 6-8 saat olduğundan nötrofil üretiminin sürekli ve hızlı olması gerekir. Kemoterapi sonrası nötropeninin sebepleri kemik iliğinden azalmış üretim, artmış kullanım ya da ikisinin kombinasyonudur(5).

Nötropenik hastalar enfeksiyonlara yatkındırlar. Bu enfeksiyonlar genellikle hastanın kendi cilt ya da bağırsak florasından kaynaklanır. Nötropeninin süresi ve şiddeti nötropenik ateş geliştirme riskini önemli ölçüde belirler(5).

GC-SF'ler nötropeni tedavisinde etkili olsa da, nötropenik ateş kemoterapi dozunun azaltılmasının ve tedavide gecikmenin en sık sebebidir. Hastaneye yatan hastalarda mortalite % 10'dur, hatta çoklu ya da ağır morbiditesi olan hastalarda bu oran % 20'ye çıkmaktadır. Uzun dönemde ise tedavinin dozunun azaltılmasına, geciktirilmesine, bazen de değiştirilmesine sebep olduğundan kanser mortalitesinde artış yapmaktadır(6).

Tablo 1 Febril nötropeni risk faktörleri(5)

Hastayla ilişkili	
Yaş	> 65 yaş
ECOG performans skorlaması	≥ 2
Beslenme durumu	albümin < 35 g/dl
Komorbidite sayısı	1=> % 27 artış 2=> % 67 artış 3=> % 125 artış
Kanserle ilişkili	
Kanser evresi	ileri evre
Tedaviye cevap	tam ya da parsiyel cevap=> düşük risk progresif hastalık=> yüksek risk
Daha önce atak geçirmesi	1. kürde nötropenik ateş nöbeti geçirenlerde 2-6. kürlerde risk 4 katına çıkar
Tedaviyle ilişkili	
Doz yoğunluğu	planlanmış dozun % 85'inden fazlasının uygulanmış olması
Adjuvan tedavi protokolleri	doksorubisin 60 mg/m ² +siklofosamid 600 mg/m ² 14 günde bir 4 kür, arkasından paclitaksel 175 mg/m ² 14 günde bir 4 kür dosetaksel 75 mg/m ² +doksorubisin 50 mg/m ² +siklofosamid 500 mg/m ² 21 günde bir 6 kür Siklofosamid 100 mg/m ² /gün 1. ve 14. günlerde +metotreksat 40 mg/m ² iv 1. ve 8. günlerde+5-FU 600 mg/m ² 1. ve 8. günlerde, 28 günde bir 6 kür dosetaksel 75 mg/m ² +siklofosamid 600 mg/m ² 21 günde bir 4 kür 5-FU 500 mg/m ² +epirubisin 100 mg/m ² +siklofosamid 500 mg/m ² 21 günde bir 3 kür, arkasından dosetaksel 100 mg/m ² 21 günde bir 3 kür doksorubisin 60 mg/m ² +siklofosamid 600 mg/m ² 21 günde bir, 3 kür, arkasından dosetaksel 100 mg/m ² 21 günde bir 3 kür
Metastatik hastalık tedavi protokolleri	trastuzumab 2 mg/kg (yükleme dozu 4 mg/kg)+dosetaksel 100 mg/m ² 21 günde bir dosetaksel 100 mg/m ² 21 günde bir paklitaksel 175 mg/m ² 21 günde bir
Yan etkiler	intravenöz hidrasyon gerektiren ağırlı eritamatöz/ülsere oral mukozit absolü nötrofil sayısı (ANS)<500 hc/mm ³ ≥ 7 gün absolü lenfosit sayısı (ALS)<700 hc/mm ³ absolü monosit sayısı<150 hc/mm ³

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Nötropenik ateşte ilk doz antibiyotiğin geciktirilmeden verilmesi hayati önem taşır. Ampirik tedavinin verilebilmesi için ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile

enfeksiyon lokalizasyonunun saptanmaya çalışılması, enfeksiyon lokalizasyonuna göre ve hastanın bulunduğu bölgede sık rastlanan patojenlere göre tedavinin belirlenmesi gerekmektedir. Ampirik tedavi başlamadan önce hastadan kan, idrar, gaita kültürü alınmalı, sonuçları çıkınca tedavi patojenin duyarlı olduğu tedaviyle değiştirilmelidir. Ancak erken müdahale hastanın mortalitesini büyük oranda etkiler(7).

Presepsin, CD14'ün çözünebilir komponentinin bir subtipidir. CD14, monosit/makrofajların yüzeyinde bulunan, lipopolisakkaritlere afinitesi yüksek olan glikoproteinden oluşan bir reseptördür. Membranöz ve çözünebilir komponentleri vardır(8). Presepsinin bakterilerin monositler tarafından fagosite edilmesiyle ortaya çıkması, bakteriyel enfeksiyonun ve sepsisin erken tanısında presepsinin kullanılmasını gündeme getirmiş ve bu yönde birçok çalışma yapılmasına neden olmuştur(9).

Onkolojik bir acil olan nötropenik ateşi erken evrede yakalayarak tedaviye zamanında başlamak ve mortaliteyi azaltmak için bir belirtecin saptanması faydalı olabilir. Bu çalışmadaki amacımız, kemoterapi sonrası nötropenik olan hastalarda, bakteriyel enfeksiyonun erken tanınması açısından presepsinin kullanılabilirliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KANSER

2.1.1. Tanımı

Kanser, hücre DNA' sındaki bazı somatik değişiklikler sonucu hücrenin kontrolsüz çoğalmasıdır. Bu değişikliklerin çoğu DNA'daki sekans değişiklikleri yani mutasyonlardır. Mutasyonlar replikasyon hatalarından ya da karsinogene maruziyetten dolayı olabilir, ve DNA'daki tamir süreçlerinin doğru işlememesi sonucu kötüleşebilir. Kanserlerin çoğu sporadik olmakla beraber ailesel de olabilmektedir(10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Bütün kanserlerin kaydını tutan bir sistem henüz bulunmamaktadır. Kanser insidansı ve mortalitesi the *National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology, and End Results* (SEER) veri tabanına göre tahmin edilmektedir Amerika'da 2019'da erkeklerde en sık görülen kanserler sırasıyla prostat, kolorektal ve melanomayken, kadınlarda meme, uterus ve kolorektaldir (11).

Kanser için en önemli risk faktörü yaştır. Hastaların üçte ikisi 65 yaş üstüdür. 0-49 yaş arası her 29 erkekten ve 19 kadından biri, 50-59 yaş arası 15 erkek ve 17 kadından biri, 60-69 yaş arası 6 erkekten ve 10 kadından biri ve 70 yaş üzeri 3 erkek ve 4 kadından biri kanser geliştirir. Genel olarak erkeklerin % 44'ü ve kadınların % 38 i tüm hayatları süresince kanser geliştirme riskine sahiptir(10).

