T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NÖTROPENİK ATEŞ İLE BAŞVURAN SOLİD TÜMÖRLÜ HASTALARDA MASCC VE CISNE SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Manolya ÇELEBİOĞLU

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NÖTROPENİK ATEŞ İLE BAŞVURAN SOLİD TÜMÖRLÜ HASTALARDA MASCC VE CISNE SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Manolya ÇELEBİOĞLU

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN

(ETİK KURUL UYGUNLUK ONAY TARİHİ:05.04.2021 Karar No:2021/11-36)

İÇİNDEKİLER:

TABLO LİSTESİ.....II

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....III

KISALTMALAR.....IV

TEŞEKKÜR.....V

ÖZET.....VI

ABSTRACT.....VIII

GİRİŞ VE AMAÇ.....1

GENEL BİLGİLER.....3

GEREÇ VE YÖNTEMLER.....16

BULGULAR.....20

TARTIŞMA.....33

SONUÇ VE ÖNERİLER.....39

KAYNAKLAR.....40

EKLER.....48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Nötropeni sebepleri
Tablo 2. Nötropeni sınıflandırması
Tablo 3. Kemoterapiye bağlı NPAi olan ve ciddi komplikasyon riski yüksek olan hasta
Tablo 4. MASCC skorlama indeksi (düşük riskli hastayı gösteren eşik skor ≥ 21)
Tablo 5. CISNE skorlama indeksi (düşük riskli hasta CLASS I (0 puan))
Tablo 6. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Durumu
Tablo 7. NPA için hasta ilişkili risk faktörleri
Tablo 8. Araştırma grubunun demografik özellikleri
Tablo 9. Primer malignitelerin dağılımı
Tablo 10. Hastaların metastaz ve kemik iliği tutulumu ile ilişkili dağılımı
Tablo 11. Hastaların kemoterapi riski ve G-SCF desteğine göre dağılımı
Tablo 12. Hastaların MASCC ve CISNE skorlama sistemlerinin kriterlerine göre dağılımı
Tablo 13. Hastaların MASCC ve CISNE risk sınıflarına göre dağılımı
Tablo 14. Risk etmenleriyle 30 günlük mortalite arasındaki ilişki
Tablo 15. Laboratuvarlar verileriyle 30 günlük mortalite arasındaki ilişki
Tablo 16. Ölçek puanları ve ciddi komplikasyon varlığıyla mortalite arasındaki ilişki
Tablo 17. MASCC, CISNE , Prokalsitonin ve CRP'nin duyarlılık ve seçicilikleri
Tablo 18. Risk etmenleriyle yoğun bakım izlemi arasındaki ilişki
Tablo 19. Laboratuvar sonuçlarıyla yoğun bakımda izlem arasındaki ilişki
Tablo 20. MASCC, CISNE ve ciddi komplikasyon varlığıyla YBÜ izlemi arasındaki ilişki
Tablo 21. MASCC, CISNE , Prokalsitonin ve CRP'nin duyarlılık ve seçicilikleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. NPAli hastanın ilk yönetimi

Şekil 2. Hastaların belirlenmesi

Şekil 3. MASSC puanına göre olguların mortalite tahmini için ROC Eğrisi

Şekil 4. CISNE, Prokalsitonin ve CRP değerlerine göre mortalite tahmini için ROC Eğrisi

Şekil 5. MASSC puanına göre olguların YBÜ izlemi tahmini için ROC Eğrisi

Şekil 6. CISNE, Prokalsitonin ve CRP değerlerine göre YBÜ izlemi tahmini için ROC Eğrisi

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Hastaların 30. Günde mortalite, yoğun bakım izlemi ve ciddi komplikasyon durumlarına göre dağılımı

KISALTMALAR

ANC : Mutlak Nötrofil Sayısı

CAR-T : Kimerik Antijen Reseptör – T

CISNE : Stabil Febril Nötropeni Klinik İndeksi

CRP : C – Reaktif Protein

DEÜTF : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

ECOG PS : Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu Performans Skoru

ESMO : Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği

G-CSF : Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör

H2 : Histamin reseptör – 2

HIV : İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü

IDSA : Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği

IV : İntravenöz

KNS : Koagülaz Negatif Stafilakok

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KT : Kemoterapi

mg/dL : miligram/desilitre

MASCC : Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği

ng/ml : nanogram/mililitre

NCCN : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NCI : Ulusal Kanser Enstitüsü

NPA : Nötropenik Ateş

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TEŞEKKÜR

Öncelikle çalışmamı oluşturmamda ve geliştirmemde bilgi, öneri ve desteklerini esirgemeyen sayın hocam Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Tuğba YAVUZŞEN'e, tez çalışmamın konusunu yaratmadan başlayıp sonraki her aşamada öneri, katkı ve sabrı sebebiyle Uzm. Dr.Merve KESKİNKILIÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi süresi boyunca hekimlik mesleğime ve görüşüme katkıları olan tüm hocalarıma, bu zorlu süreçte aynı yolda yürüdüğüm tüm meslektaş arkadaşlarıma, birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hemşire ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Hekimlik mesleğini seçmemde ve sürdürmemde bana yol gösteren, bu mesleği büyük özveri ve aşkla yapmalarıyla örnek aldığım sevgili halam Uzm. Dr. Nedret DENEÇLİ ve eşi Op. Dr. Ali Galip DENEÇLİ'ye, bu uzun ve meşakkatli yolda yanımda yer alan ve desteklerini her daim hissettiğim başta babam Abdullah ÇELEBİOĞLU ve annem Reyhan ÇELEBİOĞLU olmak üzere tüm aileme ve canım dostlarıma teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Manolya ÇELEBİOĞLU

ÖZET

Nötropenik Ateş ile Başvuran Solid Tümörlü Hastalarda MASCC ve CISNE Skorlarının Değerlendirilmesi

Dr. Manolya ÇELEBİOĞLU
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı 35340 İnciraltı/İZMİR
Yazışma adresi:

Amaç-hipotez: Nötropenik ateş miyelosupresif tedavinin mortalite,morbidite ve yüksek tedavi maliyetleriyle ilişkili bir yan etkisidir. Hastaların komplikasyon gelişimi açısından riskinin belirlenmesi önemlidir. Bu amaçla çalışmamızda Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği(MASCC) ve Stabil Febril Nötropeni Klinik İndeksi(CISNE) risk skorlama sistemleri ile CRP ve prokalsitonin gibi biyobelirteçlerin bu skorlama sistemlerinin performansına katkısı değerlendirilmiştir.

Gereç-yöntem: Çalışmaya Ocak 2012-Kasım 2020 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji Servisi'nde yatan klinik stabil, solid tümörlü ve KT ilişkili NPA tanılı 276 hasta dahil edildi. 30.gün mortalite ve YBÜ izlemi bağımlı değişken kabul edildi. MASCC ve CISNE ölçeklerinin kestirim noktaları varolan geçerlilik-güvenilirlik çalışmalarına göre ROC analizi ile yapıldı. Prokalsitonin ve CRP için de ROC analizi kullanıldı.

Bulgular: MASCC puanına göre hastaların %25'i yüksek riskliydi. CISNE'ye göre %21'i düşük, %41,7'si orta, %37,3'ü yüksek riskliydi. 30.gün mortalite oranı %10,5(29), YBÜ izlemi %7,6(21) bulundu. Hastaların %43,8(121)'inde ciddi komplikasyon görüldü. Ölenlerin CRP ortalaması diğerlerinden istatistiki olarak anlamlı yüksekti(p=0.001). Prokalsitonin düzeyleri de ölenlerde anlamlı şekilde daha yüksekti(p=0,0041). Yüksek riskli hastayı göstermede bu biyobelirteçler makul ayırt edici ve öngördürücü güçte

bulundu[prokalsitonin için AUC 0,684(%95 GA 0,568-0,801), CRP için 0,652(%95 GA 0,529-0,775)]. YBÜ izlemi açısından prokalsitonin için 0,789(%95 GA 0,692-0,886), CRP için 0,772(%95 GA 0,669-0,874) bulundu. Mortaliteyi öngörmede MASCC(<21) skorunun eğri altında kalan alanı CISNE'ye göre daha büyüktü[0,761(%95 GA 0,690-0,833), 0,740(%95 GA 0,634-0,845)] ancak CISNE(>1) yüksek riskli hastayı öngörmede daha duyarlıydı(%88 'e karşı %55). YBÜ izlemi açısından ise MASCC(<21) skorunun eğri altında kalan alanı CISNE(>1)'den belirgin düşüktü[AUC 0,736(%95 GA 0,630-0,842), 0,811(%95 GA 0,724-0,899)]. CISNE(>1)'nin duyarlılığı bu açıdan da daha yüksekti(%94'e karşı %62).

