

Thiol/Disulfide Homeostasis and the Multinational Society for Supportive Care in Cancer Risk Score in Febrile Neutropenia

Febril Nötropenide Tiyo/Disülfid Homeostazı ve Kanserde Destekleyici Bakım için Çok Uluslu Derneği Risk Skoru

Çağdaş Yıldırım¹, Şervan Gökhan¹, Gül Pamukçu Günaydın¹, Mehmet Ergin¹, Fatih Tanrıverdi², Fatih Ahmet Kahraman¹, Alp Şener¹, Özcan Erel³

ABSTRACT

Aim: This study aims to determine the use of thiol/disulphide homeostasis parameters together with procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk scoring system for the prediction of prognosis and mortality in the patients with febrile neutropenia presenting to the emergency department.

Material and Methods: The study was carried out prospectively on 53 patients with febrile neutropenia and 51 healthy subjects presenting to the emergency department. Thiol/disulphide homeostasis parameters, which are oxidative stress markers, were measured through a new method developed by Erel and Neşelioğlu. PCT and CRP were also measured. Patients were grouped in to high-risk and low-risk groups in terms of prognosis and mortality through MASCC scores.

Results: Mean values of disulphide/native thiol, CRP and PCT were found to be significantly higher in the patients having febrile neutropenia ($p=0.029$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). Mean values of disulphide/native thiol, CRP and PCT were found to be significantly higher in the high-risk patients ($p=0.038$, $p=0.004$, and $p=0.002$, respectively).

Conclusion: The use of thiol/disulphide homeostasis parameters, PCT and CRP together with the MASCC system may be used for the prediction of the prognosis in the patients with febrile neutropenia.

Keywords: Febrile neutropenia, Thiol/disulphide homeostasis, oxidative stress, procalcitonin, c reactive protein

Öz

Amaç: Bu çalışmada, acil servise başvuran febril nötropeni hastalarında tiyo / disülfid homeostaz parametreleri ile prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP) ve Kanserde Destekleyici Bakım için Çok Uluslu Derneği (MASCC) risk skora sisteminin birlikte prognoz ve mortalitenin öngörülmesi için birlikte kullanımını belirlemeyi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif olarak febril nötropeni tanısı alan 53 hasta ve acil servise başvuran 51 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirildi. Oksidatif stres markerleri olan tiyo / disülfid homeostaz parametreleri Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni bir yöntemle ölçüldü. PCT ve CRP de ölçüldü. Hastalar MASCC skorları ile prognoz ve mortalite açısından yüksek riskli ve düşük riskli gruplara ayrıldı.

Bulgular: Febril nötropeni tanısı olan hastalarda disülfid / nativ tiyo, CRP ve PCT değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p = 0,029$, $p <0,001$ ve $p <0,001$). Disülfid / nativ tiyo, CRP ve PCT değerlerinin yüksek riskli hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p = 0,038$, $p = 0,004$ ve $p = 0,002$).

Sonuç: Febril nötropeni tanısı alan hastalarda prognozun öngörülmesi için tiyo / disülfid homeostaz parametreleri, PCT ve CRP'nin MASCC sistemi ile birlikte kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, Tiyo/disülfid homeostazı, oksidatif stres, prokalsitonin, c reaktif protein

Gönderim: 17 Temmuz 2024

Kabul: 01 Kasım 2024

¹Acil Tıp Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye; Acil Tıp Kliniği, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

²Acil Tıp Kliniği, Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

³Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara, Türkiye; Biyokimya Kliniği, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

Sorumlu Yazar: Çağdaş Yıldırım, Doktor **Adres:** Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği, Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No: 9 Çankaya/ANKARA, Türkiye.

Tel: +905057106614 **e-mail:** drcagdasyil@gmail.com

Atıf için/Cited as: Yıldırım Ç, Gökhan Ş, Pamukçu Günaydın G et al. Febril Nötropenide Tiyo/Disülfid Homeostazı ve Kanserde Destekleyici Bakım için Çok Uluslu Derneği Risk Skor. Anatolian J Emerg Med 2025;8(1):19-24. <https://doi.org/10.54996/anatolianjem.1517687>

Giriş

Febril nötropeni, kemoterapinin iyi bilinen bir komplikasyonudur ve acil hekimleri tarafından sık görülen onkolojik acillerden biridir (1). Nötropeni hem kemoterapinin toksik etkisi hem de malign hücrelerin kemik iliğine yayılması sonucu hematopoetik hücrelerin büyümesini engellemesi sonucu gelişir. Nötrofiller, enfeksiyöz ajanlara karşı önemli bir rol oynar ve bu nedenle nötropenik hastalar enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelir. İnvaziv enfeksiyonlar ve steril doku hasarına neden olan durumlar, inflamatuvar mediatörler ve yüksek ateşle birlikte sistemik inflamasyonun artmasına yol açabilir. Malignitesi olan hastalarda yüksek ateş; enfeksiyonlar dışında malign hücre lizisi veya kemoterapinin neden olduğu mukozal hasardan kaynaklanabilir (2).

