

FEBRİL NÖTROPENİ

Sepsis ve Septik Şokta Biyobelirteçler

Yol Gösterici mi? Erken Tanıda Yardımcı mı?



Prof. Dr. Özge TURHAN
KLİMİK 2026

01

Giriş

FN, sepsis, septik şok

02

Klasik Biyobelirteçler

PCT • CRP • Presepsin • Laktat

03

Oran Bazlı

PCT/Alb • CRP/Alb

04

Yeni Biyobelirteçler

PTX-3 • Clusterin • MMP-10 • Sitokinler

05

Klinik Öneriler

Tier sistemi, pratik yaklaşım

06

Sonuç

Yol gösterici & erken tanıda yardımcı

Febril Nötropeni

Kemoterapi sonrası gelişen, **hızlı müdahale gerektiren** acil bir klinik durumdur.

Özellikle *hematolojik maligniteli ve yoğun kemoterapi alan hasta grubunda ciddi komplikasyonların başlıca nedenidir.*



< 500/mm³

Mutlak Nötrofil Sayısı

veya 48 s içinde bu seviyeye düşme beklentisi

≥ 38.3°C

Tek Ölçüm Ateş

oral ölçüm

≥ 38.0°C

> 1 Saat Süren Ateş

ısrarlı yükselme

Neden Acil?

Febril nötropeni — nötropenin süresiyle orantılı olarak enfeksiyon ve sepsis riski artar.

RİSK YÜKÜ

%10–50

Hematolojik malignitelerde FN gelişme sıklığı; rejim ve yoğunluğa bağlıdır.

MORTALİTE

%5–20

Düşük riskli olgularda %5; yüksek riskli/şok gelişen olgularda %20'ye ulaşır.

UZAMIŞ NÖTROPENİ

> 7 gün

Fungal enfeksiyon ve ağır sepsis riskinin belirgin arttığı eşik süre.

ZAMAN PENCERESİ

< 1 saat

Ateş başlangıcından ampirik antibiyotiğe — her geciken saat mortaliteyi artırır.

KLİNİK ANAHTAR Normal bağışıklık yanıtının yokluğu → klinik bulgular küntleşir, biyobelirteç gerekliliği artar.

Sepsis ve Septik Şok

Sepsis

Enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtının neden olduğu, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu.

Septik Şok

Sepsisin alt grubu; dolaşım ve hücresel/metabolik anormallikler mortalite riskini belirgin artırır.

NÖTROPENİK HASTADA RİSK

Normal bağışıklık yanıtının olmaması nedeniyle sepsis ve septik şok riski belirgin şekilde **artmıştır**; klinik bulgular silik seyredebilir, erken tanı kritik öneme sahiptir.

Neden biyobelirteçlere ihtiyacımız var?



Tanısal Güç

Hızlı enfeksiyon şüphesi tespiti.



Prognostik Değer

Komplike seyir ve YBÜ ihtiyacını öngörme.



Tedavi Takibi

Antimikrobiyal de-eskalasyona rehberlik.



Patofizyolojik İlgörü

Sepsis sendromunun hücresel mekanizmaları.

Biyobelirteçlerin İki Temel Rolü

Ölçülebilir göstergeler — hastalığın varlığı, şiddeti, seyri ve tedaviye yanıtını objektif değerlendirmek için.

01 Erken Tanı 'altın saat'

Klinik bulgular henüz belirginleşmeden enfeksiyonu tespit etmek.
PCT, presepsin ve IL-6 gibi belirteçler ilk 2-12 saatte yükselerek kritik zaman kazandırır.

02 Tedavi Yönetimi

Antibiyotik kullanımını optimize etmek, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve prognozu öngörmek.
PCT-rehberli tedavi antibiyotik kullanım süresini %30-40 azaltır.

Klasik Biyobelirteçler

PCT • CRP • Presepsin • Laktat

Prokalsitonin (PCT)

Bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak salınan kalsitonin prekürsörü; sepsis tanısının köşetaşı.

EŞİK DEĞERLER

0.5 / 2.0

- 0.5 ng/mL ve üzeri — anlamlı bakteriyel enfeksiyon.
- 2.0 ng/mL ve üzeri — ciddi enfeksiyon, sepsis riski yüksek.