Sonuçlar: Kötü prognozu öngörmede iki skor benzer güçte ayırt edicidir. Ancak yüksek riskli hastanın tanımlanmasında CISNE skoru daha duyarlıdır. Klinikte CISNE skorunun kullanımı yaygınlaşmalıdır. Prokalsitonin ve CRP ise komplike hastayı öngörmede kullanılabilecek güçteki ek ölçütlerdir.

Anahtar Kelimeler: Nötropeni, Ateş, MASCC, CISNE

ABSTRACT

Assessment of MASCC and CISNE Scores in Solid Tumor Patients Presenting with Neutropenic Fever

Dr. Manolya ÇELEBİOĞLU
Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Department of Medical Oncology 35340 İnciralti/İZMİR
e-mail:

Object and hypothesis: NPA is a side effect of myelosuppressive therapy associated with mortality, morbidity and high treatment costs. It is important to determine the risk of patients for the development of complications. For this purpose, our study evaluated the Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASCC) and the Stable Febrile Neutropenia Clinical Index(CISNE) risk scoring systems and the contribution of biomarkers such as CRP and procalcitonin to the performance of these scoring systems.

Methodology: The study included 276 patients with clinically stable solid organ tumor and diagnosis of KT-related NPA hospitalized in the Medical Oncology Service between January 2012 and November 2020. 30-day mortality and ICU dependent variables were considered. The cut-off points of the MASCC and CISNE scales were determined by ROC analysis according to existing validity-reliability studies. ROC analysis was also used for procalcitonin and CRP.

Results: According to the MASCC score, 25% of the patients were at high risk. According to CISNE, 21% were low risk, 41.7% moderate, 37.3% high risk. The 30-day mortality rate was 10.5%(29) and ICU was 7.6%(21). Serious complications were seen in 43.8% (121) of the patients. The mean CRP of the deceased was statistically significantly higher than the others(p=0.001). Procalcitonin levels were also significantly higher in those who died(p=0.0041). These biomarkers were found to have reasonable discriminatory and

predictive power in delineating the high-risk patient[AUC 0.684 for procalcitonin(95% CI 0.568-0.801), 0.652 for CRP(95% CI 0.529-0.775)]. In terms of ICU, it was found 0.789(95% CI 0.692-0.886) for procalcitonin and 0.772(95% CI 0.669-0.874) for CRP. The area under the curve of the MASCC(<21) score in predicting mortality was greater than that of CISNE[0.761 (95% CI 0.690-0.833), 0.740(95% CI 0.634-0.845)]. However, CISNE(>1) was more sensitive in predicting the high-risk patient.(88% vs. 55%). In terms of ICU, the area under the curve of the MASCC(<21) score was significantly lower than CISNE(>1)[AUC 0.736 (95% CI 0.630-0.842), 0.811(95% CI 0.724-0.899)]. CISNE(>1) had higher sensitivity.(94% vs. 62%).

Conclusions: The two scores are discriminating with similar strength in predicting poor prognosis. However, the CISNE score is more sensitive in identifying high-risk patients. The use of the CISNE score in the clinic should be increased. Procalcitonin and CRP are additional criteria that can be used to predict complicated patients.

Key Words: Neutropenia, Fever, MASCC, CISNE

GİRİŞ VE AMAÇ

Kemoterapiye bağlı nötropeni, miyelosupresif tedavilerin yaygın ve ciddi bir klinik sonucudur. Şiddetli nötropeni, ateş ile birlikte komplike hale gelebilir, bu da genellikle hastaneye yatış ve ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanmasıyla sonuçlanır. NPA önemli morbidite, mortalite ve maliyet ile ilişkilendirilmektedir.[1,2] Şiddetli nötropeni ve NPA miyelosupresif tedavi için doz kısıtlayıcı bir yan etki olup tekrarlayan epizotlar doz azaltımına veya tedavinin geciktirilmesine yol açar. Böylece tedavinin etkinliğini devam sürecindeki komplikasyonlar nedeniyle tehlikeye atabilir.[3,4]

Günümüzde standart yaklaşım ampirik, geniş spektrumlu antibiyotiklerin hızlı uygulanması için rutin olarak hastaneye yatış ile ateş ve nötropeninin düzelmesine kadar geçen sürede komplikasyonların gelişimi için hastanın yakın takip edilmesidir.[5] Hastane ortamında tedavinin yürütülmesi etkili olmasına rağmen, tüm ateşli nötropenik hastalar yoğun tedaviye ihtiyaç duymamaktadır ve bu uygulama tartışmalıdır.[6] Özellikle düşük riskli gruplar, hem güvenli hem de uygun maliyetli olan ayakta tedavi yönetimi ile izlenebilirler.[7]

Düşük riskli NPA hastalarını belirlemek için 2 risk tabakalandırma skoru geliştirilmiştir. Klastersky J ve ark. tarafından hazırlanan "Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği (MASCC)" skoru[8] ve Carmonas-Bayonas ve ark. tarafından yayınlanan "Stabil Febril Nötropeni Klinik İndeksi (CISNE)'dir".[9] MASCC skoru hastalık yükü, klinik instabilite, yaş ve komorbid duruma dayanmaktadır ve NPA yönetim kılavuzlarının çoğunda doğrulanmış ve önerilmiştir.[8,9] CISNE ise klinik instabilite, laboratuvar verileri ve komorbid koşullara dayanmaktadır ve solid malignite hastalarında doğrulanmıştır ancak hematolojik maligniteler için rolü halen değerlendirilmektedir.[10] Bu skorlama sistemlerinin NPA hastalarını düşük-yüksek riskli olarak sınıflandırmada birbirlerine karşı üstünlükleri pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda biri diğerine karşı üstün iken bazı çalışmalarda ise benzer öngördürücü özellik taşıdıkları vurgulanmıştır.[11,12] Ayrıca skorlama sistemlerinin duyarlılığını arttırabilmek için CRP, prokalsitonin gibi laboratuvar verilerinden yararlanılmasını öneren çalışmalar mevcuttur.[13,14]

Araştırmamızın amacı merkezimizde takip edilen ve miyelosupresif tedavi almakta olan hastalarda gelişen NPA tablosu ile bu hastaların başvuru anındaki MASCC ve CISNE skorlarının klinik, demografik ve laboratuvar veriler ile birlikte düşük-yüksek riskli hastayı ayırt etmede öngördürücülüklerini değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

- **NÖTROPENİYE GENEL BAKIŞ**

Nötropeni Tanımı

Nötropeninin tanımı Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) ve Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) gibi kurumlar arasında farklılık göstermekle birlikte genel olarak kabul edilen tanım; mutlak nötrofil sayısının 1000 hücre/mikrolitre'nin altında olmasıdır. Şiddetli nötropeni mutlak nötrofil sayısının 500 hücre/mikrolitrenin altında saptandığı ya da 48 saat içerisinde 500 hücre/mikrolitrenin altına düşmesi beklenen nötropeni durumudur. Derin nötropeni mutlak nötrofil sayısının 100 hücre/mikrolitre'nin altında saptanması olarak tanımlanmıştır.[15] Hematolojik malignitesi olan hastalarda normal nötrofil sayısı olmasına rağmen nötrofillerin fagositoz ve patojenlerin öldürülmesi gibi işlevlerinde bozulma meydana gelir. Bu durum "Fonksiyonel Nötropeni" olarak tanımlanır ve hastalarda normal nötrofil sayısına rağmen artmış enfeksiyon riski mevcuttur.[16]

NPA Tanımı

Nötropenik olduğu bilinen bir hastada ateş; 1 saatten uzun süren 38,0 °C üzeri ya da tek ölçümde 38,3 °C üzeri ağız sıcaklığı saptanması olarak tanımlanmaktadır.[15] Vücut sıcaklığını ölçmede en doğru ölçüm yöntemi rektal ölçümdür. Ancak termometre probunun anüse yerleştirilmesi sırasında bakteri translokasyonunun artma riski nedeniyle nötropenik hastalarda vücut sıcaklığının ağızdan ölçümü öncelikli olmalıdır.[16]

Nötropeni Sebepleri

Nötropeniye yol açabilecek pek çok sebep bulunmaktadır. En sık karşılaşılan sebep başta kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi (KT) ilaçlarıdır. Bunu konjenital, enfeksiyöz ve romatolojik sebepler izler. Konjenital sebeplerde olduğu gibi kişiler nötropeniye genetik olarak yatkın olabilirken, otoimmun sebepler ve ilaçlarda olduğu gibi nötrofillerin yıkımı

artmış olabilir. Bazı ilaçlar immun hapten görevi görerek immun aracılı sitotoksisite ile nötropeniye sebep olurken bazı ilaçlar miyeloid progenitör hücrelerin üretiminin azalması ve hematopoezi olumsuz etkileyerek immunsupresif etkiye yol açabilir.[17,18] Tablo 1'de nötropeni sebepleri özetlenmiştir.[19]

