

Febril Nötropenide Serum Sitokin Düzeylerinin Önemi

*Uz.Dr. Nuray BÜYÜKBERBER**
*Uz.Dr. H. Mehmet TÜRK***

Febril nötropenide serum sitokin düzeylerinin önemi

Kanserli hastalarda infeksiyonlar, etkin ve süratli bir şekilde tedavi edilmedikleri takdirde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açarlar^{1,2,3}. Kanser hastalarında infeksiyonların sık gelişiminden sorumlu en önemli risk faktörü nötropenidir⁴.

Yapılan analizlere göre febril nötropenik hastaların ortalama hospitalizasyon süresi 6-7 gün olarak bildirilmiştir⁵. Uzun süreli hospitalizasyon, dirençli flora ve nosokomiyal patojenlerle karşılaşma açısından riskin artması anlamına gelmektedir. Buna rağmen yüksek riskli hastaların hızlı bozulma ihtimalleri göz önüne alınarak hastanede tedavileri daha uygundur. Ancak bu düşük risk grubundaki hastalar için kısıtlı yararı ve uzun süreli hastanede yatış nedeniyle çok uygun görülmemektedir. Günümüzde düşük riskli hastaların hastanede izlenmemesi veya kısa süreli hospitalizasyonu maliyet ve dirençli hastane florasıyla karşılaşmama açısından arzu edilen bir yaklaşımdır^{6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}. Ancak bu noktada kritik soru nötropenik hastada düşük risk grubunu tanımlayabilecek güvenilir tanısal belirleyiciler nelerdir? Febril nötropenide klinik verilerin prediktif değeri ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda düşük risk grubu olarak altta yatan kanseri kontrol altında, herhangi bir organ disfonksiyonu olmayan, beklenen nötropeni süresi 7-10 günden kısa, beyaz küre sayısı 1000/mm³'ün ve platelet sayısı 75 bin/mm³'ün üzerinde, kan kültürü 3. günde negatif, son 24 saati afebril ve belirlenmiş fokal infeksiyonu olan hastalar

*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

**Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hast. Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, GAZİANTEP

tanımlanmaktadır. Ancak bu çalışmaların birçoğunda sadece klinik değişkenleri kullanarak risk gruplarının belirlenmesi yeterince güvenilir bulunmamıştır^{16,17,18,19,20,21,22,23,24}.

Talcott 1992'de retrospektif olarak klinik değişkenleri kullanarak sepsis için yüksek ve düşük risk popülasyonlarını güvenilir olarak tanımlamanın mümkün olmadığını bildirmiştir¹⁷. Oysa febril nötropeni için yüksek riskli hastaların ve hatta bu yüksek riskli hastalarda nötropeninin derinliğinin, süresinin ve sepsise gidişin erken tespit edilebilmesi bazı ek girişimlere imkan sağlayabilir. Bunlar hastaların kemoterapilerinde doz azaltışına gidilmesi, febril nötropeni süresini kısaltabilecek koloni stimulan faktörlerin rasyonel kullanımı, erken kombine antibiyotik kullanımı ve erken hospitalizasyondur. Dolayısıyla yüksek morbidite ve mortalitesi, yüksek maliyeti ve yetersiz klinik bulguları nedeniyle kanser hastasında enfeksiyonun erken tanı ve tedavisini mümkün kılmaya yönelik mevcut diagnostik metodlardan daha iyi diagnostik metodlara ihtiyaç vardır. Klinik verilerle desteklenecek laboratuvar parametreleri bu konuda daha kullanışlı olabilir. Bu amaçla febril nötropeni sürecinin çeşitli klinik evrelerindeki serum sitokin ve CRP düzeylerinin tespit edilmesi ve bu parametrelerle klinik ve mikrobiyolojik veriler arasındaki ilişkinin ortaya konulması, riskin erken tespitini, yeni tedavi yaklaşımlarını ve prognoz tayinini mümkün kılabilir.

Febril nötropenide serum sitokin düzeylerinin araştırılması, nötropenik olmayan bakteriyel enfeksiyonlarda sitokin düzeylerinin tespit edildiği ilk çalışmalardan sonra ortaya atılmıştır. Nötropenik olmayan hastalarda yapılan ilk çalışmalarda bakteriyel enfeksiyon sırasında serum IL-6 ve IL-8 düzeylerinin akut faz proteinleri ve özellikle CRP'den daha erken yükseldiği ve artmış IL-6 ve IL-8 düzeylerinin ateşin yükselmesinden hemen önce yakalanabileceği ancak ateş öncesi bu yükselme döneminin oldukça kısa olduğu bildirilmiştir^{25,26,27,28,29}.

