**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# FEBRİL NÖTROPENİ NEDENİYLE HASTANE YATIŞI OLAN MALİGNİTE HASTALARINDA 25-HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYİNİN KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

**Dr. Şeyma Betül YIĞCI**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2022**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

# FEBRİL NÖTROPENİ NEDENİYLE HASTANE YATIŞI OLAN MALİGNİTE HASTALARINDA 25-HİDROKSİ VİTAMİN D DÜZEYİNİN KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

**Dr. Şeyma Betül YIĞCI**

**Tez Danışmanı:**

**Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2022**

# TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin başından itibaren bilgisi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan, incinsek de incitmemeyi her zaman bizlere öğütleyen, hekimliğin yanında iyi bir insan olmayı unutmamamı sağlayan tez danışmanım ve kliniğimizin idari sorumlusu Prof. Dr. Kadir KAYATAŞ'a,

Asistanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Funda Müşerref TÜRKMEN, Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ, Doç. Dr. Sevil ÖZKAN'a,

Dahiliye uzmanlığı eğitimim süresinde aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dahiliye A servisindeki asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm dahiliye asistanı arkadaşlarıma,

Klinik sekreterlerimiz başta Sultan ÖZCAN olmak üzere; Hatice CANPOLAT ve Zülbiye YÜCE'ye,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım zor anlarda her zaman yanımızda olan servisimiz hemşireleri ve personellerine,

Fakülte yıllarımdan beri her zor anımda imdadıma koşan, beraber aynı mesleği yapacak olmaktan gurur duyduğum canım dostum Dr. Fadime BİLDİK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Mahmut Erdem YIĞCI'ya, hayatımızı güzelleştiren biricik oğlum Mehmet Emin YIĞCI' ya, bu günlere gelebilmemin en büyük vesilesi olan canım annem Ayşe ÖZKAN ve canım babam Mustafa ÖZKAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Şeyma Betül YIĞCI

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR…….....i

İÇİNDEKİLER..……...ii

KISALTMALAR…….....iv

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ…….……vi

ÖZET……..……vii

ABSTRACT……...…….……ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ……...1
2. GENEL BİLGİLER……2
    2.1. FEBRİL NÖTROPENİ……..2
        2.1.1. Tanım…….....2
        2.1.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji……..2
        2.1.3. Değerlendirme…….4
        2.1.4. Febril Nötropenik Hastalarda Risk Değerlendirmesi...……...6
        2.1.5. Tedavi…….7
        2.1.6. Genel Önlemler……10
    2.2. D VİTAMİNİ……...11
        2.2.1. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması…….....11
        2.2.2. D Vitamini Kaynakları……..11
        2.2.3. D Vitamini Eksikliği……12
        2.2.4. Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi……...14
        2.2.5. Vitamin D ve İmmün Sistem……15
        2.2.6. Vitamin D ve Otoimmün Hastalıklar……16
3. GEREÇ VE YÖNTEM……17
    3.1. ETİK KURUL ONAYI.…….....17
    3.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI…..…….....17
    3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ…….…….....18
    3.4. KULLANILAN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ……...18
4. BULGULAR…….……19
5. TARTIŞMA……..32

6. SONUÇLAR…….35
7. KAYNAKLAR…….36
8. EKLER……..41
9. ÖZGEÇMİŞ..……43

# KISALTMALAR

**1,25(OH)2 D:** 1,25-Dihidroksi Vitamin D

**25(OH) D:** 25-Hidroksi Vitamin D

**ALT:** Alanin Aminotransferaz

**ASCO:** American Society of Clinical Oncology

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**CRP:** C-Reaktif Protein

**CMIA:** Kemilüminesans Mikropartikül İmmünoassay

**D2:** Ergokalsiferol

**D3:** Kolekalsiferol

**DM:** Diyabetes Mellitus

**FGF-23:** Fibroblast Growth Factor

**G-CSF:** Granulocyte Colony Stimulating Factor

**GSBL:** Geniş Spektrumlu Beta-Laktamaz

**IDSA:** Infectious Diseas Society of America

**IL-10:** İnterlökin-10

**IL-17:** İnterlökin-17

**IL-21:** İnterlökin-21

**IL-6:** İnterlökin-6

**IL-8:** İnterlökin-8

**IV:** İntravenöz

**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

**MASCC:** Multinational Association for Supportive Care in Cancer

**MNS:** Mutlak Nötrofil Sayısı

**MRSA:** Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus

**MS:** Multiple Skleroz

**RA:** Romatoid Artrit

**SLE:** Sistemik Lupus Eritematozus

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**Th1:** T helper 1

**Th17:** T helper 17

**Th2:** T helper 2

**TLR:** Toll-Like Reseptör

**UVB:** Ultraviyole B

**VRE:** Vankomisin Dirençli Enterokok

**WBC:** White Blood Cell

# TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

**Tablo 1:** Febril Nötropenide En Sık Saptanan Bakteriyel Ajanlar

**Tablo 2:** MASCC Risk Skorlama Sistemi

**Tablo 3:** Antibiyotik Dirençli Bazı Mikroorganizmalar ve Etkili Antibiyotikler

**Tablo 4:** Vitamin D Eksikliği Nedenleri

**Tablo 5:** Vitamin D Eksikliği Açısından Yüksek Riskli Gruplar

**Tablo 6:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Verilere Göre Dağılımı

**Tablo 7:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Vitamin D Düzeyi Karşılaştırması

**Tablo 8:** Grupların Cinsiyete Göre Vitamin D Düzeyi Karşılaştırması

**Tablo 9:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Kronik Hastalıkları

**Tablo 10:** Hasta Grubunun Malignite Tanısına Göre Sınıflandırılması

**Tablo 11:** Hasta Grubunda Bulunan Solid ve Hematolojik Malignite Oranı

**Tablo 12:** Hasta Grubunun Klinik Prezentasyonu

**Tablo 13:** Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

**Tablo 14:** Vitamin D Düzeylerinin Demografik Verilere Göre Karşılaştırılması

**Tablo 15:** Vitamin D Düzeylerinin Klinik Özelliklere Göre Karşılaştırılması

**Tablo 16:** Vitamin D Düzeylerinin Laboratuvar Tetkiklerine Göre Karşılaştırılması

**Tablo 17:** Klinik Özelliklere Sınıflandırılan Hasta Grubunun Vitamin D Düzeyi Ortalaması ve Karşılaştırılması

**Tablo 18:** MASCC Skorunun Demografik Verilere Göre Karşılaştırılması

**Tablo 19:** MASCC Skorunun Klinik Özelliklere Göre Karşılaştırılması

**Tablo 20:** MASCC Skorunun Laboratuvar Tetkiklerine Göre Karşılaştırılması

**Şekil 1:** Vitamin D Biyosentezi ve Metabolizması

# ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızın amacı febril nötropeni nedeniyle İç Hastalıkları kliniğine yatırılan hastalarda vitamin D düzeylerinin klinik parametreler ve hastalığın progresi ile ilişkisini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** 01.01.2016-01.01.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve interne edilen malignite hastaları hastanemiz Health Information System otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelendi. Febril nötropeni nedeniyle interne edilen 60 hasta ve daha önce İç Hastalıkları polikliniğinde 25-hidroksi vitamin D düzeyleri bakılmış olan 60 malignitesi olmayan birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların MASCC skorları, başvuru ve nötropeniden çıkış anındaki hematolojik ve biyokimyasal bulguları, kullanılan antibiyotikler, nötropenik durum öncesi kullanılan kemoterapötikler, kan kültüründe üreme olup olmadığı, hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi, ateşli gün süresi retrospektif olarak değerlendirilip kayıt edildi. Elde edilen veriler hastaların 25-hidroksi vitamin D düzeyleri ile karşılaştırıldı. 25-hidroksi vitamin D düzeyleri 20 ng/ml'nin altı yetmezlik, 20-30 ng/ml arası yetersizlik ve 30 ng/ml'nin üstü normal olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun ortalama vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı ve hasta grubunun vitamin D düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$). Klinik bulgular vitamin D düzeyi gruplarına göre incelendiğinde hastaların nötropenik gün süresi, ateşli gün süresi, hastane yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı, kan kültüründe üreme açısından anlamlı farklılık saptanmadı. MASCC skoruna göre hastalar değerlendirildiğinde yüksek risk grubunun vitamin D düzeyi düşük risk grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüktü ($p <0,001$), glikopeptit yapıda antibiyotik kullanımı ve kan kültüründe üreme daha sık idi (p değerleri sırasıyla 0,030 ve 0,027).

**Sonuç:** Vitamin D düzeyi grupları arasında nötropenik gün süresi, ateşli gün süresi, hastane yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı, kan kültüründe üreme açısından anlamlı farklılık saptanmadı. MASCC skoru yüksek olan grupta vitamin D düzeyi

daha düşük saptandı. Bundan sonra yapılacak prospektif ve geniş çaplı araştırmaların yanı sıra düşük vitamin D düzeyine sahip febril nötropenili hastalarda vitamin D replasmanlarının yapılarak hastaların klinik sonuçlarının gözlenmesinin literatüre katkısı olacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Febril nötropeni, vitamin D, malignite

# ABSTRACT

**Aim:** The aim of our study is to examine the relationship between patients admitted to the Internal Medicine clinic who were febrile neutropenia and those patient's vitamin D level by observing clinical parameters and disease progression.

**Materials and Methods:** Malignant patients who applied to the Health Sciences Haydarpaşa Health Practice and Research Center Internal Diseases Clinic between 01.01.2016 and 01.01.2022 were retrospectively analyzed through our hospital's Health Information System automation system. Sixty patients who were hospitalized due to febrile neutropenia and 60 individuals without malignancy whose 25-hydroxy vitamin D levels were measured in the Internal Medicine outpatient clinic were included in the study as the control group. MASCC scores of the patients, hematological and biochemical findings both at admission and at the time of recovery from neutropenia, antibiotics used, chemotherapeutics used before neutropenic condition, whether there was a growth in blood culture, length of hospital stay, time of recovery from neutropenia, duration of febrile days were evaluated and recorded retrospectively. The data obtained were compared with the 25-hydroxy vitamin D levels of the patients. 25-hydroxy vitamin D levels below 20 ng/ml were considered deficiency, between 20-30 ng/ml insufficiency and above 30 ng/ml were considered normal.

**Results:** There was no significant difference between the patient and control groups in terms of gender and age. The mean vitamin D levels of the patient and control groups were compared, and the vitamin D level of the patient group was found to be statistically significantly lower ($p<0,001$). When the clinical findings were analyzed according to the vitamin D level groups, no significant difference was found in terms of neutropenic days, duration of febrile days, length of hospitalization, need for intensive care, and growth in blood culture. When the patients were evaluated according to the MASCC score, the vitamin D level of the high-risk group was found to be statistically significantly lower than the low-risk group. ($p <0,001$), antibiotic use in glycopeptide structure and growth in blood culture were also observed more frequently in the high-risk group. (p values 0,030 and 0,027, respectively).