Febril nötropenide morbidite ve mortaliteye yol açan ciddi enfeksiyonları erken evrede teşhis ve tedavi etmek oldukça önemlidir. Öte yandan, bu hastalarda yetersiz klinik ve mikrobiyolojik veriler hastalığın teşhisinde ciddi sorunlara yol açar (3). Febril nötropenide basit inflamasyon parametreleri kullanılarak enfekte hastaları enfekte olmayanlardan ayırmak zor olduğundan, komplikasyonların erken tahmini için güvenilir biyolojik belirteçler gereklidir (2, 4). Bu amaçla belirli biyolojik belirteçler önerilmiş ve risk skorları ile ilişkileri incelenmiştir. Bu belirteçlerin doğruluk ve belirleyicilik değerleri genellikle küçük ölçekli, tek merkezli klinik ve laboratuvar çalışmalarıyla değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (5-7).

Oksidatif stres nedeniyle salınan mediatörlerin inflamasyonla birlikte birçok sistemik hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Tiyol/disülfid homeostazi parametreleri oksidatif stresi tespit etmek için kullanılmış ve 1979'dan beri tek yönlü olarak ölçülmüştür. Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilen yeni bir yöntemle bu parametreler hem ayrı ayrı hem de toplu olarak ölçülebilmektedir (8). Ayrıca prokalsitonin (PCT) ve c reaktif protein (CRP); enfeksiyon ve inflamasyon sırasında salınan biyokimyasal belirteçlerdir. CRP bir akut faz reaktandır ve CRP seviyesi ölçümleri bakteriyel enfeksiyonların teşhisine yardımcı olmak için sıklıkla kullanılır. Viral, otoimmün, onkolojik hastalıklar ile lokal ve sınırlı enfeksiyonlar prokalsitoninde artışa neden olmadığından, bakteriyel hastalıkları bakteriyel olmayan hastalıklardan ayırmak için kullanılır (9, 10).

Araştırmacılar, febril nötropeni hastalarını sınıflandırmak ve oluşabilecek ciddi komplikasyonları ve riskleri öngörmek için yıllardır prognostik modeller geliştirmeye çalışmışlardır. 2000 yılında, risk sınıflandırması yapmak ve özellikle düşük riskli ayakta tedavi gören hastaları belirlemek amacıyla Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk skorlaması yayımlandı. MASCC skoru bu tarihten itibaren en yaygın kullanılan risk skoru haline gelmiştir ve klinik uygulama kılavuzları tarafından tavsiye edilmektedir (11).

Bu çalışma, acil servise başvuran febril nötropeni hastalarında prognoz ve mortalite tahmini için MASCC risk skorlama sistemi ile birlikte tiyol/disülfid homeostazi parametreleri, PCT ve CRP'nin kullanımının yararlı olup olmadığını belirlemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler

Bu, prospektif ve tek merkezli gözlemsel bir çalışmadır. Çalışma, yıllık yaklaşık 150000 hasta başvurusu olan bir eğitim ve araştırma hastanesinin acil servisinde Temmuz-Aralık 2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Malignite nedeniyle son 7 gün içinde kemoterapi gören ve başvuru sırasında ateşi olan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Amerika kılavuzlarına göre, ateş, tek bir oral sıcaklık ölçümünün >38,3°C veya bir saat boyunca >38,0°C olan bir sıcaklık olarak tanımlanır. Çalışmamızda bu iki şarttan birini sağlayan hastalar ateşi var olarak kabul edildi. Çalışma süresince vücut sıcaklığı ölçümleri oral yoldan yapılmıştır. Nötropenisi olmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS) < 500 hücre/mm³ olan vakalar febril nötropeni kategorisine dâhil edildi. Oksidatif stres parametrelerini değiştirebilecek başka bir durumu olan hastalar (dejeneratif hastalık, diyabet mellitus, kardiyovasküler hastalık, akut böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık ve malignite dışındaki kronik karaciğer hastalığı) çalışmadan çıkarıldı. Çalışma süresi boyunca acil servise başvuran bütün hastalar çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden oluşuyordu. Sağlıklı gönüllüler 18 yaşından büyük, gebelik veya emzirme döneminde olmayan, akut veya kronik hastalığı bulunmayan, kronik ilaç kullanım öyküsü olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler arasından seçilmiştir. Etik onay, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulundan alınmıştır (Tarih: 14/06/2017 Numara: 134). Hem hasta hem de kontrol grubu deneklerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Araştırmacılar, katılımcıların demografik özelliklerini (yaş, cinsiyet), başvuru şikayetlerini, hastalık ve ilaç öyküsünü, acil servise başvuru sırasındaki belirtilerini ve semptomlarını standart çalışma formlarına kaydetmiştir.