Sitokinlerin özellikle sepsisteki seyri yıllardan beri çalışılmaktadır. Sepsisli çocuklarda mortalite için prediktif olarak IL-6'nın klinik veya diğer laboratuvar testlerinden daha değerli olduğu gösterilmiştir^{25,30,31,32,33,34}. Bu çalışmalarda IL-

6 için belirli bir eşik değeri belirlemek zor gibi görünmekle birlikte özellikle sepsis için en iyi prediktif değere sahip laboratuvar testi gibi gözükmektedir. Damas ve arkadaşları 1989'da septik şoktaki hastalarda TNF- α düzeylerinin sepsisin ciddiyetiyle korele olmak üzere çok yüksek olduğunu fakat aynı hastalarda IL-1 β düzeylerinin anlamlı artmadığını rapor etmişlerdir³⁴. Aynı araştırmacılar üç yıl sonra cerrahi girişimi takiben ciddi infeksiyonu olan ve daha sonra septik şoka giren hastalarda IL-1 β 'nin hiçbir zaman artış göstermediğini, buna karşın TNF- α 'nın septik şok öncesi hafif yüksek iken septik şok sırasında birkaç saat için onlarca kat arttığını, fakat IL-6'nın sürekli yüksek kaldığını ve IL-6 ile ateş ve serum CRP düzeyleri arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada 1000 pg/ml üzerindeki IL-6 serum düzeylerinin artmış mortaliteyle birlikte olduğu ve özellikle IL-6'nın ciddi bakteriyel infeksiyonlar için iyi bir marker olduğu vurgulanmıştır³⁰. De Bont ve arkadaşları 1993'te neonatal sepsiste IL-6 ve TNF- α serum düzeylerinin anlamlı arttığını fakat IL-1 β 'nin hafifçe yükseldiğini bildirmişlerdir³⁵. Yine neonatal sepsiste 1994'te ülkemizden Özdemir ve arkadaşları ek olarak IL-1 β 'nin da arttığını bildirmişlerdir³⁶. Casey ve arkadaşları 1993'te sepsis sendromu kriterlerini taşıyan hastalarda mikrobiyolojik dokümanlarına bakılmaksızın TNF- α , IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin yüksek bulunduğunu ve yüksek IL-6 ile sağ-kalım arasında ters ilişki olduğunu bildirmişlerdir³⁷. Van Deuren 1994'te fulminant septisemide TNF- α düzeyinin infeksiyonun erken evrelerinde kısa ve geçici bir süre ile yükseldiğini, IL-1 β yapımının ise hiçbir zaman uyarılmadığını belirtmiştir³¹. Benzer şekilde aynı yıl, Lin ve arkadaşları ciddi sepsisli hastalarda TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 düzeylerini yüksek, IL-1 β 'i değişmemiş olarak bildirmişlerdir³⁸. Gardlund ve arkadaşları septik şokta TNF- α , IL-1 β ve IL-6'nın arttığını ve tedavi sonrası 24 saat içinde TNF- α ve IL-1 β 'nin hemen azalmasına rağmen IL-6'nın klinik düzelme tamamlanincaya kadar yüksek kaldığını bildirmişlerdir³². Atıcı ve arkadaşlarının 1996'da ülkemizden bildirdikleri çalışmalarında da sepsisli yeni doğanlarda IL-1 β düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde azalmış olarak bildirilmiştir³⁹.

Bu çalışmalardan da anlaşılacağı üzere nötropenik olmayan hastalarda sepsis ve septik şoka neden olan bakteriyel infeksiyonlara cevap olarak aşırı sitokin salınımı bilinmektedir ve bunlar doğrudan hastalığın ciddiyeti ve gidişiyle ilişkilidir.