**Conclusion:** There was no significant difference between the vitamin D level groups in terms of duration of neutropenic days, duration of febrile days, length of hospitalization, need for intensive care, and growth in blood culture. Vitamin D level was found to be lower in the group with high MASCC score. It's thought that observing the clinical results of patients with febrile neutropenia with low vitamin D levels by performing vitamin D replacements will contribute to the literature, besides prospective and large-scale studies to be done from now on.

**Keywords:** Febrile neutropenia, vitamin D, malignancy

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlarda beklenen yaşam süresinin artması sonucunda kanser hastalarının sayısı artmış ve hastalığın kendisi veya verilen tedavilere bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle hastane başvurularında da artışlar olmuştur. Febril nötropeni de özellikle kemoterapiye bağlı olarak malignite hastalarında sık görülür ve hayatı tehdit edici enfeksiyonlara yol açabilir. Malignite hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir ve geliştiği zaman tedavide gecikmelere yol açmaktadır (1).

D vitamini steroid yapıda bir vitamin olup hormon ve hormon benzeri etkileri bulunmaktadır. Kemik sağlığı ve bunun idamesi için olan etkilerinin yanı sıra vitamin D'nin kemik dışı etkileriyle ilgili de bir çok çalışma yapılmaktadır. Özellikle bağışıklık sistemi ile ilgili yapılan çalışmalarda hem doğal hem de kazanılmış immünite üzerine etkilerinin olduğuna dair sonuçlara varılmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda D vitamini eksikliğinin artmış enfeksiyon riski ile ilişkili olabileceğine dair sonuçlar elde edilmiştir (2,3,4). Günümüzde de bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

D vitaminin bağışıklık sistemi üzerine olan etkilerinden yola çıkılarak bizim çalışmamızda; kanser hastalarının önemli bir mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan febril nötropeni kliniği ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu konu hakkında özellikle pediatrik hasta gruplarında bazı çalışmalar yapılmış ancak erişkin malignite hastalarında yapılmış bir çalışma bulunamamıştır.

# 2.GENEL BİLGİLER

## 2.1. FEBRİL NÖTROPENİ

### 2.1.1. Tanım

Febril nötropeni; nötrofil düzeyi düşük hastalarda belirli bir çevresel neden olmadan oral olarak ölçülen ateşin 38°C'den yüksek olması durumudur. Febril durum ateşin en az 1 saat süreyle devam etmesi durumu olup mutlak nötrofil sayısının (MNS) 1000 hücre/mm³ altında olması nötropeni olarak kabul edilir (5, 6, 7).

Uluslararası kılavuzlar ve ulusal nötropeni derneğinin hazırladığı kılavuzda ateş; oral veya aksiller olarak bir kez 38,3°C'den yüksek veya 1 saat süre ile 38-38,2°C olması olarak tanımlanır. Nötropeni ise mutlak nötrofil sayısının 500 hücre/mm³'ten az olması veya mutlak nötrofil sayısının 500-1000 hücre/mm³ arasında olup 48 saat içinde 500 hücre/mm³ altına düşmesi beklenen durumlar olarak kabul edilmiştir (8).

### 2.1.2. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Kemoterapi ilişkili nötropenisi olan solid tümörlü hastaların %10-%50'sinde ve hematolojik malignitesi olan hastaların %80'inden fazlasında ateş gelişmektedir (9). Hastaların bir çoğunda enfektif etiyoloji saptanamamaktadır. Febril epizotların %20-%30'unda klinik olarak dökümente edilebilen enfeksiyonlar mevcuttur ve genel olarak gastrointestinal sistem, akciğerler ve cilt enfeksiyonlarını içermektedir. Tüm hastaların %10 ila %25'inde bakteriyemi saptanır ve çoğunlukla da uzamış nötropeni ve derin nötropenik hastalarda bakteriyemi gözlenmektedir (10).

Febril nötropenisi olan hastalarda izole edilen mikroorganizmalarda geçtiğimiz 40 yılda önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Sitotoksik kemoterapi tedavilerinin yeni uygulanmaya başlandığı 1960-1970'li yıllarda daha çok gram negatif mikroorganizmalar saptanırken, 1980-1990'lı yıllarda plastik venöz kateter kullanımları arttığından ve buna bağlı olarak kolonizasyonların artması nedeniyle cilt florasında bulunan gram pozitif mikroorganizmalar daha sık görülmeye başlanmıştır (5, 11). Günümüzde koagülaz negatif stafilokoklar bir çok merkezde en sık izole

edilen mikroorganizmalardır. Bunun yanı sıra Enterobacteriaciae (örn; *Enterobacter* türleri, *Escherichiacoli* ve *Klebisella* türleri) ve non-ferment gram negatif basiller (örn; *Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas* türleri) daha nadir olarak izole edilmektedirler.

İlaç direnci geliştiren gram negatif bakteri türleri, febril nötropenisi olan hastalarda enfeksiyonlarda artışa yol açmıştır (12, 13). Bazı merkezlerde bu nedenle nötropenik popülasyonlarda gram negatif patojenlerin saptanma sıklığı artmıştır.

Öncelikle *Klebsiella* türleri ve *Escherichiacoli* suşlarında görülen geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) genleri geniş bir beta-laktam antibiyotik direncine neden olmaktadır (14, 15). Bu GSBL patojenleri imipenem ve meropenem gibi karbapenem grubu antibiyotiklere duyarlıdırlar. Karbapenemaz üreten *Klebsiella* türleri ve *P. Aeruginosa* karbapenemlere dirençli enfeksiyonlardan sorumlu tutulmuşlardır (16). Bu dirençli türleri saptayabilmek, iyi bir antibiyogram değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Bunlara ek olarak metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisin dirençli enterokok (VRE) gibi dirençli gram pozitif patojenler bir çok merkezde daha yaygın ve en sık olarak görülmekte olup sırasıyla febril epizotların %20 ve %50'sinden fazlasından sorumlu tutulmuşlardır (17, 18). Penisilin dirençli *Streptococcus Pneumoniae* suşları ve viridans grubu streptokoklar daha nadir görülmekle beraber ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadır (19). Nötropeni durumunda kan kültürlerinde en sık izole edilen bakteriler Tablo 1'de sıralanmıştır.

Mantarlar nötropenik ateşin erken dönemlerinde nadiren tespit edilirken uzamış nötropeni ve ampirik antibiyotik tedavisi sonrasında karşımıza çıkmaktadır. Mayalar; primer olarak *Candida* türleri olmak üzere mukozalarda yüzeyel enfeksiyonlara yol açmakta ve nötropeni sonrası görülen mukozitlere bağlı gelişen bariyer hasarına bağlı olarak kana girebilmekte ve kan kültürlerinde üremelere yol açabilmektedir. Hepatik, hepatosplenik hastalık, özefajit ve endokardit gibi derin doku kandidiyazisleri daha nadir görülmektedir. *Aspergillus* gibi küf mantarları sinüsler ve akciğerlerde hayatı tehdit edici enfeksiyonlara yol açabilmektedir ve tipik olarak nötropeninin ikinci haftasından sonra görülmektedir.

**Tablo 1:Febril Nötropenide En Sık Saptanan Bakteriyel Ajanlar**

| Gram Pozitif Mikroorganizmalar | Gram Negatif Mikroorganizmalar |
|---|---|
| Koagülaz negatif stafilokok | *Escherichia coli* |
| *Staphylococcus aureus* (MRSA dahil) | *Klebisella* türleri |
| Enterokok türleri (VRE dahil) | Enterobakter türleri |
| Viridans grup streptokoklar | *Pseudomonas aeruginosa* |
| *Streptococcus pneumoniae* | Citrobakter türleri |
| *Streptococcus pyogenes* | Acinetobakter türleri |
| | *Stenotrophomonas maltophilia* |

Febril nötropeni hastalarının büyük çoğunluğunda ateş esnasında belirgin bir odak bulunamaz ve kan kültürlerinde üreme saptanmaz. Buna rağmen kılavuzlarda ateş ve nötropenisi olan hastalarda prezentasyon sonrası acilen (1 saat içinde) antibiyoterapi verilmesi önerilmektedir (20). Çünkü bu hastalarda enfeksiyonlar hızlıca progrese olabilmektedir.

### 2.1.3. Değerlendirme

#### Öykü ve Fizik Muayene

Nötropenik hastalarda inflamasyon semptom ve bulguları minimal düzeyde olabilir veya hiç olmayabilir. Örneğin radyografik olarak belirgin infiltrasyon bulgusu olmayan pulmoner enfeksiyonlar, beyin omurilik sıvısında pleositoz bulunmadan menenjit veya piyüri saptanmadan idrar yolu enfeksiyonu bulguları karşımıza çıkabilir. Ateş genellikle tek saptanan bulgu olabilir. Buna rağmen hafif semptom ve bulgularda bile ayrıntılı bir biçimde değerlendirme yapmak gerekir. Özellikle de etkilenme ihtimali yüksek olan periodontium, orofarenks, alt özefagus, akciğer, perine, göz, cilt, kemik iliği aspirasyonu yapılan bölgeler, kateter giriş yerleri ve tırnak çevresi dahil olmak üzere ağrı ve hassasiyet açısından değerlendirilmelidir.

Ayrıntılı öykü, bölgeye özgü yeni semptomların açığa çıkarılmasını, anti-mikrobiyal profilaksiye dair bilgileri, enfeksiyon temaslarını, geçmişte belgelenmiş enfeksiyonları veya patojen kolonizasyonunu ve enfeksiyöz olmayan diğer ateş nedenlerinin varlığını içermelidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyabetes mellitus (DM) gibi kronik hastalıklar veya yakın zamanda geçirilmiş cerrahi gibi komorbid durumlar da anamnezde belirtilmelidir.

**Laboratuvar Testleri**

Tam kan sayımı, kreatinin, kan üre azotu, elektrolitler, serum transaminazları (alanin aminotransferaz [ALT], aspartat aminotransferaz [AST]) ve bilirubin değerleri ölçülmelidir. Tam kan sayımı, kreatinin, kan üre azotu değerleri destek tedavisini planlanmada ve olası gelişebilecek ilaç toksisitesini değerlendirebilmede gereklidir. Antibiyotik tedavisi süresince bu testler üç günde bir tekrarlanmalıdır. Amfoterisin B gibi bazı ilaçların kullanımında ise daha sık kreatinin ve elektrolit düzeyi görmek gerekmektedir. Komplike vakalarda veya olası hepatoselüler hasar durumunda serum transaminazları da görmek uygun olur.

C-Reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve prokalsitonin değerlerinin rutin kullanımı için eldeki veriler tutarlı ve yeterli değildir ancak Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (*American Society of Clinical Oncology* [ASCO] ) 2018 kılavuzu; prokalsitoninin bakteriyeminin erken belirteci olarak kullanılmasını önermiştir (21, 22).

**Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler:**

İlgili bölgelerden alınan örnekler hızlı bir şekilde kültür incelemesine gönderilmelidir. Eğer hastada santral venöz kateter mevcut ise şüphe durumunda periferal venlerden alındığı gibi kateter içinden de kan kültürü alınmalıdır (20). Kantitatif kan kültürleri, periferal ven ve santral venöz kateterden alınan kan kültürlerinin karşılaştırılmasıyla kateter enfeksiyonunu saptayabilmek açısından önemlidir.