2.1.3. Etiyoloji

Kanserlerin küçük bir kısmı *germline* mutasyonlardan kaynaklı olurken, % 90'ı somatik mutasyonlar ve çevresel faktörlerden kaynaklıdır(12).

Kanser risk faktörleri iki ayrı kategoride incelenir; intrinsik faktörler ve intrinsik olmayan faktörler.

İntrinsik faktörler; DNA replikasyonlarındaki kaçınılmaz, spontan, rastgele hataları kapsar. Bu hataların hızı farklı türlerde farklıdır(13).

Rastgele mutasyonların geçici ya da kalıcı olması o hücrenin hayatta kalma yeteneğine ve bölünmesine bağlıdır. *Driver* mutasyonlar kansere sebep olan mutasyonlar iken *passenger* mutasyonlar kansere sebep olmayan ama kanser hücrelerinde genellikle olan mutasyonlardır. Kanser olması için birden fazla *driver* mutasyona ihtiyaç olması kansere direnci artırır (13).

İntrinsik olmayan faktörler; endojen ve ekzojen olmak üzere ikiye ayrılır. Ekzojen faktörler modifiye edilebilen eksternal faktörleri (virüsler, karsinojenler gibi) ve yaşam tarzını (sigara, alkol, egzersiz) içerir. Endojen faktörler ise kişiye göre değişen az miktarda modifiye edilebilen hormonal, metabolik vb. faktörlerdir (13). 2017’de yapılan bir çalışmada göre kansere en çok sebep olan eksternal faktörler sırasıyla; sigara kullanımı, aşırı kilo, alkol, UV (ultraviyole) radyasyonu, fiziksel aktivite olarak belirlenmiştir(14).

Endojen ve ekzojen faktörleri birbirinden bağımsız düşünmek zordur. Bir çok endojen faktör ekzojen şartlardan etkilenir ve modifiye edilebilir. Örneğin obezite genetik bir hastalık olduğu halde aşırı besin tüketimi ve sedanter yaşam gibi modifiye edilebilen dış faktörlerden fazlasıyla etkilenir. Obeziteye bağlı metabolizma, hormon ve inflamasyon değişiklikleri kansere yatkınlık yapar(13).

2.1.4. Patofizyoloji

Kanserin oluşum süreci tamamen gösterilmesi zor bir süreçtir. Kanser tanısı konulduğunda elimizde sadece sonuç olarak oluşan tümör vardır. Ancak sonuç materyalinden de kansere gidiş yoluyla ilgili bazı çıkarımlar yapılmıştır. Buna göre bir hücre çoğalırken doğal evrime ve klonal seleksiyona uğrar. Doğal evrim; hücrenin DNA’sı replike olurken olan mutasyonlardır. Bu mutasyonlar bazen tamir edilir, bazen de edilemez. Kolonal seleksiyon ise, mutasyona uğrayan hücrelerden daha avantajlı olanların çoğalmaya daha meyilli olmasıdır. Buna örnek olarak metabolik ihtiyaçları daha az olan hücrenin daha hızlı çoğalması verilebilir(15).

Otofaji, hücrenin çeşitli streslere bağlı olarak enerji dengesini sağlamak için kendi kendini parçalamasıdır. Farelerde yapılan bir çalışmada, otofajinin ROS (*reaktive oxygen species*), DNA hasarı, inflamasyon ve genom instabilitesi gibi tümör başlatan faktörleri süprese ederek tümör süpressor olarak görev yapabildiği gösterilmiştir. Bu

nedenle otofajide bir bozukluk olmasının da tümör patofizyolojisinde yer alabileceği düşünülmüştür(16).

DNA'daki malign değişiklikler, karsinogenezin ana sebebidir. Genetik materyaldeki bu değişikliklerin en önemli bir sebepleri kronik inflamasyon ve oksidatif streştir(12, 17). ROS hücrede genetik instabiliteye sebep olan, organizmada doğal olarak oluşan en önemli mutajenik faktörlerdir. Hücrede oksijenin metabolize olduğu pek çok reaksiyon vardır. Bunlardan oluşan ara ürünler DNA'da mutasyona sebep olur. Bu mutasyonlar normalde az miktarda olduğundan hücreye adaptasyon için fırsat verirler. Ancak kronik oksidatif stres durumunda hücrede çok fazla baskı oluşur. Hücrenin bu duruma tepki olarak ya adapte olması ya da apoptozise uğraması gerekir. Adaptasyon süreci ise hücrelerden bazılarının malignleşmesine neden olabilir(17).

2.1.5. Tanı

Kanser tanısı çoğunlukla invazif doku biyopsisi ile yapılır. Hiçbir invazif olmayan tanısal test kanser tanısı koymak için yeterli değildir. Tiroid nodülleri gibi bazı nadir durumlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi yeterli olsa da genel olarak tümörün histolojisi, derecesi, invazifliği, hücre yüzey markerlarının ve genetik translokasyonların belirlenmesi için yeterli doku örneği olması gerekir(10).

Bazen metastatik kanserlerde kanserin primer yeri belirlenemeyebilir. O zaman kanserin patolojisine, görüntüleme yöntemlerine ve bazı immünohistokimyasal testlere bakılarak primer belirlenmeye çalışılır(18).

Evreleme için en çok kullanılan yöntem T (tümör), N (nod), ve M (metastaz) evreleme sistemidir. Bu sistem *The International Union Against Cancer ve The American Joint Committee on Cancer* tarafından kurulmuştur. T tümörün büyüklüğünü, N lenf noduna yayılımı, M ise uzak organ metastazını temsil eder. T, N, ve M' nin değişik permütasyonları değişik evreleri temsil eder. Tümörün iyileştirilebilirliği evreyle ters orantılıdır(19). Bazı tümörler için başka evreleme sistemleri kullanılır. Örneğin kolorektal kanserler için Dukes sınıflaması, jinekolojik kanserler için Uluslararası Jinekologlar ve Obstetrisyenler Federasyonu'nun sınıflaması ve Hodgkin's hastalığı için Ann Arbor sınıflaması gibi(20-22). Hematolojik malignitelerde ise anatomik evreleme yapılamayacağından başka

sistemler geliştirilmiştir. Örneğin kronik lenfosittik lösemide Rai ve Binet evreleme sistemleri gibi(23).

Tümör yükünün yanında hastanın fizyolojik rezervi de prognozda önemlidir. Fizyolojik rezervi hastalık tanısı anında düşük olan hastaların prognozu da daha kötüdür. Rezervi, hastanın yaşı ya da Karnofsky ya da *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) skorlamalarıyla değerlendirilir. Yaşlı, Karnofsky performans skorlaması <70, ECOG skoru ≥ 3 olan hastaların prognozlarının daha kötü olması beklenir(24, 25).