Tablo 1. Nötropeni sebepleri

1. İlaçlar

- Kemoterapötik ajanlar
- Psikotrop ilaçlar: klozapin, olanzapin
- Antikonvülzanlar: fenitoin, valproik asit
- H2 blokerleri: simetidin, ranitidin
- Antibiyotikler: penisilin, trimetoprim-sülfametoksazol
- Diüretikler: asetazolamid, hidroklorotiyazid
- Tiyonamidler: propiltiyoürasil, metimazol
- Romatolojik ajanlar: rituksimab, sülfasalazin
- nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, allopurinol

2. Enfeksiyöz sebepler

- Viral: HIV, influenza, hepatit B, respiratuar sinsityal virüs, sitomegalovirüs
- Bakteriyel: tüberküloz, Shigella

3. İmmun sistem ilişkili

- Otoimmün: kronik benign nötropeni
- Alloimmün: neonatal alloimmün nötropeni

4. Beslenme ilişkili

- B12 veya folat eksikliği

5. Konjenital sebepler

- Cohen sendromu
- Siklik nötropeni
- Kostmann sendromu
- Chediak-Higashi sendromu

Kemoterapi İlişkili Nötropeni

Kanserli hastaların yönetiminde yalnızca kanserin değil antineoplastik tedavilerin de normal çoğalan hücreler üzerindeki sitotoksik yan etkisi ve doğuracağı sonuçlar takip ve tedavi edilmelidir.[20] KT ilişkili nötropeni, sitotoksik tedavi alan kanser hastalarında ortaya çıkan ve yaşam kalitesinde azalma ile birlikte mortalite, morbidite, sağlık maliyetlerinde artış ile sonuçlanan doz kısıtlayıcı önemli bir yan etkidir. KT sonucu ortaya çıkan NPA her zaman için olumsuz sonuçları ifade etmekle birlikte sadece nötropeni gelişmesi her zaman olumsuz anlama gelmemektedir. Farklı kanser türlerinde yapılan bazı çalışmalar sitotoksik tedaviye yanıtın ve hastalıksız sağkalımın bir belirteci olarak tedavi sırasında gelişen nötropeninin kullanılabileceğini göstermiştir.[21-24]

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün benimsediği Ortak Toksisiste Kriterleri KT ilişkili sitopenilerin şiddetini derecelendirmek için en yaygın olarak kullanılan ölçektir ve buna göre nötropeni 4 dereceye ayrılır (Tablo 2).[25]

Tablo 2. Nötropeni sınıflandırması

Nötropeni Derecesi	**Mutlak Nötrofil Sayısı (ANC) (hücre/mikrolitre)**
0	Normal sınırlar içerisinde
1	1500-2000
2	1000-1500
3	500-1000
4	<500

Sitotoksik KT almak kanser hastalarını miyeloid progenitör hücreye verilen doğduran hasar yoluyla nötrofillerin hasarlanması ve gastrointestinal sistemi döseşeyen epitel hücrelerine verilen doğrudan sitotoksik hasar üzerinden yüksek enfeksiyon riski ile karşı karşıya bırakır. Bozulmuş miyelopoez neticesinde gelişen sitopeni potansiyel patojenlere karşı

yetersiz bir doğal immun yanıt ile sonuçlanır. Nötrofillerin savunma hattının ilk hücreleri olarak hem patojeni fagosite edip öldürme yeteneği azalmış hem de salgıladıkları sitokin ve kemokinlerin azalması sonucu diğer immun sistem hücrelerinin savunma hattına gelmesi güçleşmiş olur. Gastrointestinal sistem mukozal bütünlüğün bozulması neticesinde ise potansiyel patojenlere karşı olan bariyer ortadan kalkmış olur. Bunun sonucunda nötropenik hastalarda sıklıkla oral mukozitle karşımıza çıkan, tüm gastrointestinal sistem boyunca görülebilen ve hafif vakalardan sepsis, septik şok ve ölüme kadar gidebilen mukozit meydana gelir.[18,26]

Yukarıda bahsedilen yan etkiler ve komplikasyonların önlenmesi için doz azaltımı ve/veya tedavi günlerinde ertelemeler yapılmaktadır. Granülosit koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF) kullanımı ile hastanın nötropeni riskinden korunup etkin tedavi sürecine devamlılığı sağlanmaya çalışılmaktadır.

- **NÖTROPENİK ATEŞ HASTALARINDA RİSK DEĞERLENDİRMESİ**

NPA ile başvuran hastalar, uygun tedavinin belirlenmesi ve mortalite dahil olmak üzere gelişebilecek ciddi komplikasyonların öngörülmesi için ilk olarak risk değerlendirmesine tabi tutulur. Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA), Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ve Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO), NPAli hastalar için risk sınıflandırmasını ana hatlarıyla belirtir. Belirlenen risk düzeyine bağlı olarak, hastaların yönetimi, tedavinin uygulanma şekli (oral veya intravenöz), tedavi süresi ve tedavi ortamı (ayakta tedavi veya hastane) değişebilir.[16]

NPA için risk faktörleri hasta, onkolojik hastalık tanısı, evresi, tedavi rejimi ve genetik özelliklere göre sınıflandırılabilir. Hasta ilişkili risk faktörleri yaş (özellikle ≥65), cinsiyet, performans durumu, komorbit hastalıklar, eşlik eden laboratuvar anormallikleri (mutlak nötrofil sayısı, nötropeni süresi, renal ve hepatik yetmezlik gibi), vücut kitle indeksi (VKİ) gibi faktörlerdir. Onkolojik hastalık ilişkili faktörler primer kanserin türü ve yaygın hastalık durumudur. Tedavi kaynaklı risk faktörleri arasında miyelosupresif yan etkisi yüksek olan ajanların seçimi, birden fazla ajanla tedavi, eş zamanlı radyoterapi uygulanması, bunun dışında hastanın primer profilaksi olarak G-CSF kullanma durumu ile daha önceki sikluslarda

NPA öyküsü olması öne çıkmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda bir takım kanser türlerinde bazı genotipik özelliklerin bulunmasının NPA riskini arttırdığı saptanmıştır.[27]

KT ilişkili NPA hastalarında komplikasyon riskini artıran ek faktörler Tablo 3'de özetlenmiştir .[9,16]

Tablo 3. Kemoterapi ilişkili NPA olan ve ciddi komplikasyon riski yüksek olan hasta

Aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip hastalar, NPA atakları sırasında ciddi komplikasyonlar açısından yüksek risk altında kabul edilir:
>7 gün boyunca beklenen şiddetli nötropeni (ANC<500 hücre/mikrolitre) ile sonuçlanacak kadar miyelosupresif sitotoksik tedavi alma*
MASCC risk indeksi skoru <21
CISNE skoru ≥3 (solid tümörlü hastalarda)
Aşağıdakilerle sınırlı olmamakla birlikte herhangibir aktif kontrolsüz tıbbı sorun varlığı: • Şiddetli sepsis/septik şok belirtileri • Yutmayı engelleyen veya şiddetli ishale neden olan oral veya gastrointestinal mukozit • Karın ağrısı, bulantı, kusma veya ishal dahil olmak üzere gastrointestinal semptom • İntravasküler katater enfeksiyonu • Yeni pulmoner infiltrat veya hipoksemi • Altta yatan kronik akciğer hastalığı • Başvuru anında komplike enfeksiyon
Son iki ay içinde Alemtuzumab veya CAR-T hücre tedavisi kullanımı
Kontrolsüz / İlerlemiş kanser ▲
Karaciğer yetmezliği (normal değerin 5 katı aminotransferaz yüksekliği)
Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dk olması)

*Özellikle akut lösemi için indüksiyon kemoterapisinden sonra ve allojenik miyeloablatif hematopoietik hücre transplantasyonu sırasında

▲Tam remisyonda olmayan herhangibir lösemik hasta veya ikiden fazla kemoterapi küründen sonra hastalık ilerlemesi kanıtı olan lösemik olmayan bir hasta olarak tanımlanır.

Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği indeksi (MASCC)[8] ve Stabil Febril Nötropeni Klinik İndeksi (CISNE)[9] NPA ile başvuran hastaların ilk risk değerlendirmesine dahil edilen risk skorlama sistemleridir. Hastalar ciddi komplikasyon gelişme riskine göre düşük-yüksek riskli olarak ayrılır. Bu skorlama sistemlerinin amacı düşük riskli hastayı ayırt edip intravenöz tedavi yerine oral tedavi seçiminde yol göstermek, yatarak tedavi-takip yerine ayaktan tedavi-takip süreciyle hastayı yönetebilmek böylece hastayı hastane kaynaklı dirençli enfeksiyon riskinden korumak ve yüksek tedavi-bakım maliyetlerinin önüne geçebilmektir.

Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği İndeksi (MASCC)

1988 yılında Talcott ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışma febril nötropenili hastanın tanı anındaki mevcut klinik özelliklerine dayanılarak geliştirilmiş ilk risk değerlendirme sınıflandırmasıdır. Buna göre hastalar üç tanesi yüksek risk olmak üzere toplam dört risk grubuna ayrılmıştır. Grup 1 hastanede yatmakta iken NPA kliniği ortaya çıkan hastalardır. Grup 2 komorbit hastalığı olan ayaktan hastaları temsil etmektedir. Grup 3 komorbit hastalığı bulunmayıp kontrolsüz kanseri olan ayaktan hastaları temsil eder. Grup 4 ise komorbiditesi ya da kontrolsüz kanseri bulunmayan, düşük riskli ayaktan hasta grubudur. Bu çalışma sonucuna göre majör komplikasyon ve ölüm grup 1 hastalarda sırasıyla %35 ve %16, grup 2 hastalarda %47 ve %16, grup 3 hastalarda %31 ve %13 oranında görülürken düşük riskli grup 4 hastalarda ise %2 majör komplikasyon görülmüş ölüm ise görülmemiştir.[28]

Talcott ve arkadaşlarının ortaya koyduğu bu model basit ancak ciddi komplikasyon ve ölümü makul bir kesinlikle öngören, hızlıca uygulanabilen bir risk sınıflandırmasıdır. Bu çalışmanın ardından doğrulama çalışmaları yapılmıştır.[29] Nihayetinde 2000 yılında ilk risk değerlendirme çalışmalarını iyileştirmeye yönelik MASCC tarafından yeni bir risk sınıflandırma sistemi ortaya konmuştur. Ateş ve nötropenili 1.100'den fazla hastayı içeren bu çok uluslu (15 ülke), çok merkezli (20 merkez) çalışmada, ateşli atağın başlangıcında kolaylıkla tanımlanabilen belirli özelliklerin, düşük tıbbi komplikasyon riskini öngördüğü gösterilmiştir. 2000 yılından beri MASCC indeksi dünyada birçok merkezde yapılan çalışmalarla defalarca doğrulanmıştır ve pek çok bilimsel topluluğun kılavuzlarında önerilmeye devam edilmektedir.[9,16] Bu skor hastalık yükü, klinik instabilite, yaş ve komorbid duruma dayanmaktadır. MASCC skorunun maksimum puanı 26'dır. 21 ve üzeri

olan hastalar düşük riskli olarak kabul edilir ve 21'in altındaki hastalar yüksek risklidir. 21 risk indeksi skoru üzerinde yapılan orijinal çalışmada, pozitif tahmin değeri %91 ve duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %71 ve %68 olarak düşük riskli hastaları tanımladığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada MASCC risk indeksi, sırasıyla %95, 95, 98 ve 86'lık bir duyarlılık, özgüllük ve pozitif ve negatif tahmin değeri vererek, vakaların sırasıyla %98 ve %86'sında düşük riskli ve yüksek riskli hastaları doğru bir şekilde sınıflandırmıştır.[30]

Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği İndeksi tarafından öngörülen ciddi tıbbi komplikasyonlar; hipotansiyon (*sistolik kan basıncının <90 mmHg olması veya kan basıncını korumak için vazopresör desteği*), solunum yetmezliği (*oda havasını solurken arteriyel oksijen basıncının <60 mmHg olması veya mekanik ventilasyon ihtiyacı*), yoğun bakım servisine kabul, yaygın damar içi pıhtılaşma, deliryum veya değişen zihinsel durum varlığı, tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliğinin gelişimi, transfüzyon gerektirecek kanama diyatezi, tedavi gerektiren aritmi, intravenöz sıvılar, diyaliz veya başka herhangi bir müdahale ile araştırma ve/veya tedavi gerektirecek böbrek yetmezliğidir. Tablo 4'de MASCC skorlama indeksi yer almaktadır.[8,9]

Tablo 4. MASCC Skorlama İndeksi (düşük riskli hastayı gösteren eşik skor ≥ 21)

ÖZELLİK	**SKOR**
NPAe bağlı semptomların ağırlığı	
-Asemptomatik / -hafif semptomatik	5
-Orta derecede semptomatik	3
-Ağır/ölümcül derecede semptomatik	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı >90 mm Hg)	5
KOAH olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
Parenteral sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş <60	2

Stabil Febril Nötropeni Klinik İndeksi (CISNE)

Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneği İndeksinin standardize edilmiş bir tanımının olmaması, önemli bir risk prediktörü olan nötropeni süresini içermiyor olması, heterojen hasta grupları üzerine geliştirilmiş olması nedeniyle tüm popülasyonlarda optimum geçerlilik gösterememesi gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Özellikle solid tümörlü hastalarda çoğunun ayaktan tedavi görüyor olması, fungal enfeksiyon, hipotansiyon-dehidratasyon gibi bulguların daha az görülüyor olması ciddi komplikasyonları öngördürmede hematolojik hastalara kıyasla zayıf kalmakta, erken/hatalı taburculuklara sebebiyet verebilmektedir.[16,31] MASCC skorundaki bu kısıtlılıklar özellikle solid tümörlü hastalarda yeni bir değerlendirme ölçeği ihtiyacı doğurmuştur.

İspanyol Tıbbi Onkoloji Derneği Destekleyici Bakım Çalışma Grubu tarafından 2015 yılında CISNE skorlama indeksi tanımlanmıştır. CISNE skorlama indeksi stabil solid organ tümörlü, hafif veya orta şiddette KT alan ve NPA sendromu yaşayan ayaktan hastalarda majör komplikasyonları tahmin etmek için geliştirilmiş, doğrulanmış bir skorlama sistemidir. Düşük riskli hastaların sınıflandırılması için daha spesifik bir ölçek olup (Tablo 5) acil servis ortamında daha yararlı olabilir. CISNE skoru klinik instabilite, laboratuvar verileri ve komorbid koşullara dayanmaktadır.[10] Ölçeğin en önemli bileşenlerinden biri, fonksiyonel durumunu belirlemeye yardımcı olan Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Durumu'dur (Tablo 6). CISNE skoru düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç tabakalı bir skorlamadır. 3 puan ve üzeri alan hastalar CISNE III kategorisine dahil olur ve yüksek riskli olarak değerlendirilir.

Yapılan bazı çalışmalarda CISNE skorlama sisteminin stabil, solid tümörü olan hastalarda riski öngördürmede MASCC'a kıyasla daha başarılı saptanmıştır.[11] Üç merkezin katıldığı solid ve hematolojik maligniteleri olan hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada ise her iki skorun da kullanılabileceği ancak MASCC skorunun CISNE'ye kıyasla daha iyi bir öngördürücü olduğu saptanmıştır. Her iki skorun birbirine karşı avantaj ve dezavatajları bulunmaktadır ve genel görüş her ikisinin de iyi birer öngördürücü oldukları yönündedir ve hastanın değerlendirmesinde mutlaka hastanın ek klinik özelliklerinin de bir bütün olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.[12] Tablo 5'de CISNE skorlama indeksi yer almaktadır.

Tablo 5. CISNE Skorlama İndeksi

ÖZELLİK	**SKOR**
ECOG PS≥2	2
Stres kaynaklı hiperglisemi*	2
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı¶	1
Kronik kardiyovasküler hastalık▪	1
Grade ≥2 mukozit olması	1
<200 monosit saptanması	1

*Hiperglisemi; Diyabetik/steroid kullanımı olan hastalarda başvuru anında kan şekerinin ≥250 mg/dL olması , bu grup dışında kalan hastalarda ≥121 mg/dL olması şeklinde tanımlanır.

¶KOAH tanısı olan ve bronkodilatatör, steroid ya da oksijen desteği ihtiyacı olan hastaları ifade etmektedir.

▪Kardiyovasküler hastalık tanımı içerisinde izole hipertansiyon ve komplikasyona yol açmamış tek AF atağı öyküsü olanlar alınmamaktadır.