Fungal enfeksiyonlara yönelik olarak; serum örneği ile yapılan iki mantar tanı testi; β-(1-3)-D glukan testi ve galaktomannan testi, yaygın invazif mantar enfeksiyonlarının saptanmasına yardımcı olabilir (20).

**Radyolojik İnceleme:**

Akciğer grafisi; solunum yolu enfeksiyonu semptom ve bulgusu varsa pnömoniyi dışlamak amacıyla çekilmelidir. Bazal bir akciğer grafisinin olması nötropenik hastalarda sonradan gelişebilecek pulmoner enfeksiyonları değerlendirmede yardımcı olur. Klinik gereklilik mevcut ise odak olarak düşünülen bölgeye yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) çekilebilir.

Özellikle nötropenik enterokoliti dışlamak amacıyla abdominal BT kullanılırken; invazif fungal enfeksiyonu saptamak için yüksek riskli hastalarda toraks ya sinüs BT kullanılabilir.

### 2.1.4. Febril Nötropenik Hastalarda Risk Değerlendirmesi

Ateş ve nötropeni ile başvuran malignite hastaları çeşitli klinik sonuçlar ile karşımıza çıkabilir. Hastaların bir çoğuna geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanır ve bu hastaların belli bir kısmı herhangi bir komplikasyon geliştirmeden febril nötropeni epizotunu tamamlar. Küçük bir grup hastada ise ciddi enfeksiyonlar gelişir veya hayatı tehdit eden medikal olaylar ortaya çıkabilir. Ciddi enfeksiyon açısından yüksek riskli ve düşük riskli hastaları belirleyebilmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Özellikle 2000 yılında Klastersky ve arkadaşları tarafından oluşturulan *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) risk skorlama sistemi günümüzde oldukça yaygın olarak kullanımını sürdürmektedir (5). Bu risk skorlama sisteminin kullanımı Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (*Infectious Diseas Society of America* [IDSA]) 2010 kılavuzunda da önerilmektedir.

MASCC risk skorlama sistemi febril nötropenili hastalarda ölüm ve komplikasyonlar açısından yüksek ve düşük riskli hastaları belirlemenin yanı sıra hangi hastaların uzamış hospitalizasyon ihtiyacı olabileceğini, hangi hastaların oral veya intravenöz (IV) tedavi adayı olduğunu belirlemede de yardımcı olur. MASCC risk skorlama sistemi Tablo 2'de gösterilmiştir.

MASCC risk skorlama sistemi hastanın yaşı, anamnezi, hastane içi veya dışı durumları, akut klinik durumları, eşlik eden komorbid durumların varlığını ve dolayısıyla febril nötropenik durumun ciddiyetinin bir özeti olarak düşünülebilir.

**Tablo 2: MASCC Risk Skorlama Sistemi**

| Özellik | Puan |
|---|---|
| Hastalık şiddeti; | |
| Asemptomatik veya hafif şiddette semptomlar | 5 |
| Orta şiddette semptomlar | 3 |
| Ağır semptomlar | 0 |
| Hipotansiyon olmaması | 5 |
| KOAH olmaması | 4 |
| Solid tümör varlığı veya fungal enfeksiyon geçirmemiş hematolojik malignite | 4 |
| Dehidratasyon olmaması | 3 |
| Ateşin hastane dışı kaynaklı olması | 3 |
| Yaş <60 | 2 |
| Maksimum skor 26 olup; skoru ≥21 olanlar düşük riskli, <21 olanlar yüksek riskli kabul edilir. | |

Genel itibariyle yüksek riskli hastalar; MASCC skoru 21> olan, derin nötropenisi (MNS<100 hücre/mm³) olup yedi günden uzun sürmesi beklenen hastalar, hemodinamik instabilitesi olan hastalar, oral veya gastrointestinal mukoziti bulunan ve buna bağlı olarak çiğneme bozukluğu bulunan ve ciddi diyaresi olan hastalar, yeni başlayan mental durum bozukluğu olan hastalar, kateter enfeksiyonu bulunan, ciddi hipoksemisi olan hastalar ve böbrek yetmezliği durumu olan hastalar olarak kabul edilmektedir (20). Nötropeni süresi MASSC kriterleri arasında geçmemekle beraber IDSA 2010 kılavuzu tarafından önemli bir parametre olarak değerlendirilmiştir.

Düşük riskli hastalar; nötropeninin yedi günde düzelmesi beklenen, aktif bir komorbid durumu olmayan, buna bağlı olarak yeterli karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına sahip, MASCC skoru 21≤ olan hastalar olarak kabul edilmektedir (20).

### 2.1.5. Tedavi

**Yüksek riskli hastalarda başlangıç tedavisi**

Yüksek riskli hastalarda tedaviye *P. Aeruginosa* ve diğer ciddi gram negatif patojenleri de kapsayan geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik tedavi ile başlanır. Anti-psödomonal beta laktam ajanlar olan sefepim, karbapenemler (imipenem

silostatin, meropenem) veya piperasilin tazobaktam gibi ilaçların her biri çoklu ilaç kombinasyonları kadar etkilidir ve başlangıç tedavisinde önerilmektedirler (23, 24). Yapılan meta-analizlerde beta laktam monoterapisi ile beta laktam - aminoglikozid kombinasyonları karşılaştırılmış ve daha az yan etki, daha az morbidite ve benzer etkinlik göstermesi sonucunda beta laktam monoterapisi ön plana çıkmıştır (25).

Vankomisin veya diğer gram pozitif etkinliğe sahip ajanların standart başlangıç tedavisine eklenmesi önerilmez. Bu ajanların spesifik klinik durumlar olan; şüpheli kateter enfeksiyonu, cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni veya hemodinamik instabilitede tedaviye eklenmesi düşünülebilir (20).

Başlangıç ampirik tedavide modifikasyonlar Tablo 3'te gösterilen antibiyotik dirençli enfeksiyon açısından risk altında olanlarda, hastanın durumu stabil değilse veya dirençli mikroorganizma açısından pozitif kültür saptandığında yapılabilir. Bu mikroorganizmalar açısından yüksek riskli hastalar yüksek endemiye sahip hastanede tedavi gören ve önceden bu mikroorganizmalar ile enfekte olmuş olan hastalardır.

**Tablo 3: Antibiyotik Dirençli Bazı Mikroorganizmalar ve Etkili Antibiyotikler**

| | |
|---|---|
| **MRSA** | Vankomisin, linezolid veya daptomisini erkenden eklemeyi düşün |
| **VRE** | Linezolid veya daptomisin erkenden eklemeyi düşün |
| **GSBL** | Karbapenemleri erken eklemeyi düşün |
| **Karbapenemaz üretenler** | Polimiksin-kolistin veya tigesiklin erkenden eklemeyi düşün |

Penisilin alerjisi bulunan hasta gruplarında siprofloksasin ve klindamisin kombinasyonuyla veya aztreonam ve vankomisin kombinasyonuyla tedaviye başlanabilir.

Afebril nötropenik olup enfeksiyon açısından şüpheli bulgu ve semptomları olan hastalar yüksek riskli hasta gibi değerlendirilmelidir.

**Düşük Riskli Hastada Başlangıç tedavisi**

Düşük riskli hastalar ilk ampirik antibiyotik dozlarını oral veya intravenöz olarak hastane şartlarında almalı, eğer durumları uygunsa sonraki dozlar oral veya intravenöz olarak hastane dışında verilmelidir. Siprofloksasin ve amoksisilin klavulanik asit kombinasyonu oral ampirik tedavide önerilmektedir (20, 26).

Levofloksasin, siprofloksasin monoterapisi veya siprofloksasin ve klindamisin kombinasyonları da tedavide kullanılabilmektedir ancak bunlarla ilgili daha az sayıda çalışma mevcuttur. Florokinolon profilaksisi alan hastalara ampirik tedavide fluorokinolon verilmemelidir.

Persiste eden ateş tablosu, kötüleşen enfeksiyon bulguları gelişen hastaların hastanede kalış süreleri uzatılmalı veya gerekirse tekrar hastaneye başvurmalıdır önerilmelidir.

**Tedavi Modifikasyonu**

Başlangıç antibiyotik tedavisi klinik ve mikrobiyolojik veriler ışığında yeniden modifiye edilmelidir. Persiste eden ateşi olan ancak diğer klinik bulguları stabil seyreden hastalarda nadiren antibiyotik değişim ihtiyacı olur. Klinik bulgularda değişme meydana geldiği takdirde antibiyotik değişimi düşünülebilir.

Dökümente edilen klinik veya mikrobiyolojik bir etken saptandığında, enfeksiyon bölgesine ve etkene yönelik antibiyotik tedavisi verilmelidir.

Vankomisin veya diğer gram pozitif etkinliği bulunan bir anitbiyotik başlanmışsa ve iki gün içinde herhangi bir gram pozitif etken kanıtı bulunamadıysa vankomisin tedavisi kesilmelidir (27).

Nötropenik ateşte verilen standart ampirik tedaviye rağmen hemodinamisi toparlamayan hastalarda antibiyotik rejimi genişletilmeli ve dirençli gram negatif, gram pozitif, anaerob bakteriler ve mantarları kapsayan tedaviler verilmelidir.

Düşük riskli olup intravenöz veya oral tedavi başlanan ve klinik olarak stabil olan hastaların tedavi rejimleri basitleştirilebilir. Gastrointestinal emilim bozukluğu düşünülmeyen hastalarda intravenöz tedaviden oral tedaviye geçilebilir. Bazı seçilmiş hospitalize hastalarda düşük risk kriterleri saptandığı takdirde günlük izlemle ayaktan oral veya intravenöz tedaviye geçilebilir.

Ampirik anti-fungal kapsayıcı tedavi 4-7 günden fazla devam eden ateşte ve etken saptanamadığında verilir (20).

**Tedavi Süresi**

Klinik ve ya mikrobiyolojik olarak enfeksiyon etkeni saptanan hastalarda etkilenen bölge ve mikroorganizmaya göre tedavi süresine karar verilir. Uygun

antibiyotikler en azından MNS >500 hücre/mm³ oluncaya veya klinik stabil hale gelinceye kadar verilmelidir.

Açıklanamayan ateşi olan hastalarda kemik iliği düzelme bulguları olana kadar; MNS >500 hücre/mm³ olana kadar başlangıç tedavisi devam edilmelidir.

Tüm semptom ve bulguları düzelen, enfeksiyon etkeni tedavi edilen ancak hala nötropenik olan hastalarda kemik iliği düzelene kadar fluorokinolon profilaksisi verilebilir.

**Profilaksi**

Flurokinolon profilaksisi yüksek riskli olan, derin ve uzamış nötropenisi olan hastalarda düşünülebilir (28). Levofloksasin ve siprofloksasin sıklıkla profilakside kullanılmaktadır ve etkinlikleri benzerdir. Buna rağmen oral mukozit ilişkili invazif enfeksiyon riski olan hastalarda daha çok levofloksasin tercih edilmektedir.