Tablo 2 Karnofsky skorlaması(26)

Performans Durumu	Hastanın Fonksiyonel Kapasitesi
100	Normal; yakınma ya da semptom yok
90	Normal aktivite; hastalıkla ilgili minör semptom ve bulgu
80	Eforla normal aktivite; hastalığın bazı semptom ve bulguları
70	Kendine bakabilir; normal aktivite ya da aktif çalışma yapamaz
60	Bazen yardıma ihtiyacı olmakla birlikte çoğu ihtiyacını kendi halledebilir
50	Sıklıkla yardıma ve tıbbi bakıma ihtiyaç duyar
40	Özel bakım ve yardım gerekir
30	Hastane bakımı gerektirecek kadar sakat fakat ölüm riski yok
20	Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi ihtiyacı var
10	Ölmek üzere
0	Ölü

Tablo 3 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorlaması(27)

ECOG Evre 0: Tamamen aktif, bütün aktivitelerini zorlanmadan yapıyor
ECOG Evre 1: Ağır işlerde zorlanır ancak çoğu aktivitesine devam edebilir.
ECOG Evre 2: Kendine bakabilir, ancak çalışamaz, uyanık olduğu zamanın % 50 sinde mobildir.
ECOG Evre 3: Günün yarısından çoğunda yatakta ya da sandalyededir, kendine bakımı sınırlıdır.
ECOG Evre 4: Yatağa bağımlıdır.
ECOG Evre 5: Ölü

2.1.6. Tedavi

Son zamanlardaki gelişmelere rağmen kanser tedavisinin klinik yönetimi önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Kanser tedavisi cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi ve hormonal tedaviden oluşmaktadır(28).

2.1.6.1. Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi, kanser tedavisinde en etkili olan yöntemdir. Hastaların % 40'ı cerrahiyle tedavi edilir. Ancak ne yazık ki solid tümörlerin büyük çoğunluğu teşhis konulduğunda uzak organa metastaz yapmış olduğundan tümör cerrahi olarak çıkarılamamaktadır. Kanser sadece cerrahiyle tedavi edilemese bile tümör rezeksiyonu tedavinin daha etkili olmasında çok önemlidir(10, 29).

2.1.6.2. Radyasyon

Radyasyon kanser hücrelerini yıkmak için kullanılan fiziksel bir ajandır. Bunun için iyonize edici radyasyon kullanılır. Radyasyon temas ettiği dokuda iyonlar oluşturur ve bu şekilde dokudaki hücrelerde enerji birikir. Bu enerji kanser hücrelerini öldürür(28).

Radyasyon tedavisi; kür edici tedavi, palyatif tedavi, adjuvan (cerrahiden sonra mikroskopik tümör hücrelerini öldürmek için) ya da neoadjuvan (cerrahiden önce tümör boyutunu küçültmek için) tedavi olarak kullanılabilir(28).

2.1.6.3. Sistemik tedaviler

Sistemik kanser tedavileri dört gruptan oluşur. Sitotoksik ajanlar hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş tümörlerde ampirik olarak gerileme yapan özellikle DNA ve mitoz bölünme üzerinde etki gösteren ajanlardır. Hedefe yönelik tedavi, tümörü malign yapan ya da tümör tarafından eksprese edilen moleküller üzerinde etkili olan ajanlardır. Hormonal tedavi meme, prostat, ve uterus tümörlü hastalarda östrojen ve androjen salgılayan biyolojik yolaklar üzerinden etki eder. Biyolojik tedaviler anti-EGFR ya da sitokin antikoları gibi, hedeflere etki ederek ya da hasta immün sistemini kanser hücrelerini öldürmek üzere indükleyerek çalışır(30, 31).

Kemoterapinin birçok yan etkisi vardır. Bunlar arasında ateş, enfeksiyon, nötropeni, trombositopeni, anemi, bulantı, kusma, ishal, malnütrisyon, dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, derin ven trombozu, pulmoner emboli, alopesi, gonadal disfonksiyon vardır (10, 32).

Nötropenik Ateş

Kanser tedavisinde çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Bunlar cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin çeşitli kombinasyonlarını içerir. Teknolojideki gelişmelere rağmen

kemoterapi tedavisi vazgeçilmezdir. Kemoterapötik ajanlar hücre siklusunun çeşitli aşamalarına etki eder. Tümör hücrelerinin yanında saç, kemik iliği ve gastrointestinal sistemin mukoza hücreleri gibi hücrelere de etki eder. Buna bağlı olarak alopesi, myelosüpresyon, ateş, gastrointestinal değişiklikler görülebilir(33).

Nötropeni, nötrofil sayısının 1500 hc/mikroL nin altında olmasıdır. Absolü nötrofil sayısının 500 hc/ mikroL'nin altında olması şiddetli nötropeni olarak tanımlanırken 100 h/ mikroL'nin altında olması derin nötropeni olarak tanımlanır(34).

Ateş, vücut sıcaklığının bir kez 38.5 °C ve üstünde olması ya da 24 saat için de üç kez 38 °C ve üstünde olmasıdır. Ateşi olan hastalarda kan sayımı yapılmalıdır. Nötrofil sayısının 500/ mikroL'nin altında olması ya da 48 saat içinde 500/ mikroL'nin altına inmesi bekleniyorsa hastaya nötropenik ateş tanısı konulur(33).

Nötropenik ateşli hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak üçe ayrılır. Risk MASCC (*Multinational Association for Supportive Care of Cancer*) skorlamasına göre değerlendirilir. En yüksek skor 26'dır. Skor ≥ 21 olanlar düşük riski, <21 olanlar yüksek riski gösterir. Hematolojik maligniteler maksimum 22 ye ulaşabilirler, bu nedenle neredeyse her zaman yüksek risklidirler. Yüksek riskli hastaların hastaneye yatırılması ve intravenöz (iv) geniş spektrumlu antibiyotik (ab) tedavisi verilmesi gerekir. Orta ve düşük riskli hastalar hastaneye yatmadan oral ya da iv ab tedavisi alabilirler(35). Febril nötropenin yönetimi farklı merkezlerde farklı şekilde yapılabilir. Ancak MASCC skorlaması ortak bir yaklaşım olması, tedavinin standardize edilmesi açısından faydalıdır. Febril nötropenide rasyonel antibiyotik kullanımı da aynı şekilde hastane masraflarını ve mortaliteyi azaltır. Kültür sonuçları çıkana kadar uygun ampirik tedavi verilmesi, sonuçlar çıktıktan sonra patojene özel tedavinin verilmesi kabul edilen tedavi yaklaşımıdır(33).