Sonuçları itibariyle benzerlikleri göz önüne alındığında febril nötropenide özellikle bakteremi veya ateş sırasında serum sitokin değişikliklerinin sepsisli nötropenik olmayan hastalardakine benzer olması gerektiği düşünülmüştür. Ancak diğer taraftan, monositik ve lenfositik hücreler proinflamatuvar sitokinlerin major kaynağıdır. Bu nedenle aşırı lökopeni durumunda proinflamatuvar sitokinlerin üretimi baskılanmış olabilir mi sorusu gündeme getirilmiştir. Fakat yapılan çalışmalarda febril nötropeni süresince proinflamatuvar sitokinlerin daima ölçülebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir^{40,41,42,43,44,45,46,47}. De Bont ve arkadaşları febril nötropenik hastalardaki farklı lökosit sayıları ile sitokin düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir⁴⁷. Zaten bu sitokinlerin gerektiğinde özellikle vasküler endotel olmak üzere bir çok dokuda yapılabildiği gösterilmiştir. Ostermann ve arkadaşları 1994'te kemoterapiye bağlı nötropeni gelişmiş akut myelositer lösemili (AML) hastalarda yaptıkları çalışmada ciddi sepsis veya septik şok kriterleri taşıyanlarda, komplike olmayan febril hastalara göre TNF- α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin belirgin yüksek olduğunu ve nötropeninin bu sitokinlerin artışına engel olmadığını göstermişlerdir⁴⁶. Bu çalışmada IL-1 β 'nin hastaların ancak %5'ten daha azında ölçülebilir düzeyde olduğu bildirilmiştir. Herrmann ve arkadaşları nötropenik ve infeksiyonu olan 10 hastada ve nötropenisi olmayan fakat yoğun bakımda yatan dokuz hastada IL-1 β , TNF- α ve IL-6 düzeylerini karşılaştırmışlar ve gruplar arasında fark olmadığını, IL-6 düzeyi en yüksek olan dört hastanın nötropenisi olmayan gruptaki hastalardan oluştuğunu ve bunlardan üçünün kaybedildiğini rapor etmişlerdir⁴². Engel ve arkadaşları 14 febril nötropenik hastada TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 düzeylerini çalışmışlar ve IL-6 ve IL-8'in hastaların tümünde yüksek olduğunu, birbirleriyle ve ateşle iyi bir korelasyon gösterdiğini ve her ikisinin de antimikrobiyal tedaviyle hızla normale döndüğünü göstermişlerdir.

TNF- α ve IL-1 β düzeyleri ise sadece ateş sırasında tespit edilebilir düzeylerde bildirilmiştir⁴⁸. Engervall ve arkadaşları 43 nötropenik atağı analiz etmişler ve bakteremili hastalarda IL-6 düzeyinde anlamlı artış bulurken CRP ve endotoksin düzeylerinde bu artışın olmadığını bildirmişlerdir⁴³. Abrahamson nötropenik ateşli ve bakteremisi gösterilmiş çocuk hastalarda IL-6'nın CRP'den daha erken yükselen ve daha hassas bir marker olduğunu göstermiştir⁴⁹. Heney IL-6'nın Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere bağlı septisemilerde arttığını fakat CRP'nin anlamlı artmadığını göstermişlerdir. Bu gruba göre proinflamatuvar sitokinlerin birlikte ölçülmesi febril periyotta yüksek riskli septiseminin erken tanınmasını sağlayabilir⁵⁰.

Tüm bu çalışmalarda febril nötropenide düşük monositik ve lenfositik hücre oranına rağmen özellikle serum IL-6 ve IL-8 düzeylerinde ateş yükselmesinden hemen önce başlayan bir artış bildirilmektedir. TNF- α ve IL-1 β ise çok az çalışmada artmış bildirilirken, özellikle daha yeni çalışmalarda normal yada ölçülemeyecek düzeylerde bildirilmiştir.

Bazı çalışmalarda nötropenik hastalarda nonbakteriyel durumlara bağlı ateş ile bakteremi veya sepsise bağlı ateşin ayrılmasında sitokinlerin muhtemel tanısal rolü olabileceği bildirilmiştir^{44,46,47}. De Bont ve arkadaşları, kemoterapiye bağlı düşük riskli febril nötropenik hastalarda ateşin başlangıcında IL-8 ve IL-6 düzeylerini ölçmüşler. Özellikle bakteremi veya klinik olarak sepsis tanısı konulmuş ateşli ataklarda, non-bakteriyel ateşli ataklara göre IL-6 ve IL-8 düzeyini anlamlı yüksek bulmuşlardır⁴⁷. Fleischhack ve arkadaşları febril atak süresince CRP, IL-6, IL-8, çözünür IL-2R düzeylerinin özellikle Gram-negatif bakteremilerde çok yüksek düzeyde, nedeni bilinmeyen ateş ve lokalize enfeksiyonlarda orta derecede arttığını, kemoterapiye bağlı mukozitlerde ise hiçbir parametrenin artmadığını bildirmişlerdir⁵¹. De Bont ve arkadaşları kemoterapiye bağlı nötropenili hastalarda ateşin başlangıcında IL-6 ve IL-8 düzeylerinin bilinmesinin septisemi için düşük ve yüksek riski belirleyebileceğini ve hastaların daha erken taburcu edilebileceğini iddia etmektedirler⁴⁷. Engel ve arkadaşları CRP,

IL-6 ve IL-8 düzeylerinin mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş ataklarda açıklanamayan ateşli ataklara göre anlamlı yüksek olduğunu tespit etmişlerdir⁵².