Fluorokinolon profilaksisine gram pozitif etkinliği olan ajan eklenmesi önerilmemektedir.

Düşük riskli ve nötropeni süresi yedi günden az olan hastalarda rutin antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir.

**Granülosit Koloni Stimülan Faktör kullanımı**

Profilaktik granülosit koloni stimulan faktör (*Granulocyte colony-stimulating factor*[G-CSF]) kullanımı ateş ve nötropeni gelişme riski %20 ve üzerinde olan hastalarda önerilmektedir (29). Rutin olarak tedavide kullanımı önerilmemektedir.

### 2.1.6. Genel Önlemler

Hastane içi bulaşların önlenmesinde en önemli basamak el yıkamadır. Standart bariyer önlemler her hastada düşünülebilir ve mevcut enfeksiyona spesifik izolasyon önlemleri alınmalıdır. Hematopoetik kök hücre alıcıları özel (tek kişilik) odalara yerleştirilmelidir. Allojenik hematopoetik kök hücre alıcıları 12< hava değişimi ve HEPA filtrasyonu mevcut olan odalara yerleştirilmelidir. Bitkiler, kurutulmuş veya taze çiçekler nötropenik hasta odalarına alınmamalı, sağlık çalışanları hastalıklarını temaslarını bildirme açısından cesaretlendirilmelidir.

## 2.2. D VİTAMİNİ

Vitamin D yağda çözünen vitaminler arasında yer almaktadır. Endojen olarak sentezlenebilmekte olup aynı zamanda hormon ve hormon prekürsörü olarak işlev gören steroid yapıda bir vitamindir. Kemik gelişimini ve bunun idamesini sağlamak amacıyla kalsiyum, magnezyum ve fosfat emilimini arttırarak etki göstermektedir (30). Dolayısıyla yeterli miktarda D vitamini olması kemik sağlığı ve gelişimini sağlamak açısından büyük önem arz etmektedir. Eksikliği bir halk sağlığı sorunu olarak nitelendirilmekte olup bazı akut ve kronik hastalıklarda da rol oynayabileceği düşünülmektedir (31).

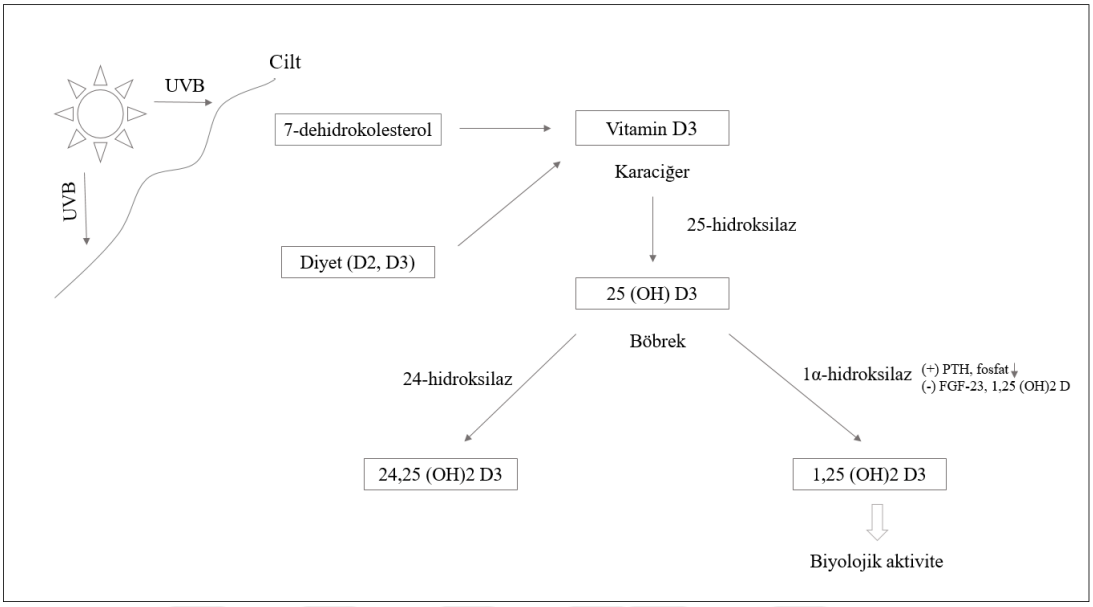
### 2.2.1. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

Deriden ultraviyole B (UVB) ışınları etkisiyle 7 dehidrokolesterolden oluşturulan kolekalsiferol (D3) ve diyet yoluyla alım, ergokalsiferol (D2) ve kolekalsiferolün (D3) major kaynaklarıdır. Her ikisi de öncelikle karaciğerde bulunan 25-hidroksilaz enzimi aracılığıyla 25-hidroksi D2 (25(OH) D2) ve 25-hidroksi D3 (25(OH) D3)'e çevrilir. Sonrasında böbrekte bulunan 1-alfa hidroksilaz enzimi ile vitamin D'nin en aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25(OH)2 D, kalsitriol)'ye dönüştürülür. 1,25(OH)2 D vitamini intestinal kalsiyum absorbsiyonunu ve kemik resorbsiyonunu arttırırken, kalsiyum ve fosforun renal atılımını azaltır. 1-alfa hidroksilaz enzimi D vitaminin sentezlenmesinde hız kısıtlayıcı basamakta yer alır. 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin belirlenmesinde parathormon, kalsiyum, fosfor ve fibroblast büyüme faktörü 23 (*fibroblast growth factor* 23, FGF-23) görev almaktadır. Vitamin D reseptörleri üzerinden etki göstererek kan kalsiyum düzeyini korumaktadır. D vitamini ve metabolitleri ise 24-hidroksilaz enzimi tarafından inaktive edilir ve safra salgısıyla beraber itrah edilir. D vitaminin metabolizması Şekil 1'de gösterilmiştir (32).

### 2.2.2. D Vitamini Kaynakları

D vitamininin %90-95 kadarı güneş ışınlarının etkisi ile deriden sentezlenmektedir. . Morina balığının karaciğer yağı D vitamini bakımından oldukça zengin olmakla beraber, diğer yağlı balık türleri(somon, uskumru, sardalya vb.), süt, yumurta sarısı, tereyağı, tatlı patates, yulaf, brokoli, maydanoz, yosun ve mantar gibi besinlerde ciddi oranda D vitamini bulunmakta ancak hiçbir gıda maddesi günlük D

vitamini ihtiyacını karşılayacak oranda vitamin ihtiva etmemektedir (33). En önemli kaynak güneş ışınlarının etkisiyle endojen olarak sentezlenen D vitaminidir (34).




**Şekil 1: Vitamin D Biyosentezi ve Metabolizması**

### 2.2.3. D Vitamini Eksikliği

Vitamin D eksikliği global bir halk sağlığı sorunudur. Dünya üzerinde 1 milyon kadar insanda vitamin D eksikliği bulunurken, tüm popülasyonun %50'sinde vitamin D yetersizliği mevcuttur (35). Vitamin D eksikliği özellikle yaşlılarda, obezlerde, evde bakım hastalarında ve hastanede yatan hastalarda daha sık görülmektedir. Vitamin D eksikliği prevalansı obez gruplarda %35 oranında daha fazla görülmektedir (36). Türkiye'de yapılan çalışmalarda yenidoğanların ve yaşlıların %90'unda D vitamini eksikliği görülmektedir (37).

Vitamin D kalsiyum ve kemik metabolizmasında hayati bir rol oynamaktadır. Kronik ve ciddi vitamin D eksikliği hipokalsemiye ve sekonder hiperparatiroidiye neden olmaktadır. Sekonder hiperparatiroidi de fosfatüriye ve artmış kemik demineralizasyonuna yol açar. Bunu sonucunda erişkinlerde osteomalazi ve osteoporoz gelişirken çocuklarda da yine osteomalazi ve rikets gelişir (30).

Hastaların bir çoğu asemptomatiktir. Buna rağmen kronik süreçlerde özellikle yaşlı hastalar osteoporoz, düşmeler ve buna bağlı kırıklar ile karşımıza gelebilirler. Yine uzamış ve ciddi vitamin D eksikliği olan hastalarda sekonder hiperparatirodi etkilerine bağlı olarak kemik ağrıları, artralji, miyalji, kas seğirmeleri ve güçsüzlük ortaya çıkabilir. Çocuklarda irritabilite, letarji, gelişme geriliği, kemik anormallikleri ve kırıklar vitamin D eksikliğinin bulguları olabilir. Vitamin D eksikliği nedenleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4: Vitamin D Eksikliği Nedenleri**

| **Yetersiz alım veya emilim** |
|---|
| Besinlerle yetersiz alım |
| Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, kapalı giyim tarzı…) |
| Yağ malabsorbsiyonu |
| Gastrektomi |
| İnce barsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları…) |
| Pankreas yetersizliği |
| **Defektli 25-hidroksilasyon** |
| Kronik karaciğer hastalıkları (siroz vs.) |
| **Vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı** |
| Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital) |
| Antifungal ilaçlar (ketokonazol) |
| Antitüberküloz ilaçlar (rifampisin, izoniazid) |
| Anti-retroviral ilaçlar |
| Glukokortikoidler |
| **Vitamin D bağlayan protein kaybı** |
| Nefrotik sendrom |
| **Defektli 1-alfa 25-hidroksilasyon** |
| Hipoparatiroidi |
| Renal yetmezlik |
| 1-alfa-hidroksilaz eksikliği (vitamin D bağımlı rikets tip 1) |
| **Aktif vitamin D (kalsitriol)'ye hedef organ cevapsızlığı (vitamin D rezistansı)** |
| Herediter vitamin D bağımlı rikets (vitamin D bağımlı rikets tip 2) |

Vücutta vitamin D durumunu gösteren en iyi parametre serum 25(OH) Vitamin D düzeyidir (38). D vitaminin optimal düzeyi hakkında net bir görüş birliği yoktur. Genel anlamda osteomalazi gelişimini engelleyen vitamin D düzeyi normal diğer bir söyleyişle yeterli olarak ifade edilmektedir. Amerikan Endokrin Derneği 25(OH) vitamin D düzeyinin 30 ng/ml üzerinde olmasını yeterlilik, 20-30 ng/ml arasında olmasını yetersizlik ve 20 ng/ml altında olmasını ise eksiklik olarak

tanımlarken, Ulusal Tıp Akademisi'ne göre 20 ng/ml üzerinde bulunması yeterlilik, 12-20 ng/ml arasında olması yetersizlik ve 12 ng/ml altında olması da eksiklik olarak tanımlanmaktadır (39, 40).