Tablo 4 MASCC skorlaması(36)

Prognostik faktör	Skor
Hastalığın şiddeti	
Asemptomatik ya da hafif semptomlar	5
Orta şiddette semptomlar	3
Hipotansiyon yok (sistolik kan basıncı > 90 mm Hg)	5
Kronik obstruktif pulmoner hastalık yok	4
Solid tümörlü hasta ya da fungal enfeksiyon öyküsü yok	4
Parenteral sıvı ihtiyacı olan dehidratasyon yok	3
Ayaktan takip edilme durumu	3
Yaş > 60	2

2.2. PRESEPSİN

Mikrobiyolojik ajanlara karşı oluşan immün reaksiyon doğal immünite ve kazanılmış immünite olarak ikiye ayrılır(9).

Doğal immünite mikroba hızlı yanıt veren sistemdir. Antimikrobiyal peptitler, fagositoz ve komplemanlardan oluşur. Doğal immünitenin aktive olması patojenlerin, özellikle monositlerin/makrofajların yüzeyindeki reseptörler tarafından tanınması ile olur. Bu reseptörler çoğu patojenin yüzeyinde bulunan birçok antijeni tanırlar. Antijenlerin tanınmasından sonra hücreler direkt olarak patojen üzerinde etkilerini gösterirler. Kazanılmış immünite ise daha geç ancak patojene spesifik yanıt veren sistemdir(9).

CD14, *toll-like receptor* (TLR)-4 ve *lipopolysaccharide binding protein* (LBP) 'e lipopolisakkaridlerin (LPS) prezentasyonuna yardım eden, myeloid hücrelerin membranında bulunan bir ko-reseptördür(37). Bu lipopolisakkaritler özellikle makrofaj, monosit ve nötrofillerin fagosite ettikleri bakterilerin hücre duvarlarında bulunur(38). Reseptörün uyarılmasından sonra CD14 ün membranöz parçası (mCD14) yıkılıp düzeyi azalırken, sCD14 hücreden salgılanır(38). Daha sonra katepsin D ve diğer proteazlar tarafından sCD14-ST (subtip) olan presepsine dönüştürülür(39). Presepsinin özellikleri; sağlıklı bireylerde de ölçülmesi, enfeksiyonun erken evresinde yükselmesi ve doğal immünitenin aktivitesiyle doğru orantılı olmasıdır(9). Ayrıca lökopenisi olan hastalarda da yükselmesi presepsinin monosit dışında hücreler tarafından da salgılanabileceğini gösterir(40).

2.2.1. Presepsinin Ölçümü

Presepsin ilk başta iki adımlı standart ELISA (*enzyme-linked immunosorbent sandwich assay*) kitiyle ölçülmekteydi. Ancak bu ölçüm 4 saat sürüyordu ve doğruluktan yoksundu. Daha sonra tek basamaklı bir ELISA presepsin test kiti geliştirilmiştir ve rekombinant presepsin ve iki yeni antipresepsin antikoru kullanılarak ölçüm yapılmaya başlanmıştır. Bu şekilde test süresi 1,5 saate düşmüştür. Ayrıca iki basamaklı kitin 3-150 ng/ml olan ölçüm aralığı 0,05-3 ng/ml' ye düşmüştür. En son geliştirilen *pathfast* presepsin ölçüm sistemi ise CLEIA (*chemiluminescent enzyme immunoassay*) yöntemine dayanır, presepsin düzeyini 17 dk.'da ölçer, sensitivitesi

yüksektir ve tam otomatiktir. Özellikle acil serviste, yoğun bakım ünitelerinde ve ameliyathanelerde kullanmak için uygundur(9). Presepsinin kandaki hemoglobin, bilirubinler, lipidler, romatoid faktör gibi moleküllerle etkileşimi saptanmamıştır(41).

Presepsin düzeyi bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre, gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda gram pozitiflere göre, abdominal ve üriner enfeksiyonlarda, diğer bölgelerdeki enfeksiyonlara göre daha yüksektir (9).

Presepsin, CRP, sedimentasyondan farklı olarak inflamasyonda yükselmemektedir. Bakteriyel enfeksiyona spesifiktir. Ayrıca hastanın tedaviye cevabıyla doğru orantılı olarak azalır(40).

Presepsin böbrekten atılır. Bu nedenle böbrek hastalığı olan hastalarda daha yüksek saptanır(40).

Presepsinin normal değerini saptamak için çeşitli çalışmalar yapılmış her seferinde farklı değerler saptanmıştır. Bunda çalışılan grupların az sayıda hasta içermesi ve farklı popülasyonlarda yapılmasının sebep olduğu düşünülmektedir. Kesin bir kesim değeri belirlenemese de 500' ng/L(0,5 mg/L)'den büyük değerlerin dikkate alınması gereklidir(42).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Kasım 2019-Nisan 2020 arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvurmuş solid malign neoplazmı olan ve nötrofil <1500 hc/mm³ olan 25 hasta ve herhangi bir sebeple başvurmuş bilinen kronik hastalığı ve aktif enfeksiyonu bulunmayan 22 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır.

Çalışmaya yaşı 18'den küçük olanlar, gebeler, aktif enfeksiyonu olanlar, böbrek ya da karaciğer yetmezliği olanlar, malignite dışında bir sebepten dolayı nötropenik olan hastalar, çalışmaya onay vermeyenler, kontrol grubu için aktif enfeksiyonu, herhangi bir ek hastalığı ve gebeliği bulunanlar alınmamıştır.

Kontrol grubunun sağlıklı olma durumu anamnezde bilinen hastalığı olmama ve polikliniğe başvuru sırasında yapılan fizik muayene ve tetkiklerde bir hastalık saptanmama olarak tanımlanmıştır.

Etik kurul izni, 31/10/2019 tarih ve 25/01 sayılı Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

3.2. TESTLER VE ÖLÇÜMLER

Çalışmaya alınan tüm bireylerden anamnez alınmış, fizik muayeneleri yapılmış, ateşleri ölçülmüş, özgeçmişleri sorgulanmıştır. Bireylerden hasta grubunun rutin olarak tam kan sayımı, biyokimya, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), prokalsitonin, kan ve idrar kültürü, akciğer filmi tetkikleri yapılmış, kontrol grubu ise herhangi bir sebeple tam kan sayımı, biyokimya, CRP ve ESR değerleri bakılmış olanlardan seçilmiştir. Her iki gruptan da 10 cc kan biyokimya tüpüne alınmış, santrifüj edilmiş ve serumları ayırılıp -24°C'de dondurucuda saklanmış ve daha sonra bu serumlarda presepsin düzeyi bakılmıştır.

3.3. LABORATUVAR ANALİZİ

Hasta ve kontrol grubundaki her bir hastadan 8-10 ml biyokimya tüpüne venöz kan alınıp, steril koşullarda 20 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serumlar çalışma anına kadar derin dondurucuda -24°C'de temiz ve kuru eppendorf tüplerinde saklanmıştır. Serumlar oda sıcaklığında çözündürüldükten sonra Sunred Biotechnology marka Human Presepsin ELISA kit ile çalışılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiki değerlendirmede parametrelerin normal dağılıp dağılmadığını anlamak için *Shapiro-Wilk* normallik testi yapılmıştır. Normal dağılan parametrelerde ortalama ve standart deviasyon kullanılırken, normal dağılmayan parametreler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri kullanılmıştır. Normal dağılan gruplarda *Pearson* testiyle normal dağılmayan gruplarda *Spearman's rho* testi ile korelasyon analizi yapılmıştır.