CLASS I → düşük risk	0 puan
CLASS II→ orta risk	1-2 puan
CLASS III→yüksek risk	≥3 puan

Tablo 6. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Skoru

SKOR	**KARAKTER**
0	Aktiftir
1	Zor fiziksel aktivite kısıtlıdır
2	Semptomatik,ancak günlük aktivitelerini yapabilir
3	Günün yarısından çoğu yataktadır ve günlük aktiviteleri kısıtlıdır
4	Yatağa bağımlıdır

- **NÖTROPENİK ATEŞLİ HASTANIN YÖNETİMİ**

NPA (NPA) bir onkolojik acil durumdur ve vakit kaybedilmeden hasta değerlendirilip tedaviye başlanmalıdır. Tedaviye rehberlik etmesi için onkolojik hastalık, komorbiditeler, KT tedavisi, ilaç kullanımı, özellikle bakteriyel dirençli organizmalarla birlikte daha önceki enfeksiyon öyküsü ve alerji varlığıyla başvuran hastaların ayrıntılı öyküsü not edilmelidir.[31] Ayrıntılı yapılan fizik muayenenin ardından kan kültürü alınmalı, klinik olarak endike ise enfeksiyon odağına yönelik incelemeler (katater, sürüntü, yara yeri, idrar kültürü alınması, toraks-abdomen görüntülemeleri yapılması vb.) yapılmalıdır. Kültür sonuçları beklenmeden ilk 1 saat içerisinde ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Hasta MASCC ve CISNE skorlarına göre kategorize edilip düşük riskli ise oral antibiyoterapi verilebilir ancak hasta mutlaka riskler konusunda uyarılmalı kötüleşme halinde acil servise gelmesi konusunda bilgilendirilmelidir. Yüksek riskli hastalarda ise yatarak izlem ve intravenöz antibiyoterapi endikedir. Düşük riskli hastalarda oral tedavi ve ayaktan izlem açısından klinik bulguların bir bütün şeklinde değerlendirilmesi ile karar verilmeli, gerekirse hasta yatırılarak kısa süreli de olsa takip edilmelidir.[16,33]

Solid tümörlü hastalarda meydana gelen NPA epizodlarının %65'inde tanımlanabilir bir klinik odak mevcuttur. Ancak mikrobiyolojik dökümantasyon vakaların sadece %20-30'unda mümkün olup bunların da sadece %10-25'inde kan kültürü pozitiftir.[34,35] En sık görülen etkenler gram pozitif kok ve gram negatif basillerdir. Solid tümörlü hastalarda hematolojik hastalardan farklı olarak santral venöz katater, kinolon profilaksisi kullanma, grade 3-4 mukozit gibi gram pozitif bakteri enfeksiyonu predispoze eden faktörler daha az sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Yine anaerobik bakteriler, polimikrobiyal enfeksiyonlar solid tümörlü hastalarda nadir saptanmaktadır.[35,36] İnvaziv mantar enfeksiyonları solid tümörlü hastalarda daha önce antibiyotik kullanımı, yüksek doz steroid kullanımı, santral kataterizasyon, çoklu sıra KT uygulanmış olması, yaygın mukozit ve 7 günden daha uzun süren nötropeni gibi faktörler bulunmuyor ise %8'den daha az sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.[37] Mevsimsel solunum yolu virüsleri enfekte kişi ile temas var ise sık görülmekle birlikte diğer viral patojenlerin akut lösemi ya da kemik iliği nakil hastalarında olduğu gibi enfeksiyon oluşturması beklenmez.[38]

Oral antibiyoterapi seçiminde beta-laktam (amoksisilin+klavulanat) ve kinolon (moksifloksasin/siprofloksasin) kombinasyonu tercih edilmelidir. Ayaktan oral tedavi ile takip edilmekte olan hastada 48 saattir ateş yanıtı alınamadıysa tedavi genişletilmeli ve yatırılarak izlenmelidir.[16,33]

Yüksek riskli hastalarda seçilecek ampirik tedavi öncelikle psödomonasa etkili ajanlar (sefepim, piperasilin-tazobaktam, karbapenemler) olmalıdır. Gram pozitif ampirik antibiyotik ilk aşamada predispozan faktör bulunmuyorsa önerilmemektedir. NPA hastalarında en sık izole edilen etken koagülaz negatif stafilokok (KNS) olmasına rağmen klinik olarak hızlı bozulmaya neden olmadıklarından ampirik tedavi önceliği gram negatif bakteriler yönünde olmalıdır. Vankomisin, deri / yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoni, kateterle ilişkili enfeksiyonlar veya hemodinamik açıdan stabil olmayan hastalar dahil olmak üzere spesifik endikasyonlar için ampirik tedavi olarak önerilir. İlk tedavi ile yanıt alınamamış olan hastalarda dirençli ya da anaerop bakteriler, mantar etkenleri hatta gerekirse antiviral tedavi eklenmesi düşünülmelidir.

Ampirik tedavi başlandıktan sonra tedavi yanıtı, süresi, enfeksiyona ya da tedaviye ikincil gelişebilecek komplikasyon ve yan etkiler açısından değerlendirme yapılması için günlük incelemeler ve takip yapılmalıdır. Tedavi yanıtı alındığını düşünmemiz için hasta en az 48 saattir ateşsiz olmalı, mutlak nötrofil sayısı en az 500 hücre/mikrolitrenin üzerine çıkmalı ve negatif kan kültürü görülmüş olmalıdır. Nihai tedavi süresi hastanın risk durumuna, enfeksiyon odağına ve mikroorganizmanın tipine göre belirlenmelidir. Şekil 1'de NPAli hastada tedavi seçimi ile ilgili basamaklar özetlenmiştir.[16]

Antibiyotiklere ek olarak G-CSF kullanımı düşünülebilir. Tedavi ortamında G-CSF kullanımı tartışmalı olmakla birlikte yapılan bir meta-analizde intravenöz antibiyotik süresinin ve hastanede kalış süresinin azaldığı ancak genel sağkalımda değişiklik olmadığı gösterilmiştir.[38] Özellikle sepsis, pnömoni, mantar enfeksiyonu, mutlak nötrofil sayısının 100 hücre/mikrolitrenin altında olması, daha önce NPA öyküsü olması gibi durumlar halinde mutlaka antibiyotik tedavisine ek G-CSF kullanımı önerilmektedir.[33]

Şekil 1. NPAli hastanın ilk yönetimi



KT İlişkili Nötropeniyi Önlemede Profilaktik G-CSF Kullanımı

Granülosit koloni uyarıcı faktörler (G-CSF'ler), nötrofil progenitör hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını destekleyen glikoproteinlerdir.[40] Miyelosupresif KT alan hastalarda şiddetli nötropeni ve NPA insidansını ve süresini azalttığı belirtilmiştir. Mevcut kılavuzlar, miyelosupresif KT alan solid tümörlü olan hastalarda genel NPA riskinin %20 veya daha fazla olduğu durumlarda G-CSF primer profilaksisini önermektedir.[41,42] Orta derece riskli olan (%10-20) hastalarda yaş, performans durumu, primer hastalık, kullanılan tedavi rejimi ve dozu, kemik iliği tutulumu, komorbit hastalıklar gibi faktörlerle birlikte

değerlendirilerek G-CSF profilaksisi başlanmalıdır (Tablo 7). Düşük riskli hastalarda G-CSF profilaksisi önerilmez.[43,44]

Tablo 7. NPA için hasta ilişkili risk faktörleri

Yaş ≥ 65
İleri evre hastalık
Önceki KT veya radyasyon tedavisi
Önceden var olan nötropeni veya tümörle birlikte kemik iliği tutulumu
Enfeksiyon
Açık yaralar veya son ameliyat öyküsü
Kötü performans durumu veya kötü beslenme durumu
Kötü böbrek fonksiyonu
Karaciğer disfonksiyonu, özellikle yüksek bilirubin
Kalp-damar hastalığı
Çoklu komorbid koşullar
HIV enfeksiyonu

Bir önceki KT siklusunda (primer profilaksi alınmayan) nötropenik komplikasyon yaşayan hastalarda daha düşük doz ilaç kullanımı ya da tedavinin geciktirilmesi hastalıksız sağkalım ve tedavi sonucunu tehlikeye atıyorsa bu hastalar için sekonder G-CSF profilaksisi yapılması önerilir.[44]

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı bünyesinde, hastane veri tabanı kullanılarak yapılmıştır. Çalışma retrospektif bir kohort çalışması olup DEUTF Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (Karar No: 2021/05-23 Tarih: 15.02.2021-Girişimsel Olmayan Araştırmalar).

- **Hastaların Seçilmesi**

Ocak 2012–Kasım 2020 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji Servisi'nde yatırılarak takip edilmiş olan yaklaşık 6500 hasta tarandı. Bu hastalar içerisinden nötropeni, sitopeni, ateş yüksekliği, NPA gibi tanılar ile yatırılmış olan toplam 377 hasta saptandı. Tablo 8 ve Tablo 9'da dahil etme ve dışlama kriterleri yer almaktadır. Buna göre; 377 hastanın 66 tanesi servis izlemine alındıktan sonra NPA kriterlerini karşılasalar da acil servisteki ilk değerlendirmelerinde nötrofil sayısının 1000-1500 hücre/mikrolite arasında olması, subfebril vücut sıcaklığı olması, ateş yüksekliğinin objektif olarak dökümante edilememesi nedeniyle değerlendirmeye alınmadı. 6 hasta kür olsa dahi mevcut hematolojik tanıları nedeniyle dışlandı. 17 hasta acil servisteki ilk değerlendirmelerinde solunum yetmezliği (yüksek doz oksijen ihtiyacı vb.), hipotansiyon ve/veya pozitif inotrop ihtiyacı, solunum yolu güvenliğini koruyamayacak derecede bilinç bozukluğu, majör kanama gibi unstabil klinik bulguları olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 9 hastada KT ilişkisiz NPA (NPA) saptandı. Bu hastaların çoğunluğu radyoterapi almaktaydı. 3 hasta başka medikal problem gerekçesiyle yatmakta olduğu serviste NPA gelişmesi üzerine Tıbbi Onkoloji servisine devredilmiş olarak görüldü. Bu hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Birden fazla NPA epizotu yaşamış olan hastalarda araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan son epizottaki veriler kaydedildi. Birden fazla epizot yaşayan hastalar veri setinde ayrıca belirtildi.