Toplumumuzda vitamin D eksikliği yaygın olmasına rağmen Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından yalnızca yüksek riskli gruba tarama önerilmektedir. Yüksek riskli gruplar Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5: Vitamin D Eksikliği Açısından Yüksek Riskli Gruplar**

| |
|---|
| Yaşlılar |
| Koyu cilt rengine sahip olanlar |
| Obezitesi olanlar |
| Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı olanlar |
| Güneşe maruziyeti yetersiz olanlar |
| Osteoporozu olanlar |
| Non-travmatik (spontan) kırık oluşumu öyküsü olanlar |
| Osteomalazisi olanlar |
| Malabsorbsiyon sendromlu olgular |
| Kronik böbrek yetmezliği olguları |
| Kronik karaciğer hastaları |
| Hiperparatiroidizmli olgular |

### 2.2.4. Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından 19-70 yaş arasındaki erişkinlere kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, serum 25(OH) vitamin D düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU olarak belirlenmiştir. 70 yaş üzerinde 800 IU/gün, 65 yaş ve üzerindekilerde düşmeleri önlemek için 800 IU/gün D vitamini gereklidir. Günlük ihtiyacın karşılanması gıda ve güneşe maruz kalmanın yanında D vitamin takviyesi gerektirmektedir. Günlük tolere edilebilen D vitamini dozunun üst sınırı 4000 IU' dur (41).

25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Vitamin D3 (kolekalsiferol) 50.000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile verilmelidir. Kronik böbrek yetmezliğinde tahmini glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) 30 ml/dk olanlarda vitamin D suplementasyonu normal böbrek fonksiyonu olanlardaki gibi yapılması önerilir. Kronik karaciğer yetmezliğinde kalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde (eGFR<30 ml/dk) kalsitriol kullanılmalıdır (42).

25(OH)D düzeyi 20 ng/ml üstünde olan yetişkinlere D vitamini yüklemesine gerek yoktur, idame doz ile (1500-2000 IU vitamin D) tedaviye başlanmalıdır. 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml olduğunda günde 800-1500 IU oral yol ile idame edilebilir.

### 2.2.5. Vitamin D ve İmmün sistem

Efektif antibiyoterapilerin bulunmasından önce vitamin D tüberküloz gibi bazı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktaydı. Sanatoryuma gönderilen tüberküloz hastaları başka tedavilerin yanında güneş ışığına maruz bırakılırlardı ve bunun direkt olarak tüberkülozu ortadan kaldıracağı düşünülürdü. Morina balığının karaciğer yağı da tüberküloz gibi bir çok enfeksiyondan korunma amacıyla kullanılırdı (43).

Yapılan birçok çalışmada düşük vitamin D düzeyi artmış enfeksiyon ile ilişkili bulunmuştur. 1988-1994 yılları arasında 19000 kişi ile yapılan bir çalışmada vitamin D düzeyi düşük (30 ng/ml) olan grupta üst solunum yolu enfeksiyonu daha sık saptanmıştır (2). Mevsimsel enfeksiyonlar ile ilgili yapılan çalışmalarda yaz aylarında enfeksiyonların daha düşük, kış aylarında daha yüksek saptanması vitamin D düzeyinin yıl içinde meydana gelen dalgalanmasına bağlanmıştır. Finlandiya'da 800 acemi asker ile yapılan bir çalışmada düşük vitamin D düzeyine sahip olan grupta üst solunum yolu enfeksiyonu daha sık saptanmıştır (3). İnfluenza, bakteriyel vajinozis, HIV gibi daha bir çok hastalıkta da düşük vitamin D düzeyi artmış enfeksiyon riski ile ilişkili bulunmuştur (4).

Vitamin D'nin koruyucu immün sistem üzerine olan yararlı etkileri asıl olarak doğal immünite üzerinden olmaktadır. Makrofajlar *toll-like* reseptör (TLR) aracılığı ile lipopolisakkaritleri tanırlar. TLR ile karşılaşma sonucunda bir kaskat meydana gelir ve potent bakterisidal etkiye sahip cathelicidin ve beta defensin gibi peptitler

üretilir (44). Bu peptitlerin antimikrobiyal aktivitesi ile fagozomlarda bakterilerin hücre membranları parçalanır (45). Vitamin D doğal antimikrobiyal yanıtta önemli bir rol oynar. TLR ile bağlanma sonrasında 1 alfa hidroksilaz ekspresyonu olur ve vitamin D reseptör sayısı artar. Sonuç olarak oluşan 1,25(OH)2 D vitamini reseptörlerine bağlanır, cathelicidin ve beta defensin proteinlerinin transkripsiyonu artar. Cathelicidin transkripsiyonu için mutlak surette yeterli 25(OH) D vitamini düzeylerine ihtiyaç vardır (45).

Vitamin D B hücre proliferasyonunu inhibe eder ve immunglobulin sekresyonunu bloke eder (46, 47). T hücre proliferasyonunu da inhibe eder ve T helper 1 (Th1)'in T helper 2 (Th2)'ye dönüşmesine neden olur. Bunun dışında T helper 17 (Th17)'ye dönüşümü de engeller ve T regulatuar hücreleri indükler. Bu etkileri sonucunda inflamatuar sitokinler (IL-17, IL-21) azalırken, IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinler artar.

### 2.2.6. Vitamin D ve Otoimmün Hastalıklar

Vitamin D eksikliği ve multiple skleroz (MS), romatoid artrit (RA), diyabetes mellitus, inflamatuar barsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar arasındaki bağlantı ile ilgili epidemiyolojik kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (48). Düşük vitamin D düzeylerinin MS, otoimmün DM ve RA gibi hastalıkların gelişimini arttırabileceği ile ilgili bazı çalışmalar mevcuttur. İn utero azalmış vitamin D alımı, çocuklarda artmış pankreatik otoimmünite ile ilişkili bulunmuştur (49).

Vitamin D mevcut otoimmün hastalıklarda progresyona da neden olmaktadır. 161 andiferansiye konnektif doku hastası ile yapılan bir çalışmada, 2 yıl kadar izlenen hastaların %21'inde romatolojik bir hastalık tanımlanmış olup diğer hastalarda progresyon görülmemiştir. Benzer özelliklere sahip bu grupta romatolojik hastalık geliştiren grubun vitamin D düzeyi anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (50).

# 3.GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'na başvurularak HNEAH -KAEK 2022/9 karar no'su ile Etik Kurul onayı alınmıştır. (EK-1: Etik Kurul Onay Belgesi)

## 3.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI

01.01.2016-01.01.2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç hastalıkları Kliniği'ne başvuran ve interne edilen malignite hastaları hastanemiz Health Information System otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. İncelenen hastaların dahil edilme ve dahil edilmeme kriterlerine göre 60 tanesi hasta grubu olarak çalışmaya eklendi. Daha önce İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve bilinen malignitesi olmayan 60 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya eklendi.

**Dahil edilme kriterleri;**

- Febril nötropeni nedeniyle interne edilen hastalar (Febril durum olarak ateşin oral veya aksiller bir kez 38.3°C'den yüksek olması veya 1 saat süre ile 38°C-38.2°C olması olarak kabul edilecek, nötropeni ise nötrofil sayısının 500/mm³ ten az olması veya nötrofil düzeyinin 500-1000/mm³ düzeyi arasında olup 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen durum olarak kabul edilecektir.)
- 18 yaş ve üzerindeki hastalar
- Bilinen solid veya hematolojik malignitesi bulunan hastalar
- Yatışında veya yatışından önceki 3 ay içinde 25-hidroksi vitamin D düzeyi bakılan hastalar

**Dahil edilmeme kriterleri;**

- Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar (hepatoselüler karsinom ve safra yolu karsinomu hariç)
- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar (glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dk olan hastalar)

- Gebeler ve emzirenler
- Kronik granülomatöz hastalığı bulunan hastalar
- Vitamin D kullanımı olan hastalar

Hastaların başvuru ve nötropeniden çıkış anındaki hematolojik ve vital bulguları, kullanılan antibiyotikler, nötropenik durum öncesi kullanılan kemoterapötikler, varsa üreyen mikroorganizmalar, yoğun bakıma gidiş, hastanede yatış süresi, nötropeniden çıkış süresi, ateşli gün süresi retrospektif olarak değerlendirilip kayıt edildi. Elde edilen veriler hastaların yatış anı veya önceki 3 ay içinde bakılmış olan 25-hidroksi vitamin D düzeyleri ile karşılaştırıldı. 25-hidroksi vitamin D düzeyleri 20 ng/ml'nin altı yetmezlik, 20-30 ng/ml arası yetersizlik ve 30 ng/ml'nin üstü normal olarak kabul edildi.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

G*Power programı kullanılarak yapılan Power analizi sonucunda 25 (OH) D parametresi için etki büyüklüğü (effect size) 0.5518519 ve SD:10.80 aldığımızda Power:0.80 ve α:0.05 için tespit edilen toplam örneklem sayısı her bir grup için minimum n:53 olarak saptandı.

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ve beraberinde tanımlayıcı istatistiklerden skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Tüm verilerde en az bir grupta veriler normal dağılmadığından tüm testler non-parametrik yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin fark analizi Mann Whitney-U testi ile yapıldı, ikiden fazla grup varlığında Kruskall Wallis testi kullanıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki-Kare Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

### 3.4. KULLANILAN LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Hastaların test parametreleri Abbott Architect'in reaktifleri kullanılarak çalışmanın yapıldığı hastanemizin biyokimya laboratuvarında enzimatik, kolorimetrik

ve kemilüminesans mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemleriyle Abbott Architect Ci 4100 (Architect-Aeroset-Abbott Diagnostics, IL, USA) cihazında ölçüldü. Tam kan sayımı parametreleri ise impedans ve kolorimetrik yöntemlerle Mindray BC-5800 (Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd., Shenzhen, China) cihazında ölçüldü. D vitamini için Kemilüminesans Mikropartikül İmmünoassay yöntemi kullanılarak serum 25(OH) D vitamini vitamini düzeyi ölçüldü.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya 60 hasta grubu, 60 kontrol grubu olmak üzere 120 hasta dahil edildi. Hasta grubunda 31 (%51,7) kadın, 29 (%48,3) erkek; kontrol grubunda ise 34 (%56,7) kadın, 26 (%43,3) erkek bulunmaktaydı. Hasta grubunun yaş ortalaması 60,2±14,7 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 60,1±14,8 idi.

**Tablo 6: Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Verilere Göre Dağılımı**

| | **Hasta** | **Kontrol** | |
|---|---|---|---|
| | **ort±SS / n(%)** | **ort±SS / n(%)** | **p** |
| **Yaş** | 60,2±14,7 | 60,1±14,8 | 0,877* |
| **Cinsiyet** | **Hasta** | **Kontrol** | |
| | **n(%)** | **n(%)** | **p** |
| Kadın | 31 (%51,7) | 34 (%56,7) | 0,583** |
| Erkek | 29 (%48,3) | 26 (%43,3) | |
| **Toplam** | **60 (%100)** | **60 (%100)** | |

*Mann-Whitney-U test, ** Ki-kare testi

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,877 ve 0,583) (Tablo 6).

**Tablo 7: Hasta ve Kontrol Gruplarının Vitamin D Düzeyi Karşılaştırması**

| | **Hasta** | **Kontrol** | **p*** |
|---|---|---|---|
| | **ort±SS / n(%)** | **ort±SS / n(%)** | **<0,001** |
| Vitamin D (ng/ml) | 12±8,4 | 19,4±12,1 | |

*Mann-Whitney-U test

Hasta ve kontrol grubu vitamin D düzeyine göre incelendiğinde, vitamin D düzeyleri sırasıyla 12±8,4 ng/ml ve 19,4±12,1 ng/ml idi. Hasta grubunun vitamin D düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (**p<0,001**) (Tablo 7).