Bazı çalışmalarda Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere bağlı infeksiyonlarda serum IL-6 ve IL-8 düzeyleri arasında farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Engel ve arkadaşlarına göre IL-6 ve IL-8 serum düzeyleri Gram-negatif bakteremilerde ve komplike infeksiyonlarda, çok sınırlı ve henüz yeterli klinik bulgu vermeyen infeksiyonlar hakkında CRP'den daha iyi bir prediktör gibi görünmektedir. Ateşin hemen başlangıcında bakılacak serum IL-6 ve IL-8 düzeyleri daha duyarlı ve özgül olabilir ve muhtemelen daha iyi bir maliyet-yarar oranına sahiptir⁵². Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle Gram-negatif bakteremilerde serum IL-8 düzeylerinin CRP ve prokalsitonin düzeylerinden daha iyi bir prediktör olduğu konusunda ortak kanaat oluşturmuştur^{40,52,53,54}. Kern ve arkadaşları Gram-negatif bakteremilerde % 53 duyarlılık ve % 97 özgüllük, Lehrnbecher ve arkadaşları % 63 duyarlılık ve % 99 özgüllük ve Engel ve arkadaşları %70 duyarlılık ve % 91 özgüllük ile serum IL-8 düzeylerinin ateşin hemen başlangıcında yüksek olduğunu ve ateş başlangıcında düşük IL-8 düzeylerine sahip hastaların düşük risk grubu kabul edilerek tedavi edilebileceğini bildirmişlerdir^{40,52,54}.

Engel ve arkadaşlarına göre IL-8 dışındaki diğer testler ve CRP'nin duyarlılık ve özgüllüğü IL-8'e göre daha düşüktür⁵². Tüm araştırmacılar yüksek IL-8 düzeyleri ile akut ölüm riski arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Ancak IL-8'in eşik değeri konusunda fikir birliği yoktur.

Daha önce yapılmış çok sayıdaki çalışmada nötroopenik olan ve olmayan hastalardaki farklı infeksiyonlarda serum sitokin ve CRP düzeyleri arasında farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalara bakarak sitokinler ve CRP için prediktif eşik değerler belirlemek mümkün görünmemektedir. Aynı çalışmada aynı artış eğrisi çizen ancak farklı düzeylerde ölçülen sitokinler özellikle prediktivite için bu testlerin rutin kullanımının önündeki en büyük engel gibi görünmektedir.

Sitokinlerin serum düzeylerinde görülen bu bireysel farklılıkların nedeni

nedir? Bu sorunun önemli yanıtlarından biri sitokinlerin çok hızlı üretim ve yıkım özellikleridir. Daha önemlisi de bireyler arasındaki sitokinlerin ve doğal immun cevabın öteki komponentlerinin üretiminde gözlenen genetik farklılıklardır. Zaten enfeksiyona karşı verilen klinik cevaptaki kişisel farklılıkların en önemli nedeni de bu olmalıdır. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 için genetik polimorfizm tanımlanmıştır^{55,56,57,58,59,60}.

Gerek nötropenik gerekse nötropenik olmayan enfeksiyonlarda özellikle TNF- α ve IL-1 β serum düzeylerinin ilk çalışmalarda çelişkili olduğu dikkat çekmektedir. Ancak özellikle son çalışmalardaki ortak sonuç bu iki parametrenin sağlıklı bireylerden farklı bir seyir göstermediği şeklindedir.