KİNETİK

6–12 saat

İlk 6–12 saatinde yükselir, 12-24 saatte pik yapar. Yarı ömrü 20-24 saat.
Seri ölçümler tek ölçümden daha değerlidir.
48 saatte değerın >%50 düşmesi tedaviye iyi yanıt.

SINIRLILIKLAR

Böbrek • Malignite

Böbrek yetmezliği, küçük hücreli akciğer Ca, medüller tiroid Ca'da yalancı yükseklik görülebilir.

KLİNİK ANAHTAR PCT-rehberli antibiyotik tedavisi — kullanım süresini %30–40 azaltır, direnç gelişimini önler.

C-Reaktif Protein (CRP)

IL-6 uyarısıyla karaciğerde sentezlenen akut faz reaktanı; en kolay ulaşılabilir belirteç.

KİNETİK

6–8 saat / pik 48 saat

Enfeksiyonun 6-8 saat sonrasında yükselmeye başlar, 48 saatte pik yapar. 48-72 saatte >%50 düşüş iyi yanıt göstergesi.

AVANTAJ

Ekonomik, evrensel

Her merkezde kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli; dinamik takip için ideal bir rutin parametre.

SINIRLILIKLAR

Düşük spesifite

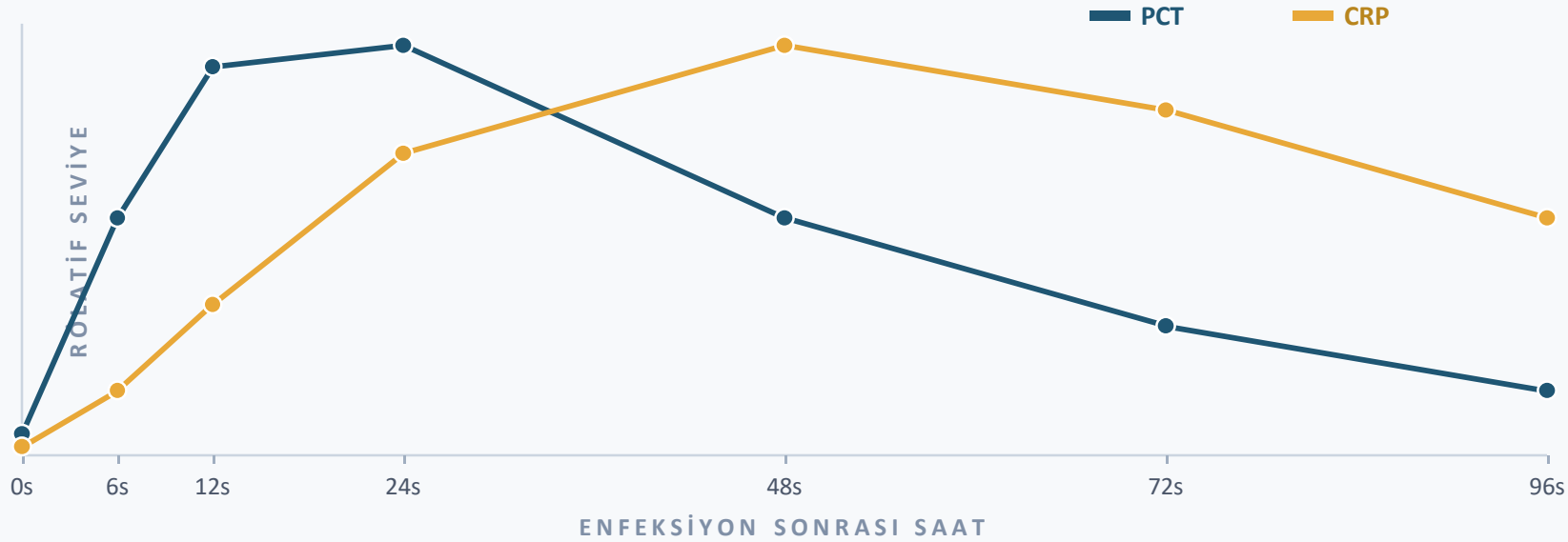
Viral/fungal enfeksiyon, travma, malignite, otoimmün hastalıkta da yükselir; kemoterapiye bağlı mukozit yanıltıcı.