**Tablo 8: Gruplarının Cinsiyete Göre Vitamin D Düzeyi Karşılaştırması**

| | | **Vitamin D (ng/ml)** | | **p** |
|---|---|---|---|---|
| | | **Ortalama** | **SS** | |
| Hasta | Kadın | 12,2 | 9,1 | 0,684* |
| | Erkek | 11,9 | 7,7 | |
| Kontrol | Kadın | 19,9 | 10,2 | 0,205* |
| | Erkek | 18,7 | 14,4 | |

*Mann-Whitney-U test

Cinsiyete göre vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında hasta ve kontrol gruplarının p değerleri sırasıyla 0,684 ve 0,205 idi. Cinsiyet ve vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 8).

**Tablo 9: Hasta ve Kontrol Gruplarının Kronik Hastalıkları**

| | **Hasta** | **Kontrol** |
|---|---|---|
| **Kronik hastalıklar** | **ort±SS / n(%)** | **ort±SS / n(%)** |
| Diyabetes mellitus | 8 (%13,4) | 14 (%23,3) |
| Hipertansiyon | 18 (%30) | 31 (%51,7) |
| Koroner arter hastalığı | 9 (%15) | 12 (%20) |
| Kronik obstruktif akciğer hastalığı | 4 (%6,7) | 4 (%6,7) |
| Kalp yetmezliği | 1 (%1,7) | 4 (%6,7) |

Hasta ve kontrol grubunda bulunan kronik hastalıklar Tablo 9'da gösterilmiştir.

Hasta grubu malignite tanısına göre sınıflandırıldığında 14 (%23,3) hastada meme malign neoplazmı, 13 (%21,7) hastada akciğer malign neoplazmı, 8 (%13,4) hastada kolon malign neoplazmı ve 6 (%10) hastada non-Hodgkin lenfoma bulunmaktaydı. Diğer malignite tanılarına sahip hastaların sayıları ve yüzdeleri Tablo 10'de gösterilmiştir.

**Tablo 10: Hasta Grubunun Malignite Tanısına Göre Sınıflandırılması**

| **Malignite Tanısı** | **ort±SS / n(%)** |
|---|---|
| Meme malign neoplazmı | 14 (%23,3) |
| Akciğer malign neoplazmı | 13 (%21,7) |
| Kolon malign neoplazmı | 8 (%13,4) |
| Non-Hodgkin Lenfoma | 6 (%10) |
| Mide malign neoplazmı | 5 (%8,3) |
| Myelodisplastik sendrom | 3 (%5) |
| Multiple myelom | 2 (%3,3) |
| Over malign neoplazmı | 2 (%3,3) |
| Prostat malign neoplazmı | 2 (%3,3) |
| Kronik lenfositik lösemi | 1 (%1,7) |
| Mesane malign neoplazmı | 1 (%1,7) |
| Nazofarenks malign neoplazmı | 1 (%1,7) |
| Safra yolu malign neoplazmı | 1 (%1,7) |
| Primeri belirsiz sarkom | 1 (%1,7) |
| Testis malign neoplazmı | 1 (%1,7) |

**Tablo 11: Hasta Grubunda Bulunan Solid ve Hematolojik Malignite Oranı**

| Hasta grubu | ort±SS / n(%) |
|---|---|
| **Solid** | 49 (%81,7) |
| **Hematolojik** | 13 (%21,7) |

Solid ve hematolojik malignite olmak üzere hasta grubu ikiye ayrıldığında hastaların 49 (%81,7) 'u solid, 13 (%21,7)'ü hematolojik bir maligniteye sahipti (Tablo 11).

**Tablo 12: Hasta Grubunun Klinik Prezentasyonu**

| | ort±SS / n(%) |
|---|---|
| **Odak** | |
| Pnömoni | 20 (%33,3) |
| Gastroenterit | 10 (%16,7) |
| Mukozit | 9 (%15) |
| Üriner sistem enfeksiyonu | 3 (%5) |
| Yumuşak doku enfeksiyonu | 5 (%5) |
| Üst solunum yolu enfeksiyonu | 2 (%3,3) |
| Batın içi enfeksiyon | 2(%3,3) |
| Kan | 2 (%3,3) |
| Selülit | 1 (%1,7) |
| Port enfeksiyonu | 1 (%1,7) |
| Belirsiz | 14 (%23,3) |

Hastalar klinik prezentasyonları veya kültürlerinde olan üremeye göre ön planda düşünülen odaklara göre sınıflandırıldı (Tablo 12). Buna göre en sık

prezentasyon şekli pnömoniydi ve bunu gastroenterit sonrasında mukozit izlemekteydi. Hastaların 14 (%23,3)'ünde klinik veya mikrobiyolojik olarak herhangi bir odak belirlenemedi.

Hastalar bazı klinik özelliklerine göre Tablo 13'te sınıflandırıldı. Buna göre hasta grubunun MASCC skoru ortalaması 17,9±3,4 idi. Hastaların 22 (%36,7)' sinde glikopeptit yapıda antibiyotik kullanıldı. 6 (%10) hastada antifungal kullanımı oldu. 12 (%20) hastanın kan kültüründe üreme mevcuttu. Hastaların 11 (%18,3)' inde antibiyotik değişim ihtiyacı oldu. Hastaların serviste yatış süresi ortalama 9,5±4,5, ateşli gün süresi 2,9±2,3 ve nötropenik gün süresi 3,9±3,5 idi. Yoğun bakım ihtiyacı olan veya serviste exitus olan hastaların sayısı 10 (%16,7) idi. Hastaların 56 (%94,9)'sında G-CSF kullanıldı.

**Tablo 13: Hasta Grubunun Klinik Özellikleri**

| **Klinik Özellik** | **ort±SS / n(%)** |
|---|---|
| MASCC Skoru | 17,9±3,4 |
| Glikopeptit yapıda antibiyotik kullanımı | 22 (%36,7) |
| Antifungal kullanımı | 6 (%10) |
| Kan kültüründe üreme | 12 (%20) |
| Antibiyotik değişimi | 11 (%18,3) |
| Nötropenik gün süresi | 3,9±3,5 |
| Ateşli gün süresi | 2,9±2,3 |
| Servis yatış süresi | 9,5±4,5 |
| Yoğun bakım | 10 (%16,7) |
| G-CSF kullanımı | 56 (%94,9) |

Hastalar yaş, cinsiyet, kronik hastalıklar ve malignite tanılarına göre vitamin D gruplarına ayrıldı, gruplar arası vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir değer elde edilemedi (Tablo 14).

Hastalar bazı klinik özelliklerine göre sınıflandırılarak vitamin D gruplarına ayrıldı. İstatistiksel olarak yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 15).

**Tablo 14: Vitamin D Düzeylerinin Demografik Verilere Göre Karşılaştırılması**

| | | **Vitamin D – Grup** | | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **<20 ng/ml** | **20-30 ng/ml** | **>30 ng/ml** | |
| | | ort±SS / n(%) | | | |
| **Yaş** | | 60,1±14,2 | 58,6±19,3 | 69±4,2 | 0,576** |
| **Cinsiyet** | | | | | |
| Kadın | | 25 (%51) | 5 (%55,6) | 1 (%50) | 0,881** |
| Erkek | | 24 (%49) | 4 (%44,4) | 1 (%50) | |
| **Kronik hastalıklar** | | | | | |
| DM | | 6 (%12,2) | 1 (%11,1) | - | 0,672** |
| Hipertansiyon | | 14 (%28,6) | 3 (%33,3) | 1 (%50) | 0,527** |
| Koroner arter hastalığı | | 6 (%12,2) | 2 (%22,2) | 1 (%50) | 0,131** |
| KOAH | | 3 (%6,1) | - | 1 (%50) | 0,232** |
| Malignite | Solid | 38 (%77,6) | 9 (%100) | 2 (%100) | 0,105** |
| | Hematolojik | 12 (%24,5) | - | 1 (%50) | 0,602** |

*Kruskall Wallis Test (anlamlı p değeri 0,05/grup sayısı ile hesaplandı ve üç grup için p<0,017 anlamlı olarak kabul edildi), **Ki-kare testi

**Tablo 15: Vitamin D Düzeylerinin Klinik Özelliklere Göre Karşılaştırılması**

| | **Vitamin D – Grup** | | | **p** |
|---|---|---|---|---|
| | **<20 ng/ml** | **20-30 ng/ml** | **>30 ng/ml** | |
| | ort±SS / n(%) | | | |
| MASCC Skoru | 17,7±3,3 | 18,7±3,9 | 19±4,2 | 0,803* |
| Nötropenik gün süresi | 3,7±3,5 | 4,2±3,8 | 6,5±4,9 | 0,513* |
| Ateşli gün süresi | 2,8±2,4 | 3,4±2,1 | 2,5±2,1 | 0,553* |
| Servis yatış süresi | 9,2±4,4 | 10,4±5,4 | 11±1,4 | 0,426* |
| Yoğun bakım | 8 (%16,3) | 2 (%22,2) | - | 0,906** |
| Antibiyotik değişimi | 8 (%16,3) | 3 (%33,3) | - | 0,675** |
| Glikopeptit antibiyotik kullanımı | 17 (%34,7) | 4 (%44,4) | 1 (%50) | 0,500** |
| Antifungal kullanımı | 5 (%10,2) | 1 (%11,1) | - | 0,792** |
| Kan kültüründe üreme | 9 (%18,4) | 3 (%33,3) | - | 0,792** |
| G-CSF kullanımı | 46 (%95,8) | 8 (%88,9) | 2 (%100) | 0,684** |
| *Kruskall Wallis Test (anlamlı p değeri 0,05/grup sayısı ile hesaplandı ve üç grup için p<0,017 anlamlı olarak kabul edildi), **Ki-kare testi | | | | |

Hastalar bazı laboratuvar tetkiklerine göre vitamin D gruplarına ayrıldı. İstatistiksel olarak yapılan incelemelerde laboratuvar değerleri vitamin D grupları arasında benzer düzeyde seyretti, anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 16).