Sonuçta acil servisteki ilk değerlendirmelerinde klinik olarak stabil olan, solid organ tümörlü ve KT ilişkili NPA tanısı ile Tıbbi Onkoloji servisine yatırılmış 276 hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 8,9, Şekil 2).

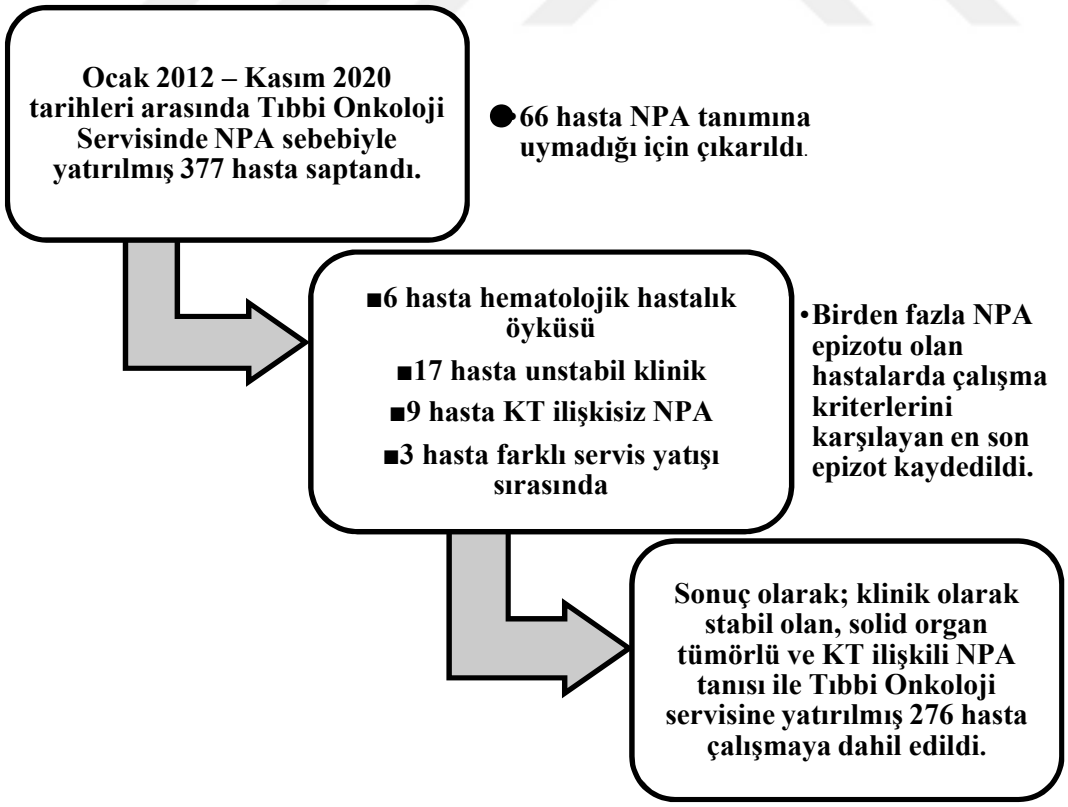
Tablo 8. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan hastalardan;
• Solid organ tümörü tanısı olan
• Yakın zamanda sistemik tedavi almış olan
• Acil servis veya Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne NPA kliniği (38□ ve üzeri ateş ve ANC < 1000 hücre/miktrolitre) ile başvuran
• 18 yaş ve üzeri olan

Tablo 9. Araştırmadan dışlama kriterleri

• Aktif / Kür fark etmeksizin hematolojik malignite tanısı olan hastalar
• Solid organ tümörü olup sistemik tedavi almayan ya da Radyoterapi almakta olan hastalar
• Evde ateş yüksekliği olduğunu ifade eden, NPA takip-tedavi protokolü başlanan ancak izlemde objektif ateş yüksekliği saptanmayan hastalar
• Başvuru sırasıda ANC 1000-1500 hücre/mikrolite olup servis izleminde ANC < 1000 olan hastalar
• CISNE skoruna uygun olarak başvuru anında hipotansiyon,solunum yetmezliği,ciddi organ yetmezliği bulguları olan hastalar

Şekil 2. Hastaların belirlenmesi



- **Verilerin Toplanması**

Hastane bilgi sistemi, DEÜTF ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı arşiv bilgileri kullanılarak hastaların demografik ve klinik verileri toplandı. Buna göre yaş, cinsiyet, komorbit hastalıklar, kullandığı ilaçlar, mevcut malignite ve sistemik tedaviye ait bilgiler, metastaz varlığı, son KT günü, G-CSF kullanımı, ilk değerlendirmedeki enfeksiyon odağına yönelik anamnez ve fizik muayene bulguları (ECOG PS, mukozit varlığı, dehidratasyon, hemodinamik durum vb.), laboratuvar tetkikleri (ilk değerlendirmede nötrofil, monosit, akut faz reaktanları, glikoz; servis izlemi sırasında sonuçlanan kan kültürü ve galaktomannan sonuçları), yatış süresi, yatışı sırasında ciddi komplikasyon, yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi ve taburcu olsa dahi 30. günde mortalite olup olmadığı kaydedilmiştir. Bu veriler kullanılarak MASCC ve CISNE skorları hesaplanmıştır.

MASCC skoru değerlendirilirken; hasta tarafından hiç fark edilmeyen ya da performans durumunu etkilemeyen hafif ağrı, mide bulantısı, üşüme, titreme, myalji gibi semptomlar hafif olarak kaydedildi. Orta semptom, hastayı rahatsız eden ve performans durumunda düşüşe yol açan günde 5-6 defanın üzerinde ishal, kusma, orta-şiddetli karın ağrısı, desatürasyon gözlenmeyen nefes darlığı gibi yakınmalar olarak kaydedildi. Hastanın performans durumunu ciddi derecede bozan semptomlar ağır semptom olarak kaydedildi.

ECOG PS kaydedilirken hastaların öncelikle Tıbbi Onkoloji konsültasyon notunda ve yatış epikrizinde belirtilen skor göz önünde bulunduruldu. Bu alanlarda dökümente edilmediyse en yakın onkolojik izlem notları değerlendirilmiştir. ECOG PS elektronik veri sistemi üzerinden dökümante edilemiyor ise onkoloji konsültasyon notları ve yatış epikrizlerinde yer alan onkolojik öykü, vital bulgular ve fizik muayene bulguları göz önünde bulundurularak ‘’ genel durumu orta, orta-kötü ve kötü olarak değerlendirilen hastalar ECOG≥2 olarak kaydedildi.

Ciddi komplikasyon gelişmesi; yoğun bakım ünitesi (YBÜ) izlemi gerekliliği, mortalite, hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mm Hg veya vazopressör ihtiyacı), solunum yetmezliği, mental durum değişikliği, tedavi gerektiren aritmi, transfüzyon gerektiren kanama diyatezi, koagülasyon bozuklukları, intravenöz sıvı veya hemodiyaliz (HD) uygulanması gereken böbrek yetmezliğinden biri veya daha fazlasının görülmesi olarak tanımlandı.

Derin trombositopeni görülen hastalarda yüksek kanama riski nedeniyle aktif kanama olmasa dahi trombosit replasmanı yapıldığından bu şekilde trombosit transfüzyonu alan hastalarda bu durum ciddi komplikasyon gelişimi olarak değerlendirildi. Eritrosit süspansiyon

replasmanı ise özellikle yaşlı ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda Hgb>10 gr/dL tutulması hedeflendiğinden epikirizinde kanama bulgusu kanıtı olmayan ancak eritrosit süspansiyon replasmanı yapılmış olan hastalar kanama ilişkili ciddi komplikasyon olarak değerlendirilmedi. Çalışmanın primer sonlanım noktası YBÜ izlemi ve 30.gün mortalite olarak belirlendi.