KLİNİK ANAHTAR

Dinamik takip tek ölçümden değerlidir — PCT ile birlikte kullanımı spesifiteyi artırır. Tanıdan çok **trend** izlemek için.

PCT vs. CRP: Zamansal Kinetik

Erken tanıda PCT, geç izlemde CRP — ikisi birlikte en güçlü yaklaşım.



PCT — ERKEN SİNYAL

İlk 12–24 saatte zirve.

48 saatte tedaviye yanıtı gösterir.

CRP — GEÇ İZLEM

48 saatte zirve.

Düşüşü yavaş (72 saate kadar) — trend izleminde değerli.

Presepsin (sCD14-ST)

CD14'ün çözümlenmiş fragmanı; bakteriyel enfeksiyonlara spesifik monosit/makrofaj yanıtı — en yüksek AUC.

EŞİK DEĞER

≥ 600 pg/mL

Ciddi bakteriyel enfeksiyon için anlamlı eşik.
Seviyeler mortalite ile güçlü korelasyon gösterir.

HIZ

2–3 saat

PCT'den çok daha erken yükselir.
Erken tanı penceresinde en değerli klasik belirteç.

DEZAVANTAJ

Yaşlılarda ve düşük GFRde yükseklik

Yüksek maliyet, rutin erişim sınırlı.

KLİNİK ANAHTAR Erken pencerede (ilk 2-3 saat) PCT'ye üstün; merkez uygunsa ilk tercih.

Cut-off Değeri

600-800 pg/mL

Yüksek Negatif Prediktif Değer (NPV) sağlar.

Klinik Değer

Septik Şok Öngörüsü

1. Günde (d1) septik Şok gelişimini PCT'den daha iyi öngörür.

PRESEPSİN

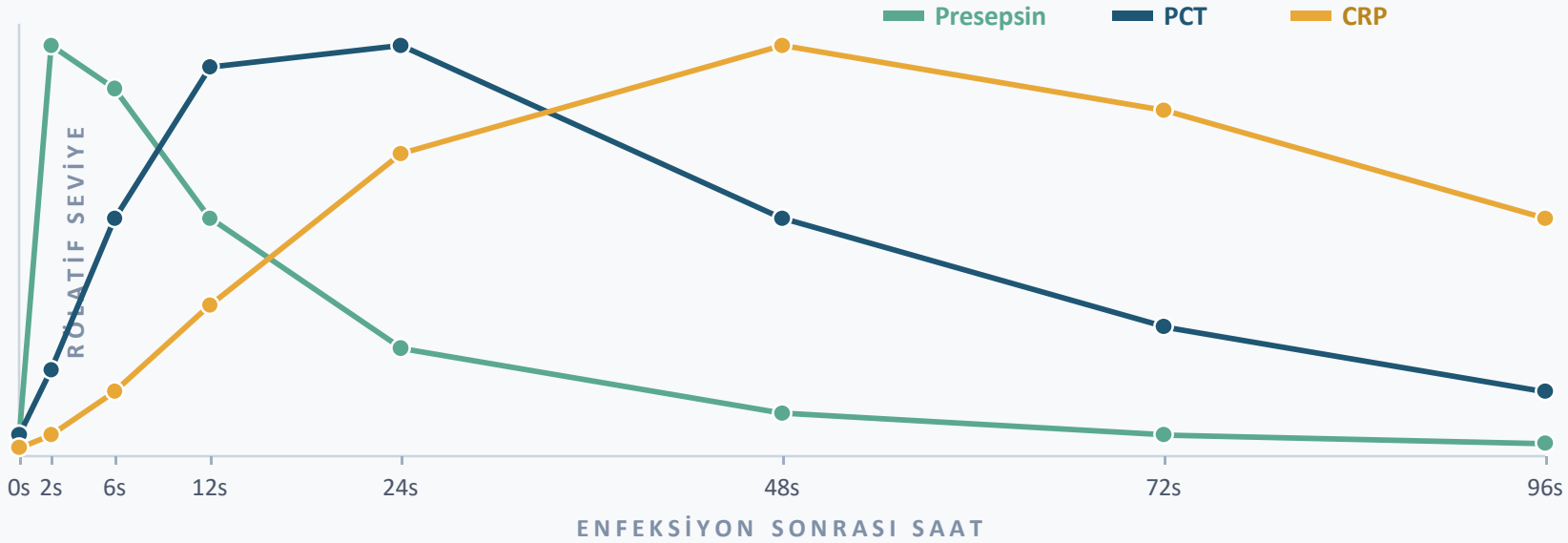
Kinetik Dinamik

Yarı ömrü 1 saat

Tedavi yanıtının anlık takibi ve de-eskalasyon kararı için mükemmel profil.