Tüm hastalardan başvuru sırasında kan kültürü, tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, tiyol/disülfid homeostazi parametreleri (tiyol, disülfid, native tiyol, disülfid/ native tiyol, disülfid/toplam tiyol, native tiyol/toplam tiyol), CRP ve PCT seviyelerini analiz etmek için kan örnekleri alındı.

Tiyol/disülfid homeostazi parametrelerinin ölçümü için venöz kan örnekleri jelli serum ayırma tüplerinde toplandıktan sonra, örnekleri on dakika boyunca 1500 rpm'de santrifüj edildi ve serumu ayrıldı. Serum örneklerini, tüm örneklerin toplanması tamamlanana kadar -80°C'de saklandı. Ardından serum örneklerini, örnek toplama işlemi tamamlandıktan sonra Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarına gönderildi.

Native tiyol ve toplam tiyol yeni ve tamamen otomatik bir sistemle ölçüldü. Disülfid bağları önce sodyum borohidrit ile serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak üzere indirgenildi. İndirgenmiş ve native tiyol grupları da dâhil olmak üzere tiyol grubunun tamamı, 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic) asit ile reaksiyondan sonra belirlendi. Toplam tiyol ile native tiyol arasındaki farkın yarısı dinamik disülfür miktarını vermektedir. Native ve toplam tiyollerin belirlenmesinden sonra disülfid miktarları, disülfid/toplam tiyol yüzde oranları, disülfid/native tiyol yüzde oranları ve native tiyol/toplam tiyol yüzde oranları hesaplanmıştır. (8). PCT (Roche Cobas 6000 Japonya) ve CRP (Siemens BNII, Almanya) de aynı laboratuvarında ölçüldü.

MASCC risk puanları (Tablo 1) hastaların başvurusu sırasında hesaplandı. MASCC puanı ≥ 21 olan hastalar düşük risk grubu olarak sınıflandırılırken, MASCC puanı < 21 olan hastalar yüksek risk grubu olarak kategorize edildi (11). Hasta grubu, kontrol grubu ile tiyol, disülfid, disülfid/native tiyol, disülfid/toplam tiyol, native tiyol/toplam tiyol, CRP ve PCT değerleri açısından karşılaştırıldı. Ayrıca, hasta grubu mortalite gelişen hastalar ve mortalite gelişmeyen hastalar, MASCC puanına göre yüksek riskli ve düşük riskli hastalar ve pozitif veya negatif kan kültürü olan hastalar olarak alt gruplara ayrıldı. Mortalite için 28 günlük mortalite verisi kullanıldı. 28 günlük mortalite, hastalar aranarak öğrenildi. Bu gruplar, tiyol, disülfid, disülfid/native tiyol, disülfid/toplam tiyol, native tiyol/toplam tiyol, CRP ve PCT değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler SPSS for Windows 10.0 paket programı ile yapıldı. Verilerin normallik analizleri Shapiro Wilk testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiş olup bu verilerde iki grup arası ortalama karşılaştırmaları Student-t testi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak sunuldu. Kategorik verilerde iki grup arası oran karşılaştırmaları için ise Pearson Ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Örneklem seçimi için elverişlilik örnekleme kullanıldı.