- **İstatiksel Analiz**

Çalışmanın tanımlayıcı analizleri için SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri hesaplanmıştır ve p değerinin 0,05'den düşük saptanması durumunda söz konusu bulgular istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

30 günlük ölüm ve yoğun bakım yatış bağımlı değişkenler olarak değerlendirilmiştir. Her iki bağımlı değişkenle veri tipi sayım olan tüm bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare ya da Fischer testiyle; yaş, ateş, MASCC, CISNE, Prokalsitonin, CRP gibi ölçüm değişkenleriyle ortalamalar Students-t ve normal dağılıma uymayan durumlarda da non parametrik versiyonlarıyla karşılaştırılmıştır. Analizde MASCC, CISNE ölçeklerinin kestirim noktaları varolan geçerlilik - güvenilirlik çalışmalarına göre yapılmış, Prokalsitonin ve CRP için de kestirim noktaları ile duyarlılık ve özgüllükleri ROC eğrisi analiziyle hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2012 - Kasım 2020 tarihleri arasında NPA kliniği ile servisimizde yatırılarak izlenen 276 hasta dahil edilmiştir. Araştırma grubunun yaş ortalaması 58,8±13,2 (en düşük 18, en yüksek 82), ortancası 61 yaştır. %62,7'si 65 yaş altındadır ve %58'i erkektir. Tablo 8'de demografik veriler özetlenmiştir.

Tablo 8. Araştırma grubunun demografik özellikleri

	N	%
Yaş		
<65	173	62,7
≥65	103	37,3
Cinsiyet		
Kadın	116	42,0
Erkek	160	58,0
Toplam	**276**	**100,0**

Grubun yatış süresi ortalama 10,0±11,6 gün iken (en düşük 1, en yüksek 135 gün), ortanca 7 gündü. KTden sonra geçen süre ise 8,9±4,3 (0-39 gün), ortanca 8 gündü.

En sık bildirilen primer kanser %34,5 ile akciğer kanseri iken (%17,8 küçük hücre dışı akciğer kanseri-KHDAK, %16,7 küçük hücreli akciğer kanseri-KHAK) bunu %17,4 sıklıkla meme kanserinin izlediği görüldü. Daha az sıklıkla ise genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem kanserlerinin yer aldığı saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Primer malignitelerin dağılımı

Primer Malignite	N	%
KHDAK	49	17,8
Meme	48	17,4
KHAK	46	16,7
Genital	22	8,0
Özefagus-mide	18	6,5
Diğer	18	6,5
Kolorektal kanser	17	6,2
Over kanseri	14	5,1
Baş-boyun	13	4,7
Mesane-prostat	13	4,7
Pankreas	10	3,6
Hepatobiliyer	4	1,4
Yumuşak doku sarkomu	3	1,1
Melanom	1	0,4
Toplam	**276**	**100,0**

Hastaların %68.1 'inde metastatik hastalık mevcuttu. Yalnızca 3 hastada biyopsi ile kanıtlanmış kemik iliği metastazı mevcuttu (Tablo 10). Hastaların %24,4 (67 hasta) nötropeni riski açısından yüksek riskli KT almış olup, hastaların %39,1 (108 hasta) 'nin G-CSF desteğini primer profilaksi olarak kullanmakta olduğu görülmüştür (Tablo 11).

Tablo 10. Hastaların metastaz ve kemik iliği tutulumu ile ilişkili dağılımı

	N	%
Metastaz		
Yok	88	31,9
Var	188	68,1
Kemik iliği metastazı		
Yok	273	98,9
Var	3	1,1
Toplam	**276**	**100,0**

Tablo 11. Hastaların KT riski ve G-SCF desteğine göre dağılımı

	N	**%**
Aldığı KT riski		
Düşük-orta risk	208	75,6
Yüksek riskli	67	24,4
G-CSF Desteği		
Primer profilaksi almış	108	39,1
Primer profilaksi almamış, sekonder başlanmış	168	60,9
Toplam	**276**	**100,0**

Hastaların ortalama ateşi 38,6 ±0,5 (38,0-42,0), ortancası 38,5 olarak saptandı. Yaklaşık beş hastadan birinin nötrofili 100'ün altındaydı. %14,5'inde birden çok NPA epizot öyküsü vardı.

Grubun %10,1'inde (28 hasta) kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH), %12,0'ında (33 hasta) kardiovasküler hastalık (KVH) mevcuttu. ECOG 2 ve üzerinde olanların oranı %21,7 idi (60 hasta). Sadece 6 hastanın semptom şiddeti ağırdı, %71,7'si hafif şiddette semptom ile başvurmuştu. Hastaların %13,8'inde mukozit derece 2 ve üzerindeydi. Hastaların %47,8'inde intravenöz sıvı tedavisi gerektiren dehidratasyon mevcuttu. %35,5'inde stres durumunun indüklediği hiperglisemi saptanırken grubun %58,3'ünün monositi 200'ün altında bulundu.

%1,4'ünde (4 hasta) ise geçirilmiş fungal enfeksiyon öyküsü vardı. Bu hastalardan 1 tanesinde aspergilloz kalan 3 hastada ise kandida özefajit öyküsü mevcuttu. 34 hastanın (%12,3) kan kültürü pozitifti. En sık saptanan ilk üç etmen sırasıyla e-koli, psödömonas ve klebsialla idi. Sadece 4 hastada yatışı sırasında bakılan aspergillus galaktomannan testi pozitifti.

Tablo 12. Hastaların MASCC ve CISNE skorlama sistemlerinin kriterlerine göre dağılımı

MASCC ilişkili kriterler	N	%	CISNE ilişkili kriterler	N	%
Dehidratasyon			**ECOG**		
Yok	144	52,2	<2	216	78,3
Var	132	47,8	≥2	60	21,7
Hipotansiyon*			**Monosit**		
Yok	276	100,0	<200	161	58,3
Semptom şiddeti			≥200	115	41,7
Hafif	198	71,7	**Mukozit grade**		
Orta	72	26,1	<2	238	86,2
Ağır	6	2,2	≥2	38	13,8
			Stres hiperglisemi		
			Yok	178	64,5
			Var	98	35,5
Toplam	**276**	**100,0**	**Toplam**	**276**	**100,0**

*Hipotansiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Risk Skorlama Sistemlerine İlişkin Veriler

Tablo 12'de MASCC ce CISNE ile ilişkili kriterlerin hastalardaki dağılımı özetlenmiştir. NPA kliniği ile yatırılan 276 hastalık çalışma grubunun ortalama **MASCC** puanı **22,3±3,0** (en düşük 12 - en yüksek 26) ve **CISNE** puanı **2,1±1,7** (en düşük 0 - en yüksek 7). MASCC puanına göre hasta grubunun %25'i yüksek, %75'i düşük risklidir. CISNE puanına göre ise %21'i düşük, %41,7'si orta, %37,3'ü yüksek riskli bulunmuştur (Tablo 13).

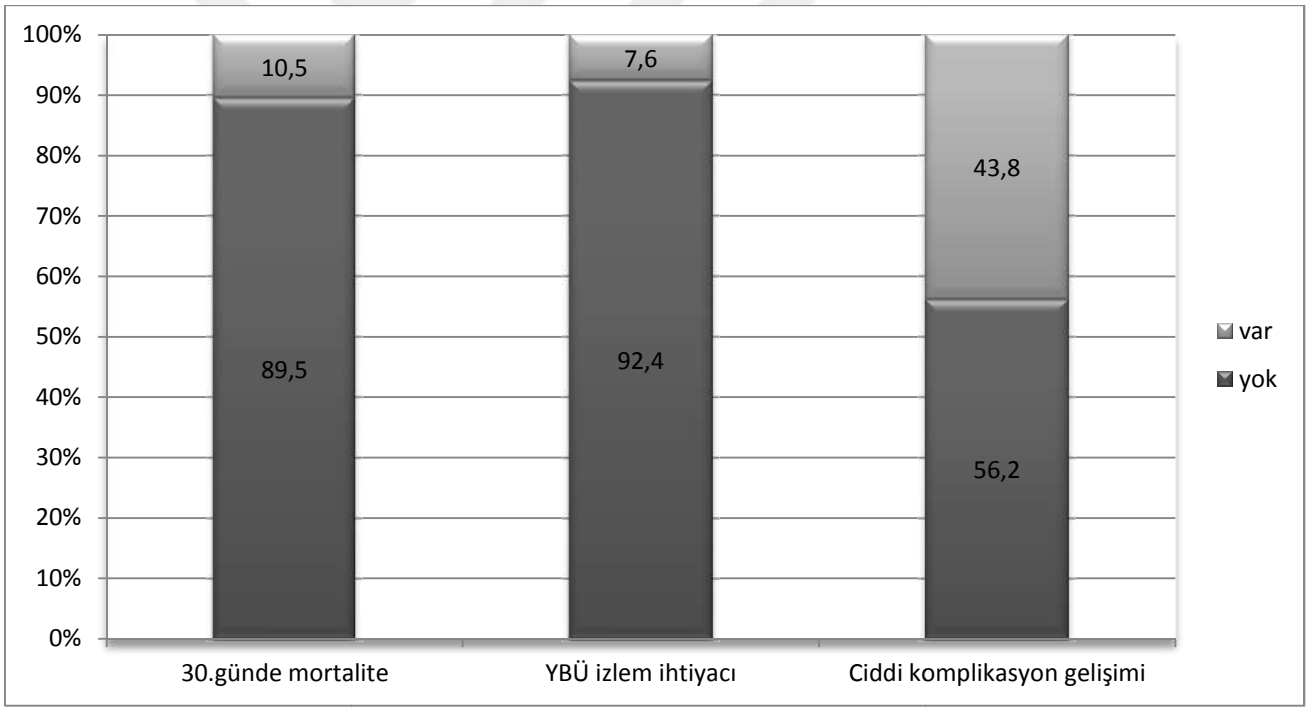
CRP düzeylerinin ortalaması **165,9**±124,9 (2-720) ortanca 138'dir. **Prokalsitonin** düzeylerinin ise **6,7**±14,9 (12-26) olarak bulunmuştur.