Presepsin: Hız ve Erken Sinyal

Presepsin 2 saatte zirve yapar — PCT ve CRP'den çok daha erken.



PRESEPSİN — HIZ AVANTAJI

2 saatte zirveye ulaşır; PCT'den 10, CRP'den 46 saat önce sinyal verir.

Nötropenide klasik belirteçlerin sustuğu dönemde en erken uyarıyı sağlar.

Laktat

Doku hipoperfüzyonunun en güçlü göstergesi; septik şokta prognozun anahtarı.

NORMAL

0.5–1.5 mmol/L

Referans aralığı.

Rutin seri ölçüm önerilmez.

ŞOK EŞİĞİ

> 2 mmol/L

Septik şok için tanısal eşik.

>4 mmol/L yüksek mortalite riski — yoğun bakım endikasyonu değerlendir.

KLİRENS

İlk 6 saatte %10

İlk 6 saatte laktat düşüşü <%10 → kötü prognoz.

KLİNİK ANAHTAR Laktat klirensi = resüsitasyon kalitesinin en iyi objektif göstergesi (Surviving Sepsis).



(Yükselen Enflamasyon) ÷ (Düşen Albümin) = Güçlendirilmiş Tanı Sinyali

Oran Bazlı Biyobelirteçler

*İki parametreyi tek bir prognostik sinyale dönüştürmek —
Ek test ve maliyet yok, daha anlamlı.*

Tek başına yetersiz, birlikte güçlü

İki parametrenin oranı — konak cevabını bütüncül yakalar, güvenilirliği artırır.

İNFLAMASYON / NÜTRİSYON

CRP / Albümin

AUC 0.78–0.88 • Eşik ≥ 2.5

CRP'nin akut cevabını albüminle düzelterek negatif akut faz proteinini hesaba katar.
Malnütrisyonlu hastada erken uyarı.

HÜCRESEL CEVAP

NLR

AUC 0.72–0.85 • Eşik ≥ 6

Nötrofil/Lenfosit oranı.
Hızlı, ucuz, rutin hemogramdan hesaplanır.
Nötropenik dönem sonrası değerlidir.

BAKTERİYEL SPESİFİK

PCT / Albümin

AUC 0.80–0.92 • Eşik 0.15–0.25

Tek başına PCT'ye göre mortalite öngörüsünde üstün.
Septik şok ayırımında **en güçlü oran**.

Oranlar konak cevabının **çok boyutlu resmini** sunar — tek biyobelirteçten daha erken ve daha spesifik.

İki parametre, daha güçlü sinyal

Enflamasyon + beslenme durumunu tek skorda birleştiren prognostik oranlar

TIER 1

PCT / Albümin

AUC 0.80–0.92 • Eşik 0.15–0.25

Tek başına PCT'ye göre mortalite tahmininde üstün.
Hipoalbüminemi ve enflamasyonu birlikte değerlendirir —
malnütrisyonlu uzun süreli kemoterapi hastalarında özellikle değerli.

► YBÜ ihtiyacı için uyarıcı sinyal

TIER 2

CRP / Albümin (CAR)

AUC 0.76–0.88 • Eşik > 0.4

Tek başına CRP'den belirgin üstün.
Rutin ölçülen iki parametrenin oranı — ek maliyet yok.
Onkoloji hastalarında prognostik değeri gösterilmiş.