**Tablo 16: Vitamin D Düzeylerinin Laboratuvar Tetkiklerine Göre Karşılaştırılması**

| | Vitamin D – Grup | | | p* |
|---|---|---|---|---|
| | <20 ng/ml | 20-30 ng/ml | >30 ng/ml | |
| | ort±SS / n(%) | | | |
| **Laboratuvar tetkikleri** | | | | |
| Başvuru WBC ($10^3/mm^3$) | 1,241±2,229 | 0,920±0,799 | 0,565±0,361 | 0,450 |
| Çıkış WBC ($10^3/mm^3$) | 4,507±3,613 | 2,997±1,439 | 1,970 | 0,297 |
| WBC düzeyi değişimi | 3,232±2,484 | 2,184±1,406 | 1,150 | 0,182 |
| Başvuru MNS ($10^3/mm^3$) | 0,233±0,234 | 0,423±0,573 | 0,245±0,290 | 0,995 |
| Çıkış MNS ($10^3/mm^3$) | 2,682±2,127 | 2,129±1,208 | 1,450 | 0,694 |
| Nötrofil düzeyi değişimi | 2,454±2,083 | 1,827±1,258 | 1,000 | 0,420 |
| Hemoglobin (g/dL) | 9,7±2 | 9,3±2,5 | 9,4±1,4 | 0,967 |
| Trombosit ($10^3/mm^3$) | 135,112±111,791 | 89,089±103,949 | 205,000±260,215 | 0,280 |
| AST (IU/L) | 22,5±13 | 29,9±26,9 | 53,5±50,2 | 0,513 |
| ALT (IU/L) | 22,5±13,1 | 28,4±23 | 36,5±24,7 | 0,447 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,82±0,21 | 0,86±0,2 | 0,88±0,09 | 0,802 |
| CRP (mg/L) | 143,8±100,3 | 178,6±83,5 | 159,5±126,6 | 0,503 |
| Prokalsitonin (µg/L) | 11,71±28,09 | 2,54±3,39 | 0,19±0,06 | 0,603 |
| *Kruskall Wallis Test (anlamlı p değeri 0,05/grup sayısı ile hesaplandı ve üç grup için p<0,017 anlamlı olarak kabul edildi) | | | | |

Yoğun bakıma giden veya serviste exitus olan grup ile taburcu olabilen grubun, servis yatışı yedi gün veya daha az olan grup ile yedi günden fazla olan grubun, kan kültüründe üreme olan grup ile üreme olmayan grubun, glikopeptit yapıda antibiyotik verilen grup ile verilmeyen grubun, antifungal verilen grup ile verilmeyen grubun, ateşli gün sayısı üç gün ve daha az olan grup ile üç günden uzun süren grubun, antibiyotik değişim ihtiyacı olan grup ile olmayan grubun vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 17).

**Tablo 17: Klinik Özelliklere Sınıflandırılan Hasta Grubunun Vitamin D Düzeyi Ortalaması ve Karşılaştırılması**

| | Vitamin D (ng/ml) | |
|---|---|---|
| | **ort±ss** | **p** |
| **Yoğun bakım** | | 0,897 |
| Var | 12±7,5 | |
| Yok | 12,1±8,6 | |
| **Servis yatışı** | | 0,278 |
| 7 gün ve daha az | 10,1±6 | |
| 7 günden fazla | 13,1±9,3 | |
| **Kan kültüründe üreme** | | 0,832 |
| Var | 12,4±9 | |
| Yok | 12±8,3 | |
| **Glikopeptit kullanımı** | | 0,921 |
| Var | 12,7±9,5 | |
| Yok | 11,6±7,8 | |
| **Antifungal kullanımı** | | 0,815 |
| Var | 10,3±6,3 | |
| Yok | 12,2±8,6 | |
| **Ateşli gün sayısı** | | 0,737 |
| 3 gün ve daha az | 12,4±8,2 | |
| 3 günden uzun | 12,9±10,4 | |
| **Antibiyotik değişimi** | | 0,339 |
| Var | 11,3±9,9 | |
| Yok | 12,2±8,1 | |

*Mann-Whitney-U test, **Ki-kare testi

Hastalar MASCC skoruna göre düşük (≥21) ve yüksek (<21) risk gruplarına ayrıldı. Gruplar arası yaş ve cinsiyetler benzer bulundu. Kronik hastalıklar da her iki grupta benzerdi (Tablo 18).

**Tablo 18: MASCC Skorunun Demografik Verilere Göre Karşılaştırılması**

| | | MASCC Skoru | | p |
|---|---|---|---|---|
| | | Düşük risk (≥21) | Yüksek risk (<21) | |
| | | ort±SS / n(%) | | |
| **Yaş** | | 52,1±13,1 | 62,8±14,4 | 0,863* |
| **Cinsiyet** | | | | |
| Kadın | | 9 (%60) | 22 (%48,9) | 0,556** |
| Erkek | | 6 (%40) | 23 (%51,1) | |
| **Kronik hastalıklar** | | | | |
| DM | | 2 (%13,3) | 5 (%11,1) | 1,000** |
| Hipertansiyon | | 3 (%20) | 15 (%33,3) | 0,517** |
| Koroner arter hastalığı | | 1 (%6,7) | 8 (%17,8) | 0,427** |
| KOAH | | - | 4 (%8,9) | 0,564** |
| Malignite | Solid | 12 (%80) | 37 (%82,2) | 1,000** |
| | Hematolojik | 3 (%20) | 10 (%22,2) | 1,000** |
| *Mann-Whitney-U test, **Ki-kare testi | | | | |

Hastalar bazı klinik özelliklerine göre sınıflandırıldı , MASCC skoruna göre yüksek ve düşük risk gruplarına ayrıldı ve istatistiksel olarak incelendi. Buna göre nötropenik gün süresi, ateşli gün süresi, servis yatış süresi, yoğun bakıma gidiş, antibiyotik değişim ihtiyacı, antifungal kullanımı ve G-CSF kullanımı MASCC skoru grupları arasında benzerdi (Tablo 19). MASCC skoruna göre yüksek risk grubunda glikopeptit yapıda antibiyotik kullanımı ve kan kültüründe üreme daha sık idi (p değerleri sırasıyla 0,030 ve 0,027).

**Tablo 19: MASCC Skorunun Klinik Özelliklere Göre Karşılaştırılması**

| | MASCC Skoru | | p |
|---|---|---|---|
| | **Düşük risk (≥21)** | **Yüksek risk (<21)** | |
| | ort±SS / n(%) | | |
| Nötropenik gün süresi | 3,4±1,7 | 4±3,9 | 0,956* |
| Ateşli gün süresi | 2,2±2,5 | 3,1±2,2 | 0,274* |
| Servis yatış süresi | 7,8±3,2 | 10±4,8 | 0,560* |
| Yoğun bakım | - | 10 (%22,2) | 0,054** |
| Antibiyotik değişimi | 1 (%6,7) | 10 (%22,2) | 0,262** |
| Glikopeptit antibiyotik kullanımı | 2 (%13,3) | 20 (%44,4) | **0,030**** |
| Antifungal kullanımı | - | 6 (%13,3) | 0,321** |
| Kan kültüründe üreme | - | 12 (%26,7) | **0,027**** |
| G-CSF kullanımı | 15 (%100) | 41 (%93,2) | 0,564** |
| *Mann-Whitney-U test, **Ki-kare testi | | | |

Laboratuvar tetkiklerine göre MASCC skoru grupları incelendiğinde yüksek risk grubunun vitamin D düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (**p <0,001**). Diğer laboratuvar değerlerinde MASCC skoru grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 20).

Hastaların kullandığı kemoterapi rejimleri ve yatışta verilen antibiyoterapiler de kayıt edildi ancak, değişken ve çoklu kemoterapi rejimleri ve antibiyoterapi rejimleri olması nedeniyle çalışmaya dahil edilemedi.

**Tablo 20: MASCC Skorunun Laboratuvar Tetkiklerine Göre Karşılaştırılması**

| | **MASCC Skoru** | | **p*** |
|---|---|---|---|
| | **Düşük risk (≥21)** | **Yüksek risk (<21)** | |
| | **ort±SS / n(%)** | | |
| **Laboratuvar tetkikleri** | | | |
| Vitamin D (ng/mL) | 14,3±9,5 | 11,3±8 | **<0,001** |
| Başvuru WBC ($10^3/mm^3$) | 0,987±0,541 | 1,231±2,338 | 0,390 |
| Çıkış WBC ($10^3/mm^3$) | 3,905±2,512 | 4,375±3,680 | 0,233 |
| WBC düzeyi değişimi | 3,022±2,373 | 3,065±2,407 | 0,203 |
| Başvuru MNS ($10^3/mm^3$) | 0,321±0,423 | 0,242±0,262 | 0,940 |
| Çıkış MNS ($10^3/mm^3$) | 2,328±1,664 | 2,670±2,128 | 0,564 |
| Nötrofil düzeyi değişimi | 2,110±1,727 | 2,419±2,075 | 0,429 |
| Hemoglobin (g/dL) | 10,6±1,6 | 9,3±2,1 | 0,855 |
| Trombosit ($10^3/mm^3$) | 121,798±115,574 | 133,451±116,098 | 0,127 |
| AST (IU/L) | 32,9±24,7 | 21,9±14,1 | 0,949 |
| ALT (IU/L) | 27,9±19,2 | 22,6±13,6 | 0,699 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,82±0,16 | 0,83±0,21 | 0,659 |
| CRP (mg/L) | 98,9±73,4 | 166,4±99,7 | 0,246 |
| Prokalsitonin (µg/L) | 1,69±3,5 | 13,09±29,65 | 0,816 |
| *Mann-Whitney-U test | | | |

# 5.TARTIŞMA

Literatürde malignite hastalarında febril nötropeninin kliniği, klinik progresyonu ile D vitamin düzeylerinin değerlendirilmesi konusunda yapılmış yalnızca iki çalışma mevcut olup bunlar da pediatrik hasta gruplarında yapılmıştır. Çalışmamız erişkin yaş grubunda yapılan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamıza 60 febril nötropenili hasta, 60 kontrol grubu olmak üzere 120 kişi dahil edildi. Febril nötropenili grupta %51,7 kadın, %48,3 erkek; kontrol grubunda ise %46,7 kadın, %43,3 erkek bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol grupları vitamin D düzeyine göre incelendi. Hasta grubunun vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulundu. 157 onkoloji hastası ve 198 sağlıklı bireyle yapılan bir çalışmada onkolojik hasta grubunun vitamin D düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük bulundu (56). Bizim çalışmamızda da kontrol grubu bireylerinin eşlik eden kronik hastalıkları bulunmasına rağmen, malignitesi bulunan hasta grubunun vitamin D düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Hastaların %20'sinde kan kültüründe üreme mevcuttu. Literatürde febril nötropenili hastaların tümünde %10 ila %25 arasında kan kültüründe üreme mevcut olup bizim hasta grubumuzda da literatüre benzer şekilde kan kültüründe üreme gerçekleşmişti (10).

Çalışmamızda vitamin D grupları arasında; MASCC skoru, nötropenik gün süresi, ateşli geçen gün süresi, hastanede yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı, glikopeptit antibiyotik kullanımı, antifungal kullanımı, antibiyotik değişimi, kan kültüründe üreme olması, G-CSF kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yine vitamin D düzeyine göre gruplara ayrılan hastalar laboratuvar verilerine göre incelendiğinde; başvuru anındaki WBC sayısı, başvuru anındaki MNS sayısı, nötropeniden çıkış anındaki WBC sayısı, nötropeniden çıkış anındaki MNS sayısı, ALT, AST, kreatinin, CRP, prokalsitonin açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalar MASSC skoruna göre yüksek ve düşük riskli gruba ayrıldığında MASCC skoru yüksek olan grupta vitamin D düzeyi anlamlı olarak

düşük saptandı. MASCC skoruna göre yüksek risk grubunda glikopeptit yapıda antibiyotik kullanımı ve kan kültüründe üreme daha sık saptandı. Yapılan bir çalışmada MASCC risk skoru yüksek olan hastalarda daha çok bakteriyemi saptandığı tespit edilmiştir (57). Horasan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da MASCC skorunun bakteriyemiyi öngörmede bağımsız bir değişken olduğu söylenmiştir (58). Bizim çalışmamızda da benzer olarak MASCC skoru yüksek olan grupta kan kültüründe üreme istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık saptanmıştır.