CRP kanser hastalarında en iyi bilinen inflamasyon belirleyicilerindedir. Febril nötropenide de CRP artışı eskiden beri iyi bilinmekte ve klinik olarak kullanılmaktaydı⁶¹. Ancak inflamasyonun başlangıcından 24 saat sonra artması ve alttaki malignite ve doku hasarının derecesiyle serum konsantrasyonunun artış göstermesi CRP için önemli dezavantajlardır^{40,50,52,62}. Manian ilk kez 1995'te nötropenik hastalarda seri olarak günlük CRP tayinleri ile dökümanite edilmiş enfeksiyonu olan hastalarda ateşin 1. gününde duyarlılık ve özgüllük olarak CRP düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu gösterdi⁶³. Ancak daha önce yapılan çalışmalardan bu dahil hiçbirinde ateş öncesi CRP artışı bildirilmemiştir. Yani CRP'nin febril nötropeni için prediktif bir değeri gösterilememiştir^{40,52,62,63}.

Sonuç olarak febril nötropenik hastalarda sitokin serum düzeylerinin günlük takiplerinin etkinlik-maliyet açısından uygun olmadığı düşünülecek olursa en önemli bilginin ateş öncesi nötropenik dönemde elde edilen bilgi olduğu bir gerçektir. Yapılan çalışmalarda bu dönemde en erken ve en kararlı yükselen, bireysel farklılığın en az olduğu sitokinin IL-8 olduğu görülmektedir. Kemoterapiye bağlı nötropenik hastalarda olması muhtemel ateş için erken diagnostik marker olarak serum IL-8 düzeyi, IL-6'dan belirgin, CRP'den biraz daha iyi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Bjeknes R, Bruserud O, Solberg C. Hematologic malignancy. In: Armstrong D and J. Cohen J (eds.) *Infectious Disease*. Mosby, London, 1999;p 4.5.1-4.5.26.
2. Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:937.
3. Engervall P, Bjorkholm M. Infections in neutropenic patients I: aetiology. *Med Oncol*. 1995;12:251.
4. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328.
5. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14:619-627.
6. Bash RO, Katz JA, Cash JV, Buchanan GR. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994;74:189.
7. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994;12:107.
8. Lau RC, Doyle JJ, Freedman MH, et al. Early discharge of pediatric febrile neutropenic cancer patients by substitution of oral for intravenous antibiotics. *Pediatr Hematol Oncol*. 1994;11:417.
9. Malik IA, Khan WA, Aziz Z, Karim M. Self-administered antibiotic therapy for chemotherapy-induced, low-risk febrile neutropenia in patients with nonhematologic neoplasms. *Clin Infect Dis* 1994;19:522.
10. Malik IA, Khan WA, Karim M, et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224.
11. Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A, et al. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Ped* 1996;128:847.
12. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999;86:126.

13. Aquino VM, Buchanan GR, Tkaczewski I, et al. Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:191.
14. Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997;25:74.
15. Talcott JA. Out-patient management of febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16:169.
16. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561.
17. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316.
18. Nucci M, Spector N, Bueno AP, et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997;24:575.
19. Rolston KV. Expanding the options for risk-based therapy in febrile neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998 Jun;31:411.
20. Rolston KV. Risk assessment and risk-based therapy in febrile neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:461-3. 1.
21. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, et al. 'Low-risk' prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000;18:1012-9.
22. Rolston KV. Prediction of neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:113.
23. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:107.
24. 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;18:3038.
25. Hack CE, de Groot ER, Felt-Bersma RJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989;74:1704.
26. Hack CE, Hart M, van Schijndel RJ, et al. Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immun* 1992;60:2835.
27. Lindemann A, Tamm I, Tanodi K, Mertelsmann R () Interleukin-8 serum levels for early detection of infections episodes in neutropenic patients. *J Infect Dis* 1995;172:610

28. Nijsten MW, de Groot ER, ten Duis HJ, et al. Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet* 1987;2:921.
29. Schonbohn H, Schuler M, Kolbe K, et al. Plasma levels of IL-1, TNF alpha, IL-6, IL-8, G-CSF, and IL1-R A during febrile neutropenia: results of a prospective study in patients undergoing chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1995;71:161.
30. Damas P, Ledoux D, Nys M, et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992 Apr;215:356.
31. van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Demacker PN, et al. Differential expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of meningococcal infections. *J Infect Dis* 1994 Jan;169:157.
32. Gardlund B, Sjolín J, Nilsson A, et al. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Infect Dis*. 1995 Jul;172:296.
33. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, et al. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *J Exp Med*. 1989 Jan 1;169(1):333.
34. Damas P, Reuter A, Gysen P, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med*. 1989;17:975.
35. de Bont ES, Martens A, van Raan J, et al. Tumor necrosis factor α , interleukin 1 α and interleukin 6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993;33:380.
36. Ozdemir A, Oygur N, Gultekin M, et al. Neonatal tumor necrosis factor, interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 response to infection. *Am J Perinatol* 1994 Jul;11:282.
37. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993 Oct 15;119:771.
38. Lin RY, Astiz ME, Saxon JC, et al. Relationships between plasma cytokine concentrations and leukocyte functional antigen expression in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1994 Oct;22:1595-602.
39. Atici A, Satar M, Alparslan N. Serum interleukin-1 beta in neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 1996 Mar;85:371.
40. Lehnbecher T, Venzon D, de Haas M, et al. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;29:414.
41. Waage A, Remick D, Steinshamn S, Deforge L, Lamvik J. Interleukin 8 in serum in granulocytopenic patients with infections. *Br J Haematol* 1994;86:36.