MASCC† skor özellikleri	Ağırlık (puan)
Hastalık yükü: semptom yok veya hafif	5
Hipotansiyon yok	5
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı yok	4
Solid tümör veya önceden mantar enfeksiyonu yok	4
Dehidratasyon yok	3
Hastalık yükü: orta derecede semptomlar	3
Ayakta tedavi durumu	3
Yaş < 60	2

Tablo 1. Kanserde Destekleyici Bakım için Çok Uluslu Derneği (MASCC) Skoru

† Kanserde Destekleyici Bakım için Çok Uluslu Derneği

Bulgular

Çalışmaya 53 hasta dâhil edildi, 11 hasta dışlama kriterlerine sahip olduğu için çalışmaya alınmadı. Hastaların 7'si diabetes mellitus, 3'ü kardiyovasküler hastalık ve 1'i serebrovasküler hastalık nedeni ile çalışmadan dışlanmıştır. Dâhil edilen 53 hastanın 32'si erkekti ve ortalama yaş 62.62 ± 12.80 yıl idi. Kontrol grubunda 51 gönüllü vardı, bu 51 gönüllünün 23'ü erkekti ve ortalama yaş 60.25 ± 6.86 yıl idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p = 0.245$ ve $p = 0.169$). Hasta grubunda native tiyol, toplam tiyol, disülfid, disülfid/native tiyol ve native tiyol/toplam tiyol değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük çıkmıştır. Hasta grubu ve kontrol grubunun, tiyol/disülfid homeostazi, PCT ve CRP parametrelerinin karşılaştırmasına ait bulgular Tablo 2'de verilmiştir.

	Hasta grubu (n=53)	Kontrol grubu (n=51)	p değeri*
Native tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	258,27 \pm 81,36	429,13 \pm 50,82	$< 0,001$
Toplam tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	289,82 \pm 79,84	471,61 \pm 53,33	0,001
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	15,61 \pm 9,31	21,29 \pm 7,39	0,001
Disülfid/native tiyol	0,071 \pm 0,065	0,050 \pm 0,018	0,029
Disülfid/toplam tiyol	0,057 \pm 0,041	0,045 \pm 0,015	0,057
Native tiyol/toplam tiyol	0,884 \pm 0,084	0,909 \pm 0,030	0,046
CRP (mg/L)	144,58 \pm 101,29	4,00 \pm 1,28	$< 0,001$
PCT (ng/ml)	12,82 \pm 12,64	5,76 \pm 2,33	$< 0,001$

Tablo 2. Hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama Tiyol/disülfid homeostaz parametreleri, CRP† ve PCT‡ düzeyleri açısından karşılaştırılması

*Student-t test

†: C Reaktif Protein

‡: Prokalsitonin

Mortalite olan hastalarda native tiyol, toplam tiyol, disülfid/native tiyol, disülfid/toplam tiyol ve native tiyol/toplam tiyol değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük çıkmıştır. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların, tiyol/disülfid homeostazi parametreleri, PCT ve CRP parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

	Mortalite olan (n=11)	Mortalite olmayan (n=42)	p değeri*
Native tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	224,71 \pm 80,86	293,13 \pm 67,00	0,002
Toplam tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	261,04 \pm 80,77	319,70 \pm 68,20	0,006
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	17,85 \pm 10,44	13,29 \pm 7,47	0,073
Disülfid/native thiol	0,095 \pm 0,081	0,046 \pm 0,029	0,007
Disülfid/toplam thiol	0,071 \pm 0,050	0,042 \pm 0,024	0,012
Native tiyol/Toplam tiyol	0,854 \pm 0,101	0,915 \pm 0,047	0,007
CRP (mg/L)	166,08 \pm 115,20	122,26 \pm 80,76	0,115
PCT (ng/ml)	20,31 \pm 32,83	3,92 \pm 8,96	0,018

Tablo 3. Mortalite olan ve mortalite olmayan hastalarda tiyol/disülfid homeostaz parametreleri, CRP† ve PCT‡ düzeylerinin karşılaştırılması

*Student-t test, †: C Reaktif Protein, ‡: Prokalsitonin.

MASCC puanına göre yüksek riskli hastalarda native tiyol, toplam tiyol, disülfid/native tiyol, değerleri düşük riskli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük çıkarken,

CRP ve PCT daha yüksek çıkmıştır. MASCC puanına göre yüksek ve düşük riskli hastaların, tiyol/disülfid homeostazi, PCT ve CRP parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir.