Bağımsız normal dağılmayan iki devamlı grup karşılaştırılmalarında *Mann-Whithney U* testi kullanılmıştır.

İstatistiki değerlendirmede SPSS 24.0 programından faydalanılmıştır ve $p < 0,005$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Hasta grubunda 12 kadın, 13 erkek bulunurken kontrol grubunda 14 kadın 8 erkek vardı. Hasta grubunun yaş ortalaması 57,76 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 57,64'tür. Hastalardan 10 tanesinin ateşi varken 15 tanesinin ateşi yoktu (**Tablo 5**).

Hastalardan 4 tanesinin en az bir kültür sonucu pozitifdir.

Tablo 5. Demografik Bulgular

	Nötropenik (n=25)	Kontrol (n=22)	p
Yaş(yıl)	57,76±8,44	57,64±11,46	0,966
Cinsiyet			
Kadın	12(% 48)	14(% 64)	0,292
Erkek	13(% 52)	8(% 36)	
Vücut sıcaklığı≥38 °C			
Evet	10(% 40)	0(% 0)	
Hayır	15(% 60)	22(% 100)	
Kültür			
Pozitif	4(% 16)	Yok	
Negatif	21(% 84)	Yok	
Kanserler			
Akciğer	9(% 36)		
Meme	5(% 20)		
Over	3(% 12)		
2(% 8)			
Nörendokrin			
Mesane	2(% 8)		
Serviks	2(% 8)		
Periton	1(% 4)		
Mide	1(% 4)		

4.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR

Yapılan çalışmada hastaların presepsin düzeyi kontrol grubundan daha yüksek çıkarken ($p<0,001$), tüm gruplarda kadınlar ve erkekler arasında presepsin düzeyi açısından anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,614$).

Nötropenik hastaların kendi içinde değerlendirilmesinde; ateşi olanların presepsin düzeyi olmayanlara göre, kültürü pozitif olanlarda ise kültürü negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (**Tablo 6**).

Tablo 6 Nötropenik Hastalarda Presepsin Düzeyleri

	Presepsin düzeyi(mg/L)	p değeri
Vücut sıcaklığı ≥ 38 °C		<0,001
Evet	0,695(0,16-1,82)	
Hayır	0,19(0,09-1)	
Kültür		<0,001
Pozitif	0,755(0,62-1,82)	
Negatif	0,2(0,09-1)	

CRP düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken ($p < 0,001$); hem kültürü pozitif olanlarda negatif olanlara göre hem de ateşi olanlarda olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**Tablo 7**).

Tablo 7 Hasta grubunda CRP düzeyleri

	CRP düzeyi(mg/L)	p değeri
Ateş ≥ 38 °C		
Evet	213,6 \pm 70,819	<0,001
Hayır	24,935 \pm 46,867	
Kültür		
Pozitif	202 \pm 58,737	0,003
Negatif	52,34 \pm 86,204	

Prokalsitonin düzeyi kültürü pozitif olanlarda negatif olanlara göre, ateşi olanlarda ise olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tablo 8 Hasta grubunda prokalsitonin düzeyleri

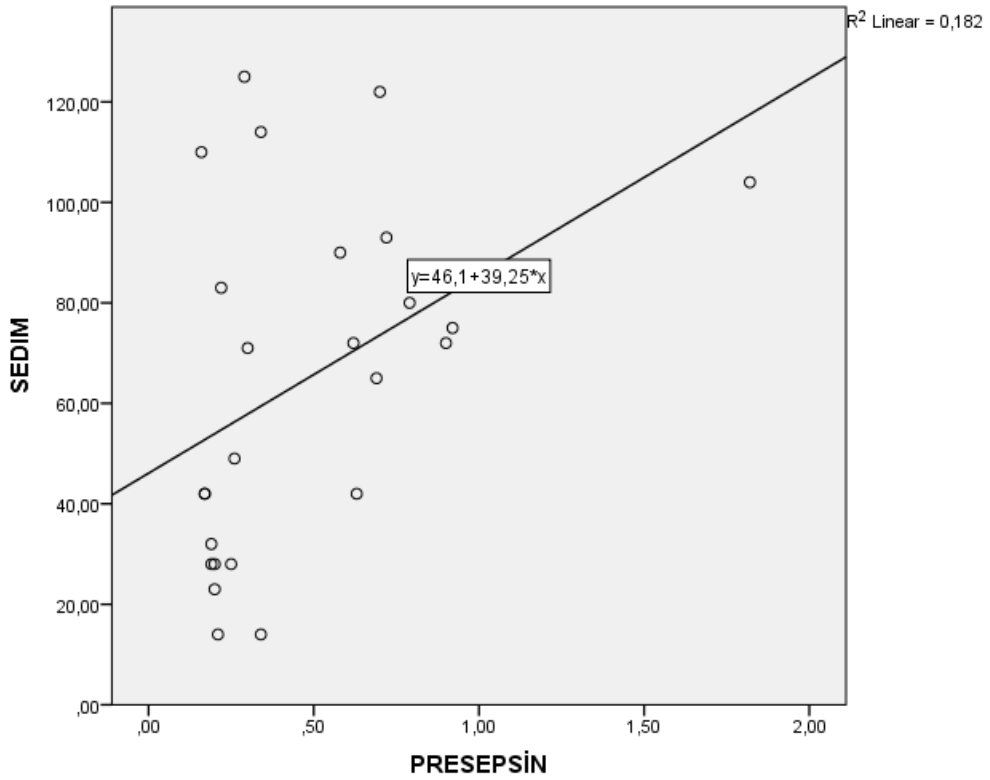
	Prokalsitonin düzeyi (ng/mL)	p değeri
Vücut sıcaklığı ≥ 38 °C		
Evet	0,546(0,05-21)	0,019
Hayır	0,65(0,02-0,84)	
Kültür		
Pozitif	0,754(0,05-21)	<0,001
Negatif	0,081(0,02-4,98)	

ESR düzeyi kültürü pozitif olanlarda negatif olanlara göre, ateşi olanlarda ise olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**Tablo 9**).