► Kaynak kısıtlı ortamlarda birinci tercih

Yeni Nesil Biyobelirteçler

*PTX-3, Clusterin, MMP-10/TIMP-1 ve sitokin paneli
— umut ve sınırlılıklar.*

Pentraksin-3 & Clusterin

Fungal enfeksiyon tanısından anti-enflamatuvar prognoza — iki farklı rol, iki farklı kanıt düzeyi

TIER 3 • YENİ

Pentraksin-3

AUC 0.76–0.88

Endotel, monosit ve makrofajlardan lokal salınır.

CRP'den daha hızlı ve spesifik.

Fungal enfeksiyonlarda — özellikle invazif aspergilloz — belirgin yükselir; uzun nötropeni hastalarında erken tanıya değer katabilir.

► Maliyet ve kısıtlı erişilebilirlik

ARAŞTIRMA

Clusterin

AUC 0.72–0.84

Stres ile indüklenen anti-enflamatuvar glikoprotein.

Sepsis şiddetiyle korele; düşük seviye stresin yönetilemediğinin ve kötü prognozun habercisi olabilir.

► Nötropenik popülasyonda kanıt sınırlı, eşik değerleri standardize değil.
Henüz klinik rutine uygun değil

Doku Hasarı & Sitokin Fırtınası

Matriks yeniden yapılanması ve sitokin paneli — patofizyolojik zenginlik, klinik sınırlılık

MATRİKS

MMP-10

AUC 0.70–0.82

Enflamatuvar süreçlerde aktive olur, doku hasarına katkı yapar.

Yüksek seviye kötü prognoz.

İNHİBİTÖR

TIMP-1

AUC 0.68–0.80

MMP aktivitesini sınırlar.

Düşük TIMP-1 / yüksek MMP-10 dengesi organ disfonksiyonu habercisi.

SİTOKİN PANELİ

IL-6 / IL-8 / IL-10

AUC (IL-6): 0.78–0.92

IL-6 proinflamatuvar sitokin; IL-8 nötrofil kemotaksisi; IL-10 anti-enflamatuvar sitokin.

Dengesizlik = sitokin fırtınası.