	Yüksek Risk(n=40)	Düşük Risk(n=13)	p değeri*
Native tiyol (µmol/L)	241,89 ± 77,23	308,68 ± 75,19	0,012
Toplam tiyol (µmol/L)	274,51 ± 75,76	336,93 ± 76,06	0,018
Disülfid (µmol/L)	16,09 ± 9,54	14,12 ± 8,73	0,497
Disülfid/native tiyol	0,079 ± 0,071	0,047 ± 0,033	0,038
Disülfid/toplam tiyol	0,062 ± 0,044	0,042 ± 0,028	0,070
Native tiyol /toplam tiyol	0,874 ± 0,090	0,915 ± 0,054	0,058
CRP (mg/L)	163,34 ± 104,08	86,85 ± 66,87	0,004
PCT (ng/ml)	15,95 ± 28,35	0,92 ± 1,78	0,002

Tablo 4. MASCC⁵ skoruna göre Tiyol/disülfid homeostazi, CRP⁺ ve PCT[±] parametrelerinin karşılaştırılması

*Student-t test, †: C Reactive Protein, ‡: Prokalcitonin, §: Kanserde Destekleyici Bakım için Çok Uluslu Derneği.

Pozitif kan kültürü sonucu çıkan hastalarda CRP ve PCT değerleri negatif kan kültürü sonucuna sahip hastalar göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Pozitif ve negatif kan kültürü olan hastaların, tiyol/disülfid homeostazi, PCT ve CRP parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 5'te verilmiştir.

Laboratuvar belirteçleri	Negatif kan kültürü n=17	Pozitif kan kültürü n=36	p değeri*
CRP (mg/L)	191,23 ± 110,52	122,55 ± 90,02	0,034
PCT (ng/ml)	27,80 ± 38,16	4,93 ± 11,02	0,027
Native tiyol (µmol/L)	245,39 ± 98,88	264,36 ± 72,42	0,486
Disülfid (µmol/L)	13,92 ± 8,40	16,41 ± 9,71	0,346
Toplam tiyol (µmol/L)	273,23 ± 94,60	297,65 ± 72,00	0,355
Disülfid/native tiyol	0,074 ± 0,081	0,070 ± 0,058	0,863
Disülfid/toplam tiyol	0,059 ± 0,047	0,056 ± 0,039	0,806
Native tiyol /toplam tiyol	0,881 ± 0,095	0,885 ± 0,080	0,880

Tablo 5. Kan kültürü pozitif ve negatif olan hastalarda tiyol/disülfid homeostazi, CRP⁺ ve PCT[±] parametrelerinin karşılaştırılması

*Student-t test, †: C Reaktif Protein, ‡: Prokalsitonin.

Tartışma

İnflamasyonun ön planda olduğu hastalıklarda, oksidatif stres mediatörlerinin artışı ile ilişkili olarak proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artış gözlenir. Tiyol/disülfid homeostazi da oksidatif stres belirteçlerinden biridir. Bozulmuş tiyol/disülfid dengesi, diyabet mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, kronik böbrek

yetmezliği, kanser, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi çoğu inflamatuvar hastalığın oluşumunda rol oynar (12). PCT, inflamatuvar ve enfeksiyöz vakaların tanısında kullanılan ve c hücrelerinden salınan spesifik bir belirteçtir (13). Yüksek PCT seviyeleri, enfeksiyonun şiddeti ile ilişkilidir ve şiddetli enfeksiyonlar, sepsis ve çoklu organ disfonksiyon sendromu (MODS) olan hastaların izlenmesinde de kullanılabilir. Yukarıda belirtilen tüm nedenlerden dolayı, PCT bakteriyel ve non-bakteriyel inflamasyonun ayırıcı tanısında güvenilir bir belirteç olarak kabul edilir (10). CRP, neredeyse tüm mikrobiyal enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda sitokinler salındıktan sonra akut faz reaktanı olarak salgılanan bir biyokimyasal belirteçtir (9).

CRP ve PCT'nin inflamatuvar belirteçler olarak yaygın kullanımına ve bazen tutarsız sonuçlarına rağmen, PCT, sistemik enfeksiyonları olan febril nötropenik hastalar üzerindeki son çalışmalarında tanısız ve prognostik bir belirteç olarak öne çıkmıştır (14). Wu ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz, CRP ve PCT'nin febril nötropenik hastalarda şiddetli enfeksiyonların erken tanısı için kullanılma olasılığını değerlendirmiştir (15). PCT ve CRP'ye rağmen, enfeksiyonun şiddeti ve ölüm riski hala doğru bir şekilde tahmin edilememektedir. Bu nedenle, yeni belirteçler aranmaktadır (16).