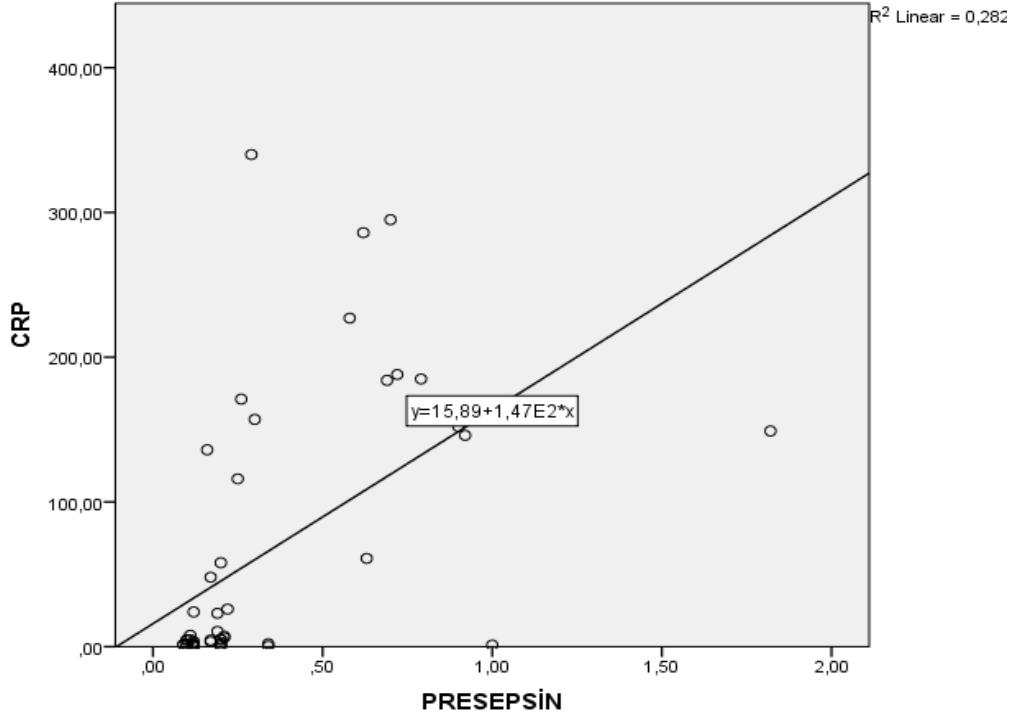
Tablo 9 Hasta grubunda sedimentasyon düzeyleri

	Sedimentasyon düzeyi(mm/h)	p değeri
Vücut sıcaklığı ≥ 38 °C		<0,001
Evet	93,6 \pm 21,077	
Hayır	45,4 \pm 28,147	
Kültür		0,026
Pozitif	87,25 \pm 14,127	
Negatif	60,429 \pm 36,038	

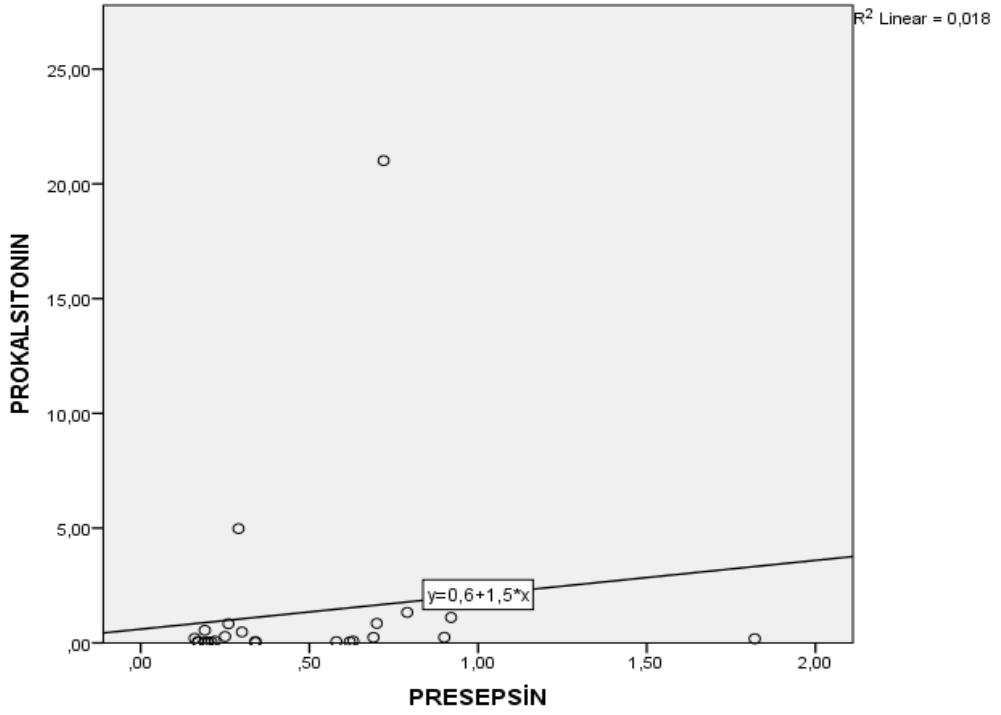
Presepsin düzeyleri ile sedimentasyon (**Şekil 1**), CRP (**Şekil 2**) ve prokalsitonin (**Şekil 3**) değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p=0,027$ $r=0,443$, $p<0,001$, $r=0,594$ $p=0,02$ $r=0,462$).



Şekil 1. Presepsin düzeyleri ile ESR seviyeleri arasındaki ilişki



Şekil 2.Presepsin düzeyleri ile CRP seviyeleri arasındaki ilişki



Şekil 3.Presepsin düzeyleri ile prokalsitonin seviyeleri arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Sunulan bu çalışma, nötropenik hastalar grubunda serum presepsin düzeyi ölçümünün, enfeksiyonu daha erken evrede saptanabileceğini göstermesi bakımından önemli bir çalışmadır. Serum presepsin düzeyi hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Ateşi olan hastalarda olmayanlara göre kültür pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha yüksekti. Prokalsitonin, CRP ve ESR her biri, ateşi olanlarda olmayanlara göre ve kültürü pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha yüksek bulundu. Presepsin değeri prokalsitonin, CRP ve ESR değerleri ile pozitif korelasyon içindeydi.

Nötropenik ateşi olan çocuklarda yapılan bir çalışmada CRP ve prokalsitonin değerleri kültürü pozitif hastalarda daha yüksek bulunurken presepsin değerlerinde fark çıkmamıştır. Aynı çalışmada hastalar nötropenik olduğu halde presepsin değerlerinin yine de hasta grubunda yükselebildiği görülmüştür(43).

Yine pediatrik, kemoterapiye bağlı nötropenik olan hastalarda yapılan bir çalışmada ise kültür pozitif olan hastalarda, negatif olanlara göre, ateşi olanlarda olmayanlara göre presepsin düzeyi daha yüksek bulunmuştur(44).

Başka bir çalışmada ise sağlıklı, SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) pozitif, sepsis, ağır sepsis ve septik şoktaki hastalarda presepsin değerleri karşılaştırılmış, hastanın durumu kötüleştikçe presepsin değerinin yükseldiği saptanmıştır(45).