Sepsis patofizyolojisi

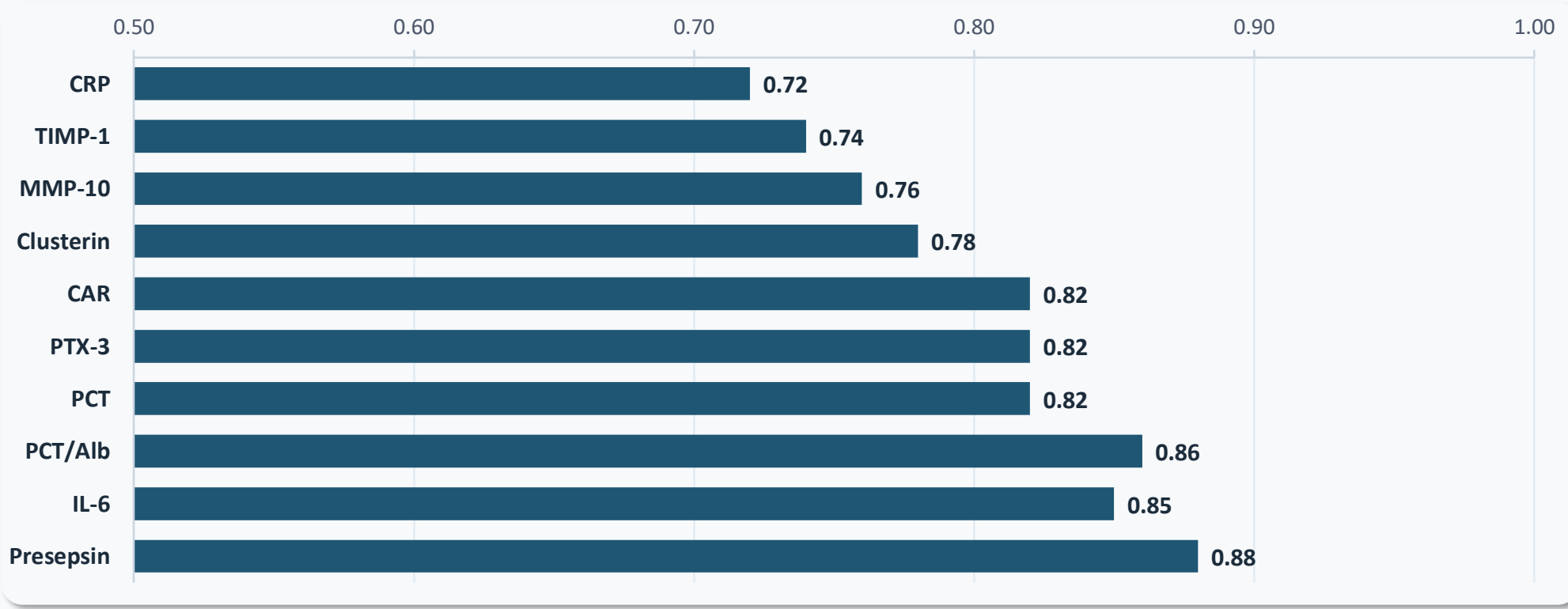
KLİNİK ANAHTAR

MMP-10/TIMP-1 rutin öneri dışı.

IL-6 erken dönem bakteriyel enfeksiyon sinyali olarak umut verici, hızlı artış ve hızla normale dönüş

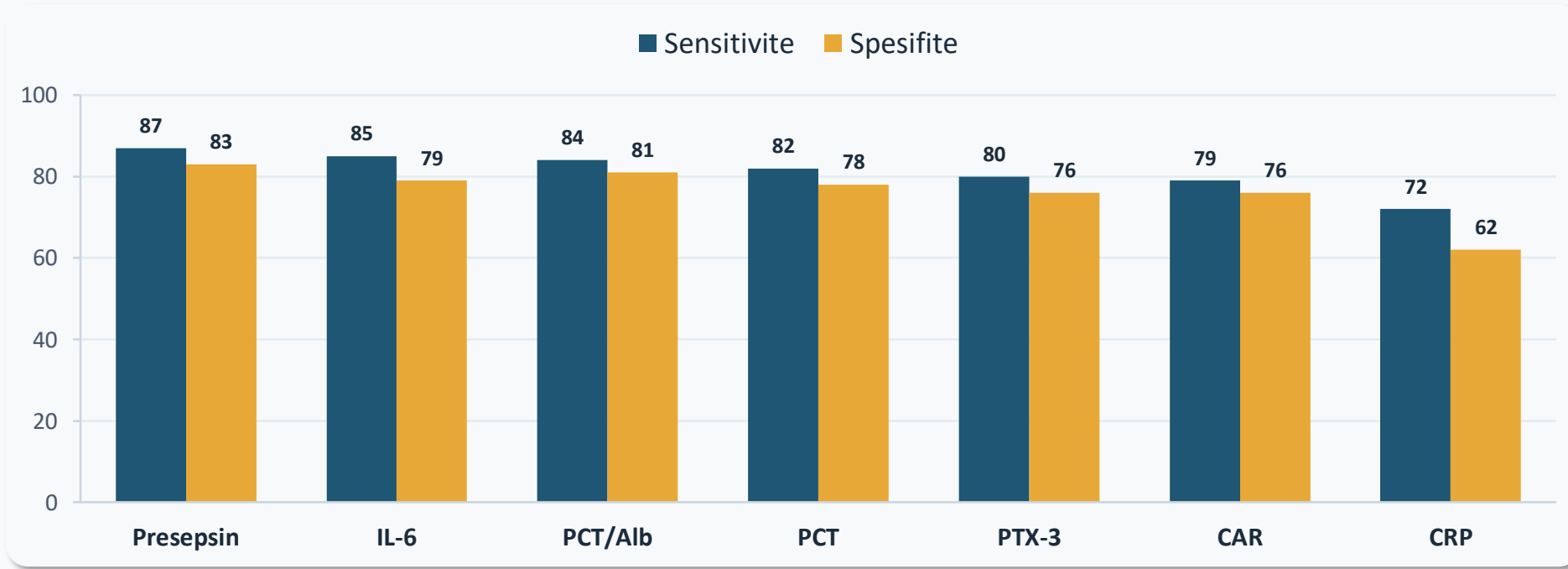
AUC Karşılaştırması

Febril nütropenik hastalarda biyobelirteçlerin ortalama AUC değerleri (2021–2024 literatür)



Sensitivite vs Spesifite

Tier 1 ve Tier 2 biyobelirteçlerin ortalama sensitivite/spesifite değerleri (%)



FN'de biyobelirteç kullanımını zorlaştıran faktörler

Yoğun kemoterapi sonrası FN döneminde yorumlamayı güçleştiren dört ana boyut.