Wennergas ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, PCT ve CRP değerleri, kanıtlanmış veya kanıtlanmamış enfeksiyonlar ve şiddetli inflamasyonu olan tüm febril nötropenik hastalarda normal aralığın üzerinde bulunmuştur. En güçlü parametre olarak enfekte hastalarda PCT değerleri daha yüksek ölçülmüştür. CRP, enfekte hastalarda daha düşük oranda yüksek kaydedilmiştir (2). Benzer şekilde, Ruokonen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, enfeksiyonu olan veya bakteriyemili nötropenik hastalarda ölçülen PCT değerleri, kaynağı belirsiz düşük ateşi olan nötropenik hastalardan daha yüksek bulunmuştur (17). Çalışmamızın verileri de febril nötropenik hastalarda PCT ve CRP açısından benzer sonuçlar vermiştir. Çalışmamızda, febril nötropenik hastalarda disülfid/native tiyol oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, disülfid, native tiyol, toplam tiyol ve native tiyol/toplam tiyol değerleri daha düşük ölçülmüştür. İki grup arasında disülfid/toplam tiyol oranı açısından bir fark kaydedilmemiştir. Bulgularımız, tiyol/disülfid homeostazının sepsis olan hastalarda araştırıldığı bir çalışma ile uyumlu bulunmuştur (18).

Febril nötropeni hastalarında mortalite oranları literatürde %4 ile %24 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (19-21). Çalışmamızdaki mortalite oranı yaklaşık %25 idi. Literatürde, Massaro ve arkadaşları, PCT'nin mortaliteyi öngörmede iyi bir belirteç olmadığını bildirmiştir (22), ancak onkolojik acillerde erken prognostik bir belirteç olarak kullanıldığında PCT'nin kısa süreli mortaliteyi gösterebileceğini belirten bazı çalışmalar da mevcuttur. Başka bir çalışmada, febril nötropenik hastalık, özellikle bakteriyemi nedeniyle ölen hastalarda CRP ile mortalite arasındaki ilişkinin, enfeksiyon dışı nedenlerle ölenlere göre daha güçlü olduğu bulunmuştur (23). Çalışmamızda, disülfid/native tiyol, disülfid/toplam tiyol ve PCT değerleri ölen hastalarda daha yüksek ölçülürken, native tiyol, toplam tiyol ve native tiyol/toplam tiyol ortalama değerleri aynı grupta daha düşük kaydedilmiştir. Ölen ve hayatta kalan hastalar arasında

disülfid ve CRP değerleri açısından fark bulunmamıştır. Ayar ve arkadaşlarının, sepsis olan çocuklarda yaptığı çalışmada, ölen ve sağ kalan hastalar arasında bu tiyol/disülfid homeostazi parametreleri açısından fark bulunmamıştır (24). PCT değerleri, mortaliteyi öngörme açısından literatürdeki çalışmalara uygundur. Yüksek disülfid/native tiyol, disülfid/toplam tiyol ve düşük native tiyol, toplam tiyol ve native tiyol/toplam tiyol değerleri, febril nötropenide mortalite tahmini için PCT ile birlikte değerli belirteçler olarak kullanılabilir.

Risk sınıflamaları, hangi hastaların ayakta tedavi göreceğine karar vermek ve febril nötropenik hastalarda ciddi komplikasyonları önlemek için kullanılır (25). MASCC skoru, febril nötropenin yönetimi için birçok çalışmada güvenilir olduğu gösterilen ve klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan, %71 duyarlılık ve %91 pozitif prediktif değere sahip, risk yönetimi temelli bir skorlama sistemidir. MASCC skoruna göre düşük riskli hastalarda erken taburculuk ve ayakta tedavi, yaşam kalitesini artırır ve nazokomiyal enfeksiyonları azaltır. MASCC skorunun düşük riskli hastaları belirlemek için kullanılabilir maliyet etkin ve güvenli bir yöntem olduğu gösterilmiştir (26). Literatürde MASCC ile PCT ve CRP arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma olmasına rağmen, MASCC ile tiyol/disülfid homeostazi parametrelerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Combariza ve arkadaşları, MASCC risk skoru ve ortalama CRP değerinin kombinasyonunun, nötropenik ateşi olan hastalarda ilk 5 gün içinde yüksek mortalite riskini başarılı bir şekilde teşhis ettiğini bildirmiştir (27). Uys ve arkadaşları, çalışmalarında PCT ve CRP değerlerinin MASCC risk skoruna göre düşük riskli ve yüksek riskli hastalarda risk sınıflaması ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu (en güçlü korelasyon) belirtmişlerdir (28). Ahn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, yüksek riskli MASCC skoru ve PCT yükselmesinin kombinasyonu, bakteriyemi ve septik şok tespiti için güçlü bir prediktör olarak bulunmuştur (29). Çalışmamızda, MASCC risk skoruna göre yüksek riskli hastalarda PCT ve CRP seviyeleri yüksek bulunmuş olup, literatürle uyumludur. Literatüre ek olarak, yüksek riskli hastalarda disülfid/native tiyol seviyeleri yüksek, native tiyol ve toplam tiyol seviyeleri ise düşük bulunmuştur. MASCC risk skoruna göre yüksek riskli ve düşük riskli hastalar arasında disülfid, disülfid/toplam tiyol ve native tiyol/toplam tiyol değerleri açısından fark bulunmamıştır. MASCC ve PCT ile CRP arasındaki korelasyonu araştıran farklı çalışmalar bulunmasına rağmen, Pubmed veri tabanında 'thiol' 'dissulphide' ve 'febrile neutropenia' anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan literatür taramasında MASCC risk skoru ile tiyol/disülfid homeostazi arasındaki ilişkiyi gösteren bir araştırmaya ulaşamamış olup çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