Acil servise başvuran, SIRS pozitifliği olan hastalarda SLE (sistemik lupus eritematozis) ve sepsisi ayırt etmek için yapılan bir çalışmada presepsinin sepsisi SLE'den ayırt etmede etkili olduğu gözlenmiştir(46).

Presepsinin mantar enfeksiyonunu tanımadaki etkinliğini göstermek için yapılan bir çalışmada ise 11 tane fungemisi olan hastada prokalsitonin ve presepsin bakılmış, ve SOFA (*sequential organ failure assesment*) skoru hesaplanmıştır. Sonuç olarak hem presepsin değeri hem prokalsitonin değeri SOFA skoruyla pozitif korele olarak bulunmuştur. Fungemisi düzelen, genel durumu iyiye giden hastaların ise presepsininin düştüğü görülmüştür(47).

Japonya’da yapılan bir çalışmada kemoterapi alan hematolojik maligniteli hastalarda seri presepsin ölçümleri yapılmıştır. Tek tek monosit, nötrofil ve beyaz küre sayıları takip edilirken beyaz küre sayısı ile presepsin düzeyi ilişkili bulunmamış. Bunun sebebi olarak presepsinin çoğunlukla monositlerden salınması ve dokulardaki makrofajların presepsini belli bir seviyeye ulaştırması olarak yorumlanmıştır. Bakteriyemisi olan hastaların çoğunda, gram negatif üremesi olanların ise hepsinde presepsin seviyesi erken dönemde yükselmiştir(48). Ancak hematolojik maligniteli nütropenik ateşli hastalarla yapılan başka bir çalışmada enfekte hastalarda presepsin değeri yükselmezken prokalsitonin değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ise nütropenik hastalarda presepsinin tanısal değerinin daha düşük olabileceği sonucuna varılmıştır(49).

Slovenya’da presepsinin sepsisteki kullanılabilirliğini ölçmek için yapılan bir çalışmada ise sepsise iki ayrı kültür sonucu ve prokalsitonin değerleriyle karar verilmiş ve buna göre sepsisteki hastalar ile aseptik menenjitli olan hastalarda presepsin değeri karşılaştırılmıştır. Sonuçta sepsisteki hastalarda presepsin değeri daha yüksek çıkmıştır. Gram negatif ve pozitiflerde ise fark saptanmamıştır(50).

Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada ise sepsisten şüphelenilen hastalarda kan kültürü ve SeptiFast testi yapılmış, presepsin ve prokalsitonin düzeyleriyle karşılaştırılmıştır. SeptiFast kanda bakteriyemi ve fungemiye ölçen bir testtir. Sonuç olarak SeptiFast pozitif gelenlerde prokalsitonin ve presepsin anlamlı olarak yüksekken, kan kültürü pozitif ve negatif olanlarda anlamlı bir fark bulunamamıştır(51).

Sunulan bu çalışmada çıkan kültürleri pozitif olan hastalarda presepsinin daha yüksek olması ve nütropenik hastalarda da bakteriyel enfeksiyonda presepsinin yükselmesi literatürdeki çoğu çalışmanın sonucuyla uyumludur. Bazı çalışmalarda kültürleri pozitif olanlarda anlamlı fark olmaması sonucu örneğin miktarı ve kalitesi, enfeksiyonun şiddeti, laboratuvarın yetersizliği gibi sebeplerle kültür sonuçlarının etkilenmesi olabilir(9).

Yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada presepsinin özellikle sepsisin erken döneminde prokalsitonin ve CRP’ye göre daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir(52). 2017’ de yapılan bir metanalizde ise, presepsinin performansı CRP

ve prokalsitoninle aynı bulunmuştur. Ancak presepsin 2. saatte yükselmeye başlarken CRP 4. saatte, prokalsitonin 8. saatte yükselmektedir. Bu nedenle presepsinin erken tanıda kullanılması düşünülebilir(53). Sunulan bu çalışmada serum örneği sadece hastanın başvuru sırasında alınmıştır ve bu şekilde presepsin, CRP ve prokalsitonin ile korele bulunmuştur.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlaması hasta sayısının azlığıdır. Çalışma süresinin kısıtlı olması, tek merkezli bir çalışma olması, kemoterapi alan hastaların bir kısmına profilaktik olarak GC-SF uygulanması hasta sayısının azlığına sebep olan etkenlerdir. Bir diğer kısıtlama, hastaların homojen olmamasıdır. Hasta grubu içinde değişik kanser gruplarından hastalar vardır ve bu hastaların birçoğunun ek hastalıkları bulunmaktadır.

Çalışmanın güçlü yanı ise özellikle yetişkinlerde solid tümörlerde nütropenik ateşte presepsin değeri bakılan literatürden görüldüğü kadarıyla başka çalışma olmamasıdır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada presepsin değeri nötropenik hastalarda, kontrol grubuna göre, ateş olan nötropenik hastalarda olmayanlara göre, kültür sonucu pozitif olanlarda olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar genel olarak literatürdeki verilerle uyumludur.

Presepsin hızlı, bakılması kolay, serumda bakılan bir parametredir. Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre presepsin bakteriyel enfeksiyonun tanısında kullanılabilir. Ancak yetişkin solid malign tümörlü hastalarda presepsinle daha büyük bir hasta popülasyonu, hasta grubunun homojenliği sağlanarak çalışmalar yapılması gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *Journal of epidemiology and global health*. 2019;9(4):217-22.
2. Furue H. [Chemotherapy cancer treatment during the past sixty years]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2003;30(10):1404-11.
3. Frei E, 3rd. Curative cancer chemotherapy. *Cancer research*. 1985;45(12 Pt 1):6523-37.
4. Iki S, Urabe A. [Prevention and treatment of the side effects of cancer chemotherapy]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2000;27(11):1635-40.
5. Fontanella C, Bolzonello S, Lederer B, Aprile G. Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2014;9(4):239-45.
6. Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;120:163-79.
7. Oberoi S, Suthar R, Bansal D, Marwaha RK. Febrile neutropenia: outline of management. *Indian journal of pediatrics*. 2013;80(2):138-43.
8. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2005;11(5):234-8.
9. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2019;111:649-56.
10. Harrison's principles of internal medicine. Twentieth edition ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018 2018. 1 p.
11. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(5):363-85.
12. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Annals of African medicine*. 2019;18(3):121-6.
13. Wu S, Zhu W, Thompson P, Hannun YAJNc. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. 2018;9(1):1-12.
14. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):31-54.
15. Graham TA, Sottoriva A. Measuring cancer evolution from the genome. *The Journal of pathology*. 2017;241(2):183-91.
16. Poillet-Perez L, White E. Role of tumor and host autophagy in cancer metabolism. *Genes & development*. 2019;33(11-12):610-9.
17. Andrisic L, Dudzik D, Barbas C, Milkovic L, Grune T, Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox biology*. 2018;14:47-58.
18. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9824):1428-35.
19. Feng SH, Yang ST. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2019;25(4):270-9.