42. Herrmann JL, Blanchard H, Brunengo P, et al. TNF alpha, IL-1 beta and IL-6 plasma levels in neutropenic patients after onset of fever and correlation with the C-reactive protein (CRP) kinetic values. *Infection* 1994;22:309.
43. Engvall P, Granstrom M, Andersson B, Bjorkholm M. Monitoring of endotoxin, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations in neutropenic patients with fever. *Eur J Haematol* 1995;54:226.
44. Engvall P, Andersson B, Björkholm M. Clinical significance of serum cytokine patterns during start of fever in patients with neutropenia. *Br J Haematol* 1995;91:838.
45. Pechumer H, Wilhelm M, Ziegler-Heitbrock HW. Interleukin-6 (IL-6) levels in febrile children during maximal aplasia after bone marrow transplantation (BMT) are similar to those in children with normal hematopoiesis. *Ann Hematol* 1995 Jun;70:309.
46. Ostermann H, Rothenburger M, Mesters RM, et al. Cytokine response to infection in patients with acute myelogenous leukaemia following intensive chemotherapy. *Br J Haematol* 1994;88:332.
47. de Bont ES, Vellenga E, Swaanenburg JC, et al. Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicaemia among cancer patients with fever and neutropenia. *Br J Haematol* 1999;107:375.
48. Engel A, Kern WV, Mürdter G, Kern P. Kinetics and correlation with body temperature of circulating interleukin-6, interleukin-8, tumour necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in patients with fever and neutropenia. *Infection* 1994;2:160.
49. Abrahamsson J, Pahlman M, Mellander L. Interleukin 6, but not tumour necrosis factor-alpha, is a good predictor of severe infection in febrile neutropenic and non-neutropenic children with malignancy. *Acta Paediatr* 1997;86:1059.
50. Heney D, Lewis IJ, Evans SW, et al. Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 1992;165:886.
51. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, et al. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 2000;111:1093.
52. Engel A, Mack E, Kern P & Kern WV () An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998;26:213.
53. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999;31:185.

54. Kern WV, Heiss M, Steinbach G. Prediction of Gram-Negative Bacteremia in Patients with Cancer and Febrile Neutropenia by Means of Interleukin-8 Levels in Serum: Targeting Empirical Monotherapy versus Combination Therapy. *Clin Infect Dis* 2001 Mar 1;32:832.
55. Turner D, Grant SC, Yonan N, et al. Cytokine gene polymorphism and heart transplant rejection. *Transplantation* 1997;64:776.
56. Heresbach D, Alizadeh M, Dabadie A, et al. Significance of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist genetic polymorphism in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1164.
57. Louis E, Franchimont D, Piron A, et al. Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism influences TNF-alpha production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans. *Clin Exp Immunol* 1998;113:401.
58. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102:1369.
59. Cavet J, Middleton PG, Segall M, et al. Recipient tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms associate with early mortality and acute graft-versus-host disease severity in HLA-matched sibling bone marrow transplants. *Blood* 1999;94:3941.
60. van Deventer SJ. Cytokine and cytokine receptor polymorphisms in infectious disease. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 1):98.
61. Mackie PH, Crockson RA, Stuart J. C-reactive protein for rapid diagnosis of infection in leukaemia. *J Clin Pathol* 1979;32:1253.
62. Katz JA, Mustafa MM, Bash RO, et al. Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis* 1992;11:708.
63. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1995;21:114.

Yazışma Adresi:

Dr. Nuray BUYUKBERBER
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Moleküler Bakteriyoloji Laboratuvarı
Gaziantep/TURKIYE
Tel: +90 342 3601314
Fax: +90 342 3601617
E-mail: buyukberber@gantep.edu.tr