Kan kültürlerinin nispeten düşük tanısıl performansı nedeniyle febril nötropenin nedenini belirlemek zordur. Viscoli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, febril nötropenide bakteriyemi sıklığı %29 olarak tespit edilmiştir (30). Literatürde, pozitif kan kültürü olan hastalarda yüksek PCT ve CRP seviyelerini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (31,32). Çalışmamızda, pozitif kültür sonuçlarına sahip hastalarda PCT ve CRP değerleri yüksek bulunmuş olup, literatürdeki verilerle benzerdir. Tiyol/disülfid homeostazi parametreleri ile kültür sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın popülasyonu, özellikle düşük risk grubundaki hasta sayısı açısından diğer çalışmalardan daha küçüktür. Çalışmamızın daha fazla sayıda hasta ile tekrarlanması ve daha kesin sonuçlara ulaşılması mümkündür.

Sonuç

Yaptığımız literatür taramasına göre çalışmamız, febril nötropeni tanısı almış hastalarda tiyol/disülfid homeostazi parametreleri ile PCT ve CRP ve MASCC skorlama sistemi arasındaki ilişkiyi analiz eden ilk araştırmadır. Febril nötropeni hastalarının farklı prognostik gruplarında tiyol/disülfid homeostazi parametrelerinin anlamlı derecede farklı olduğunu gözlemledik ve ileri çalışmalarla bu markörlerin acil servise başvuran febril nötropeni hastalarının prognostik değerlendirilmesinde kullanılabileceğine inanıyoruz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir finansal destek almamıştır.

Yazar Katkısı: **ÇY;** literatür tarama, çalışma planı, makale yazımı; **ŞG;** literatür tarama, makale yazımı; **GPG;** istatistik, veri girişi, makale düzenleme; **MG;** literatür tarama, veri girişi; **FT;** literatür tarama, çalışma planı, makale yazımı; **FAK;** veri girişi, makale düzenleme; **AS;** çalışma planı, istatistik; **ÖE;** literatür tarama, makale yazımı. Tüm yazarlar, çalışmanın nihai halini okumuş, onaylamış ve sorumluluğunu paylaşmıştır.

Etik Kurul Onayı: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alınmıştır (Tarih: 14/06/2017 Numara: 134.).

Kaynaklar

1. Adelberg DE, Bishop MR. Emergencies related to cancer chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Emerg Med Clin North Am.* 2009;27:311-331. doi:10.1016/j.emc.2009.01.005
2. Wenneras C, Hagberg L, Andersson R, et al. Distinct Inflammatory Mediator Patterns Characterize Infectious and Sterile Systemic Inflammation in Febrile Neutropenic Hematology Patients. *PLoS One.* 2014;9(3):e92319. doi:10.1371/journal.pone.0092319
3. Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16(2):87-89. doi:10.1016/s0924-8579(00)00211-9
4. Juutialinen A, Hamalainen S, Pulkki K, Kuitinen T, Nousiainen T, Koivula I. Biomarkers for bacteremia and severe sepsis in hematological patients with neutropenic fever: multivariate logistic regression analysis and factor analysis. *Leuk Lymphoma.* 2011;52:2349-2355. doi:10.3109/10428194.2011.597904
5. Buyukberber N, Buyukberber S, Sevinc A, Camci C. Cytokine concentrations are not predictive of bacteremia in febrile neutropenic patients. *Med Oncol.* 2009;26:55-61. doi:10.1007/s12032-008-9081-z.