SİTOPENİLER

Düşük hücre sayısı

Nötrofili etkileyenler: suPAR, MMP-8 vb. Trombosit düşüklüğü VEGF değerlerini azaltır.

ALTTA YATAN DURUM

Hasta heterojenliği

Maligniteye eşlik eden steroid kullanımı ve GVHD biyobelirteç yorumunu değiştirir.

İNFLAMASYON

Enfeksiyon dışı kaynaklar

KT sonrası mukozit, GVHD vb. CRP'yi enfeksiyon olmadan da yükseltebilir.

EŞİK DEĞER

Standardizasyon eksik

Yeni biyobelirteçler için FN hastalarına özel doğrulanmış cut-off değerleri henüz yok.

İDEAL BİYOBELİRTEÇ- FN&SEPSİS



Hızlı salınım/üretim



De-eskalasyon stratejisine uyumlu yarı ömür



Kan sayımı/alta yatan hematolojik hastalıktan bağımsız



Rutin laboratuvarlarda çalışılabilen



7/24 ya da günlük



Tanı ve/veya prognoz ve/veya tedavi yanıtı

Tier Sistemi & Pratik Öneriler

TIER 1 • Birinci Seçim

- Presepsin
- PCT/Albümin
- IL-6

En yüksek AUC, erken yükselme, en iyi spesifite

TIER 2 • Standart

- Prokalsitonin (PCT)
- CRP/Albümin (CAR)

İyi valide, rutinde ulaşılabilir, kılavuzlarda yer alıyor

TIER 3 • Destekleyici

- Pentraksin-3
- Laktat
- CRP (izlem)

*Fungal şüphesi,
Perfüzyon,
Trend takibi*

PRATİK ÖNERİLER

1

Başvuruda

PCT + CRP + Laktat — mümkünse presepsin

2

12–24h Seri

Trend tek ölçümden değerli

3

PCT-Rehberli

Antibiyotik süresini %30–40 azaltır

Tier Sistemi: Basamaklı Tanısal Yaklaşım

Tek bir eşik değil — klinik aciliyete göre kademelendirilmiş karar matrisi.

TIER 1

1

Düşük Risk

CRP < 50 • PCT < 0.5 • NLR < 6

Ayaktan takip, oral antibiyotik, 48 saatte yeniden değerlendirme

TIER 2

2

Orta Risk

CRP 50–150 • PCT 0.5–2 • PCT/Alb 0.15–0.25

Hastaneye yatış, geniş spektrumlu iv antibiyotik, 6–12 saatte yeniden değerlendirme

TIER 3

3

Yüksek Risk

CRP > 150 • PCT > 2 • Presepsin > 600 pg/mL

YBÜ adayı, erken geniş spektrumlu iv antibiyotik, kültürü sonuçlarını bekleme, saat-saat hemodinamik izlem

Eşik değerler merkezlere göre kalibre edilmelidir. Laboratuvar yöntemi, hasta popülasyonu ve klinik durum gözetilmeden uygulanmamalıdır.

Yatak Başında 4 Adım

Ateş + nütropeni ile başvuran hastada biyobelirteç paneli için pratik iş akışı.



ALTIN KURAL

Biyobelirteç sonuçlarını bekleme kararı **asla antibiyotiği geciktirmemelidir** — ilk saatte empirik tedaviyi başlat.
Biyobelirteçler **tedavi devamında** kararları şekillendirir, başlangıç kararını değil.

Sonuç

Pratięe taşıyacağımız tek bir cümle:

ALTIN KURAL

- Biyobelirteçler sepsis yönetiminde kritik yol göstericidir,
- Fizik muayene ve klinik deęerlendirmenin yerini tutamaz,
- Klinik skarlama sistemleri (qSOFA, NEWS, MASCC) ile entegre edilerek yorumlanmalıdır.

TEŞEKKÜRLER