Gupta ve arkadaşları tarafından çocuk hasta grubunda yapılan bir çalışmada aplastik anemisi olan febril nötropenili hastalarda vitamin D düzeyi ile klinik seyir arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada 4-16 yaş grubundaki 35 adet hastanın vitamin D düzeyleri ölçülmüş olup bizim çalışmamızdaki gibi vitamin D düzeyi 20> ng/ml eksiklik, 20-30 ng/ml arası yetersizlik ve 30< ng/ml yeterlilik olarak tanımlanmıştır (51). Çalışmaya 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak eklenmiştir. Çalışmada hasta grubunun vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Burçe Orman ve arkadaşlarının yaptığı yine çocuk hasta grubunda yapılan bir çalışmada 0-18 yaş aralığında 77 malignitesi olan çocuk hasta grubu, 44 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak eklenmiş; hasta ve kontrol grubu arasında vitamin D düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (52). Bizim çalışmamızda ise 120 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup 60 hasta grubu, 60 kontrol grubu olmak üzere hastaların vitamin D düzeyleri karşılaştırılmış ve hasta grubunun vitamin D düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Gupta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük vitamin D düzeyleri, febril nötropenili hasta grubunda kötü klinik sonuçlar ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (51). Aynı çalışmada nötropenisi yedi günden uzun süren grupta vitamin D düzeyleri daha düşük saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Burçe Orman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastalar D vitamini düzeyine göre gruplandırıldığında nötropeni süresi ve ateşli gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır, D vitamini düzeyi düştükçe nötropeni süresi ve ateşli gün sayısı uzamıştır (52). Bizim çalışmamızda ateşli gün süresi, nötropenik gün süresi, hastanede yatış süresi ve yoğun bakıma gidiş ile

vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastanede yatış süresi ile ilişkili literatürde benzer bir çalışma bulunmamakta olup yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Burçe Orman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glikopeptid grubu antibiyotik kullanan grup ile glikopeptit yapıda antibiyotik kullanmayan grup arasında vitamin D düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Aynı çalışmada antifungal kullanan grup ile kullanmayan grupların vitamin D düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (52). Benzer olarak bizim çalışmamızda da glikopeptit yapıda antibiyotik kullanan ve kullanmayan, antifungal kullanan ve kullanmayan gruplar arasında vitamin D düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda MASCC skoru yüksek olan grupta vitamin D düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Yapılan birçok çalışmada MASCC skorunun klinik sonlanımı öngörebileceği sonucu çıkmış ve yüksek MASCC skorları kötü klinik sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (9, 53, 54). Bu bulgulardan yola çıkarak özellikle febril nötropeni gelişme riski olan malignite hastalarında vitamin D düzeylerini yükseltmenin klinik sonuçlar üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünülebilir, bu konuda geniş çaplı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda en sık prezentasyon şekli pnömoni olup, hastaların %33,3'ü pnömoni kliniği ile takip edilmiştir. Yapılan bir meta-analizde vitamin D eksikliğinin toplum kaynaklı pnömoni açısından bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (55). Bu bulgulara göre febril nötropenisi olan malignite hastalarında vitamin D düzeylerinin yükseltilmesi pnömoni nedenli hastane başvurularını azaltabilir.

Çalışmamızın retrospektif yapılması, hasta sayısının az olması, homojen bir hasta grubunun olmaması ve her hastada yatış anında bakılan vitamin D düzeyine ulaşılamamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. İlerde daha fazla hasta sayısı üzerinde, homojen bir grupta ve prospektif yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 6.SONUÇLAR

Febril nötropeni ile vitamin D düzeyi ilişkisini incelediğimiz çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun vitamin D düzeyleri karşılaştırılmış olup hasta grubunun vitamin D düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük saptandı. Vitamin D düzeyi grupları arasında yatış süresi, ateşli gün süresi, nötropenik gün süresi, yoğun bakıma gidiş, glikopeptit antibiyotik kullanımı, antifungal kullanımı, antibiyotik değişimi, kan kültüründe üreme, G-CSF kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yine vitamin D düzeyi grupları arasında başvuru anındaki WBC sayısı, başvuru anındaki MNS sayısı, hemoglobin, trombosit, ALT, AST, CRP, prokalsitonin, kreatinin değerleri açısından da anlamlı farklılık saptanmadı.

MASCC skorlamasına göre hastalar gruplandırıldığında yüksek risk grubunun vitamin D düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük saptandı ve MASCC skoru yüksek olan grupta kan kültüründe üreme ve glikopeptit yapıda antibiyotik kullanımı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bundan sonra yapılacak prospektif ve geniş çaplı araştırmaların yanı sıra düşük vitamin D düzeyine sahip febril nötropenili hastalarda vitamin D replasmanlarının yapılarak hastaların klinik sonuçlarının gözlenmesinin literatüre katkısı olacağı kanaatindeyiz.

# 7. KAYNAKLAR


1. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 29 (2) 35-41, 2003.
2. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2009; 169(4):384–90. [PubMed: 19237723].
3. Laaksi I, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. Am J Clin Nutr. 2007; 86(3):714–7. [PubMed: 17823437].
4. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. J Nutr. 2009; 139(6):1157–61. [PubMed: 19357214].
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. CID 2002;734:230-751.
6. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practical Guidlines in Oncology. Prevention and tretment of cancer related infections. http/www.ncnn.org/professionals/physician_gls. PDF/infections/ pdf .
7. Febril nötropeni çalışma grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. FLORA 2004;9:5- 28.
8. Rabin S. Febril Nötropenik Hastalarda Değerlendirme. Febril Nötropeni, Editörler Akova M, Akan H. Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2010 Sayfa: 97.
9. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. Clin Infect Dis 2004; 39(Suppl 1):S32–7.
10. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64:328–40.
11. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis 1999; 29:490–4.
12. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. J Antimicrob Chemother 2008; 61:721–8.

13. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2007; 39:775–81.
14. Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant Enterobacter bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. J Infect Dis 1990; 162:981–3.
15. Johnson PR, Liu Yin JA, Tooth JA. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. J Antimicrob Chemother 1992; 30:203–14.
16. Aubron C, Poirel L, Fortineau N, et al. Nosocomial spread of Pseudomonas aeruginosa isolates expressing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. Microb Drug Resist 2005; 11:254–9.
17. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia-a cause for concern. Support Care Cancer 2008; 16:1085–8.
18. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13:615–21.
19. Carratala J, Roson B, Fernandez-Sevilla A, et al. Bacteremic pneumonia in and neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. Arch Intern Med 1998; 158:868–72.
20. Freifeld AG, Bow EJ., Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline fort he use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer :2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52:56-93.
21. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23:539–44.
22. Persson L, Soderquist B, Engervall P, et al. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. Eur J Haematol 2005; 74:297–303.
23. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, et al. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. Ann Oncol 1991; 2:485–7.

24. Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. Lancet 1992; 339:1092–6.
25. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al. Beta-lactam versus betalactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. Cochrane Database Syst Rev 2003: CD003038.
26. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2013;31:794
27. No authors listed. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR Recomm Rep 1995; 44:1–13.
28. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a metaanalysis. Clin Infect Dis 1996; 23:795–805.
29. National Cancer Center Network (NCCN). Myeloid growth factors: NCCN practice guidelines. 2009: v.1.2009.
30. Sizar O, Khare S, Goyal A, et al. Vitamin D Deficiency. [Updated 2021 Jul 21]
31. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality- a review of recent evidence. Autoimmun Rev 2013;12:976-89.
32. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. Nutrients 2013;5:111-48.
33. Fletcher RH., Kathleen M., Fairfield MD., 2002. Vitamins for chronic disease prevention in adults.The Journal of the American Medical Association, 287, 3127-3129.
34. Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L., Hass E., Overbeck S., Thomsen J., Charles P., Eriksen F., 2000. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. Journal of Internal Medicine, 247, 260-268.
35. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. J Pharmacol Pharmacother. 2012 Apr;3(2):118-26
36. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2015 Apr;16(4):341-9

37. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? J Steroid Biochem Mol Biol. 2014 Oct;144 Pt A:138-45
38. Wyskida, K., et al., Daily magnesium intake and hypermagnesemia in hemodialysis patients with chronic kidney disease. Journal of Renal Nutrition, 2012. 22(1): p. 19-26.
39. Medicine IO. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press, 2011:145-151
40. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7): 1911-1930.
41. TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu bölüm 13 Sayfa 119-129.
42. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. http://www.uptodate.com/2019.
43. Williams C. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. London Journal of Medicine. 1849; 1:1–18.
44. Gallo RL, et al. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. J Allergy Clin Immunol. 2002; 110(6):823–31. [PubMed: 12464945]
45. Liu PT, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006; 311(5768):1770–3. [PubMed: 16497887]
46. Lemire JM, et al. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. J Clin Invest. 1984; 74(2):657–61. [PubMed: 6611355]
47. Chen S, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol. 2007; 179(3):1634–47. [PubMed: 17641030]
48. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. Cell Immunol. 2005; 233(2):115–24. [PubMed: 15936743]
49. Fronczak CM, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. Diabetes Care. 2003; 26(12):3237–42. [PubMed: 14633808]
50. Zold E, et al. Vitamin D deficiency in undifferentiated connective tissue disease. Arthritis Res Ther. 2008; 10(5):R123. [PubMed: 18928561]

51. Vineeta Gupta MD, Vinod Kumar, MD, Surya K. Singh, DM. Low Vitamin D Levels Are Associated With an Adverse Clinical Outcome in Febrile Neutropenia.J Pediatr Hematol Oncol, 2016;38(3):202-4.
52. Orman B. Çocukluk Çağı Kanser Hastalarında Serum Vitamin D Düzeylerinin Febril Nötropeni Kliniği ile İlişkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2018.
53. 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. Support Care Cancer. 2013;21(5):1487-95.
54. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(14):1443-5.
55. Zhou, Yun-Fang et al. “The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies.” *Medicine* vol. 98,38 (2019): e17252. doi:10.1097/MD.0000000000017252
56. Aytekin A. Comparison of Vitamin D Levels Between Healthy Individuals and Cancer Patients. EJMI. 2020; 4(2): 259-264
57. Yeter AS. Kemoterapi İlişkili Febril Nötropeni Hastalarında Kötü Sonlanımı Öngörebilecek Faktörlerin Araştırılması (Uzmanlık Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2020.
58. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. Medical Science Monitor, 2011;17(5):CR304-CR9.