6. Persson L, Engervall P, Magnuson A, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:365-371. doi:10.1080/00365540410020217.
7. Kern WV, Heiss M, Steinbach G. Prediction of gram-negative bacteraemia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of IL-8 levels in serum: targeting empirical monotherapy versus combination therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;32:832-835. doi:10.1086/319207.
8. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47:326-332. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026
9. Sudhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Serum and plasma parameters in clinical evaluation of neutropenic fever. *Antibiot Chemother.* 2000;50:10-19. doi:10.1159/000059308
10. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20(1):1-9. doi:10.1016/s0924-8579(02)00047-x
11. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):3038-3051. doi:10.1200/JCO.2000.18.16.3038
12. Groitl B, Jakob U. Thiol-based redox switches. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1844:1335-1343. doi:10.1016/j.bbapap.2014.03.007
13. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med.* 1999;134:49-55. doi:10.1016/s0022-2143(99)90053-7
14. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection.* 2008;36(5):396-407. doi:10.1007/s15010-008-7374-y.
15. Wu CW, Wu JY, Chen CK, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2015;23:2863-2872. doi:10.1007/s00520-015-2650-8
16. Luz Fiusa MM, Costa Lima C, de Souza GR, et al. A high angiotensin-2/angiotensin-1 ratio is associated with a high risk of septic shock in patients with febrile neutropenia. *Crit Care.* 2013;17:R169. doi:10.1186/cc12848
17. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18(4):283-285. doi:10.1007/s100960050277
18. Yildiz H. Thiol/disulphide homeostasis in intensive care unit patients with sepsis and septic shock. *Turk J Med Sci.* 2020 Jun 23;50(4):811-816. doi: 10.3906/sag-1905-148.
19. Dulisse B, Li X, Gayle JA, et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *J Med Econ.* 2013;16(6):720-735. doi:10.3111/13696998.2013.782034.
20. Yetkin F, Senol E, Yalçın S, Haznedar R. The evaluation of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic patients. *Klimik Dergisi.* 2011;24(1):24-30. doi: 10.5152/kd.2011.05
21. Coyne JC, Le Vivian BS, Brennan JJ, et al. Application of the MASCC and CISNE risk-stratification scores to identify low-risk febrile neutropenic patients in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2017 Jun;69(6):755-764. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.11.007..
22. Massaro KSR, Macedo R, de Castro BS, et al. Risk factors for death in hematopoietic stem cell transplantation: are biomarkers useful to foresee the prognosis in this population of patients? *Infection.* 2014;42:1023-1032. doi:10.1007/s15010-014-0685-2
23. Ortega M, Rovira M, Almela M, de la Bellacasa JP, Carreras E, Mensa J. Measurement of C-reactive protein in adults with febrile neutropenia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:741-744. doi:10.1038/sj.bmt.1704409
24. Ayar G, Sahin S, Men Atmaca Y, Uysal Yazici M, Neselioglu S, Erel O. Thiol-disulphide homeostasis is an oxidative stress indicator in critically ill children with sepsis. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(3):143-148. doi:10.5546/aap.2019.eng.143
25. Ha YE, Song JH, Kang WK, et al. Clinical factors predicting bacteremia in low-risk febrile neutropenia after anti-cancer chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2011;19:1761-1767. doi:10.1007/s00520-010-1017-4
26. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27:111-118.
27. Combariza JF, Lombana M, Pino EL, Arango M. C-reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms. *Support Care Cancer.* 2015;23:1009-1013. doi:10.1007/s00520-014-2454-2
28. Uys A, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PW, Anderson R. Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1 β , -6, -8 and -10. *Eur J Cancer Care.* 2007;16:475-483. doi:10.1111/j.1365-2354.2007.00780.x
29. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2013;21:2303-2308. doi:10.1007/s00520-013-1787-6
30. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:212-216. doi:10.1111/j.1469-0691.2005.01297.x
31. Rintala E, Irljala K, Nikoskelainen J. Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992;11:973-978. doi:10.1007/BF01967785
32. Prat C, Sancho MJ, Dominguez J, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(9):1752-1761. doi:10.1080/10428190802258956