20. Abdul Aziz NA, Mokhtar NM, Harun R, Mollah MM, Mohamed Rose I, Sagap I, et al. A 19-Gene expression signature as a predictor of survival in colorectal cancer. *BMC medical genomics*. 2016;9(1):58.
21. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecologic oncology*. 2017;146(2):405-15.
22. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-68.
23. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10129):1524-37.
24. Young J, Badgery-Parker T, Dobbins T, Jorgensen M, Gibbs P, Faragher I, et al. Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status. *Journal of pain and symptom management*. 2015;49(2):258-64.
25. Kelly CM, Shahrokni A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. *Journal of oncology*. 2016;2016:6186543.
26. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC medical informatics and decision making*. 2013;13:72.
27. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.
28. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International journal of medical sciences*. 2012;9(3):193-9.
29. Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nature reviews Clinical oncology*. 2015;12(2):115-24.
30. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam SB, Singh H, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *The Lancet Oncology*. 2020;21(2):250-60.
31. Sledge GW, Jr., Hu P, Falkson G, Tormey D, Abeloff M. Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(2):262-6.
32. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(16):1108-17.
33. Ferreira JN, Correia LRBR, Oliveira RMD, Watanabe SN, Possari JF, Lima AFCJRbde. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. 2017;70(6):1301-8.
34. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. [Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room]. *Revista chilena de infectología : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. 2018;35(1):62-71.
35. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(5):1487-95.

36. Ahn S, Lee Y-S, Chun Y, Lim K, Kim W, Lee J-L. Predictive factors of bacteraemia in low-risk patients with febrile neutropenia. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2011;29:715-9.
37. Chenevier-Gobeaux C, Bardet V, Poupet H, Poyart C, Borderie D, Claessens YE. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Annales de biologie clinique*. 2016;74(1):93-7.
38. El-Madbouly AA, El Sehemawy AA, Eldesoky NA, Abd Elgalil HM, Ahmed AM. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infection and drug resistance*. 2019;12:311-9.
39. Zheng Z, Jiang L, Ye L, Gao Y, Tang L, Zhang M. The accuracy of presepsin for the diagnosis of sepsis from SIRS: a systematic review and meta-analysis. *Annals of intensive care*. 2015;5(1):48.
40. Miyoshi M, Inoue Y, Nishioka M, Ikegame A, Nakao T, Kishi S, et al. Clinical evaluation of presepsin considering renal function. *PloS one*. 2019;14(9):e0215791.
41. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2011;412(23-24):2157-61.
42. Jabor A, Kubíček Z, Labanczová M, Franeková J. Presepsin: what is important for correct interpretation. *Vnitřní lékařství*. 2019;65(7-8):490-6.
43. Özdemir ZC, Düzenli-Kar Y, Canik A, Küskü-Kiraz Z, Özen H, Bör Ö. The predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, presepsin, and soluble-triggering receptor expressed on myeloid cell levels in bloodstream infections in pediatric patients with febrile neutropenia. *The Turkish journal of pediatrics*. 2019;61(3):359-67.
44. Olad E, Sedighi I, Mehrvar A, Tashvighi M, Fallahazad V, Hedayatiasl A, et al. Presepsin (sCD14) as a marker of serious bacterial infections in chemotherapy induced severe neutropenia. *Iranian journal of pediatrics*. 2014;24(6):715-22.
45. Maurice M, Nafea D, Sawy M, Swelem R, Youssef S. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker of Sepsis in Egyptian Patients with Acute Myeloid Leukemia. *American Journal of Molecular Biology*. 2014;04:169-76.
46. Echeverri A, Naranjo-Escobar J, Posso-Osorio I, Aguirre-Valencia D, Zambrano D, Castaño GL, et al. Neutrophil CD64 expression, procalcitonin and presepsin are useful to differentiate infections from flares in SLE patients with SIRS. *Lupus*. 2018;27(7):1130-9.
47. Bamba Y, Moro H, Aoki N, Koizumi T, Ohshima Y, Watanabe S, et al. Increased presepsin levels are associated with the severity of fungal bloodstream infections. *PloS one*. 2018;13(10):e0206089.
48. Koizumi Y, Shimizu K, Shigeta M, Okuno T, Minamiguchi H, Kito K, et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):27.
49. Ebihara Y, Kobayashi K, Ishida A, Maeda T, Takahashi N, Taji Y, et al. Diagnostic performance of procalcitonin, presepsin, and C-reactive protein in patients with hematological malignancies. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2017;31(6).
50. Jereb M, Mavric M, Skvarc M, Drobnic A, Dolenc S, Strunjas NP, et al. Usefulness of presepsin as diagnostic and prognostic marker of sepsis in daily clinical practice. *Journal of infection in developing countries*. 2019;13(11):1038-44.
51. Mihajlovic D, Brkic S, Uvelin A, Draskovic B, Vrsajkov V. Use of presepsin and procalcitonin for prediction of SeptiFast results in critically ill patients. *Journal of critical care*. 2017;40:197-201.
52. Kumar N, Dayal R, Singh P, Pathak S, Pooniya V, Goyal A, et al. A Comparative Evaluation of Presepsin with Procalcitonin and CRP in Diagnosing Neonatal Sepsis. *Indian journal of pediatrics*. 2019;86(2):177-9.

53. Wu CC, Lan HM, Han ST, Chaou CH, Yeh CF, Liu SH, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Annals of intensive care*. 2017;7(1):91.



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nötropenik hastalarda presepsin düzeyi ile bakteriyel enfeksiyonun değerlendirilmesi,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAHŞİHAN/KIRIKKALE
	TELEFON	0 318 333 50 10/5733
	FAKS	0 318 224 07 86
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Selim YALÇIN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları / Onkoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlensel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasını yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nötropenik hastalarda presepsin düzeyi ile bakteriyel enfeksiyonun değerlendirilmesi,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Ekim 2019	03	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Ekim 2019	03	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	Ekim 2019	03	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BAŞVURU FORMU	Ekim 2019	03	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DIĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:25/01	Tarih: 31.10.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Orhan Murat KOÇAK	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK	KBB	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Vedat ŞİMŞEK	Kardiyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nötropenik hastalarda presepsin düzeyi ile bakteriyel enfeksiyonun değerlendirilmesi,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Doç. Dr. Özkan ÖZGÜL	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doktor Öğretim Üyesi Faruk PEHLİVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doktor Öğretim Üyesi Mehmet Kürşat DERİCİ	Tıbbi Farmakoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğretim Görevlisi Hakan YAPICI	Hareket ve Antrenman	Kırıkkale Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Hüseyin KANDEMİR	Kardiyoloji	Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.