Tablo 13. Hastaların MASCC ve CISNE risk sınıflarına göre dağılımı

MASCC	N	%	CISNE	N	%
Düşük riskli	207	**75**	Düşük riskli	58	**21,0**
Yüksek riskli	69	**25**	Orta riskli	115	**41,7**
			Yüksek riskli	103	**37,3**
Toplam	**276**	**100,0**	**Toplam**	**276**	**100,0**

30. günde mortalite oranı **%10,5 (29)**, **yoğun bakım izlem gereksinimi** ise **%7,6 (21)** olarak saptandı. Hastaların **%43,8 (121)**'inde **ciddi komplikasyon** görüldü (Grafik 1). En sık karşılaşılan komplikasyonlar transfüzyon ihtiyacı, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği ve hipotansiyon idi. Hastaların %46,8'inin transfüzyon ihtiyacı olduğu görüldü.

Grafik 1. Hastaların 30. Günde mortalite, yoğun bakım izlemi ve ciddi komplikasyon durumlarına göre dağılımı



Mortalite

65 yaş altındaki hastalarda 30 günlük mortalite **%7,5** iken üstündekilerde **%15,5** olarak saptanmış olup aradaki ilişki istatistiki olarak anlamlıdır. Ölen hastaların yaş ortalaması 64,10±8,0 iken yaşayanların 58,20±13,6 olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Cinsiyet, metastaz varlığı, aldığı KT, KOAH, KVH ve fungal enfeksiyon varlığı ile mortalite arasında

anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Aradaki fark anlamlı olmamakla birlikte kadınlarda mortalite görülme sıklığı erkeklerin neredeyse yarısı kadardır (Tablo 14).

Tablo 14. Risk etmenleriyle 30 günlük mortalite arasındaki ilişki

	MORTALİTE (30 GÜNDE)						
	Yok		**Var**				
	N	**%**	**N**	**%**	**Toplam**	**Ki-kare**	**P**
Yaş						4,416[a]	**0,036**
<65	160	92,5%	13	7,5%	**173**		
≥65	87	84,5%	16	15,5%	**103**		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	**276**		
Cinsiyet						2,774[a]	0,096
Kadın	108	93,1%	8	6,9%	**116**		
Erkek	139	86,9%	21	13,1%	**160**		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	**276**		
Metastaz						1,870[a]	0,172
Yok	82	93,2%	6	6,8%	**88**		
Var	165	87,8%	23	12,2%	**188**		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	**276**		
Aldığı KT riski						1,966[a]	0,161
Düşük-orta risk	183	88,0%	25	12,0%	**208**		
Yüksek riskli	63	94,0%	4	6,0%	**67**		
Toplam	246	89,5%	29	10,5%	**275**		
KOAH						Fischer	0,192
Yok	224	90,3%	24	9,7%	**248**		
Var	23	82,1%	5	17,9%	**28**		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	**276**		
Mukozit derece						1,308	0,253
<2	215	90,3%	23	9,7%	238		
≥2	32	84,2%	6	15,8%	38		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	276		
Dehidratasyon						12,873	**0,000**
Yok	138	95,8%	6	4,2%	144		
Var	109	82,6%	23	17,4%	132		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	276		
ECOG						30,980	**0,000**
<2	205	94,9%	11	5,1%	216		
≥2	42	70,0%	18	30,0%	60		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	276		
Semptom şiddeti						18,016	**0,000**
Hafif	186	93,9%	12	6,1%	198		
Orta	55	76,4%	17	23,6%	72		
Ağır	6	100,0%	0	0,0%	6		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	276		

Ölen hastaların ortalama CRP'si 238,9±147,5 iken yaşayanların 157,3±119,3 ve aradaki ilişki anlamlıdır (p=0,001). Mortalite görülme sıklığı monositi 200'den düşük hastalarda, intravenöz sıvı tedavisi gerektiren dehidrasyonu olanlarda, ECOG'u ikiden büyük olanlarda, semptom şiddeti orta olanlarda, kan kültürü pozitif olanlarda istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Tablo 14 ve 15'te laboratuvar ve diğer risk etmenleriyle 30 günlük mortalite arasındaki ilişkiye ait veriler sunulmaktadır.

Tablo 15. Laboratuvarlar verileriyle 30 günlük mortalite arasındaki ilişki

Mortalite (30 günde)

	Yok		Var				
	N	%	N	%	Toplam	Ki-kare	P
Nötrofil						,048	0,976
<100	48	88,9%	6	11,1%	54		
100-500	153	89,5%	18	10,5%	171		
500-1000	46	90,2%	5	9,8%	51		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	276		
Monosit						7,954	**0,005**
<200	137	85,1%	24	14,9%	161		
>200	110	95,7%	5	4,3%	115		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	276		
Kan kültürü (+)						Fischer	**0,001**
Yok	223	92,1%	19	7,9%	242		
Var	24	70,6%	10	29,4%	34		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	276		
Hiperglisemi						1,229[a]	0,268
Yok	162	91,0%	16	9,0%	178		
Var	85	86,7%	13	13,3%	98		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	276		

Nötrofil sayısı, mukozit grade, hiperglisemi, galaktozmaman bakılması ve karaciğer fonksiyon testlerinde 3 kat ve üzeri yükselme ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

MASCC ölçeğine göre düşük riskli olanlarda mortalite görülme sıklığı **%6,3** iken, yüksek risklilerde **%23,2** olarak saptanmıştır. Benzer şekilde **CISNE ölçeğine göre** düşük

risklilerde **%1,7**, orta risklilerde **%5,2** ve yüksek risklilerde **%21,4**'tür. Ciddi komplikasyonu olanlarda da mortalite anlamlı olarak daha sık görülmektedir (Tablo 16).

Tablo 16. Ölçek puanları ve ciddi komplikasyon varlığıyla mortalite arasındaki ilişki

Mortalite (30 günde)

	Yok		**Var**				
	N	**%**	**N**	**%**	**Toplam**	**Ki-kare**	**P**
MASCC						**15,734**	**0,000**
Düşük risk	194	93,7%	13	**6,3%**	207		
Yüksek risk	53	76,8%	16	**23,2%**	69		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	276		
CİSNE						**21,080**	**0,000**
Düşük risk	57	98,3%	1	**1,7%**	58		
Orta risk	109	94,8%	6	**5,2%**	115		
Yüksek risk	81	78,6%	22	**21,4%**	103		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	276		
Ciddi komplikasyon						**23,624**	**0,000**
Yok	151	97,4%	4	**2,6%**	155		
Var	96	79,3%	25	**20,7%**	121		
Toplam	247	89,5%	29	10,5%	276		

Risk sınıflamasından bağımsız olarak mortalite ile MASCC ve CISNE puan ortalamaları karşılaştırılmıştır. Ölen hastaların **MASCC** puan ortalaması 20±1,9 iken diğerlerinin 22,5±2,9 olarak saptanmıştır (p<0,000). Benzer şekilde **CISNE** puan ortalaması ölen hastalarda 3,52±1,6, diğerlerinin ise 1,9±1,6 dır (p<0,000). **Prokalsitonin** düzeyi ölen hastalarda 15,2±22,6 diğerlerinde 5,2±12,6' dir ve aradaki ilişki anlamlıdır (p=0,0041). Ölen hataların **CRP** ortalaması 238,9±147,5 anlamlı olarak yaşayanlardan (157,3±119,3) yüksek olarak saptanmıştır (p=0,001).

Yaş ve MASCC ölçeğinin çoklu analizine göre yüksek risklilerde 30 günlük mortalite oranı 3,7 (1,6-8,6) kat daha fazla saptanmıştır (p<0,001). CISNE ölçeğine göre ise yüksek risklilerde mortalite sıklığı düşük risklilere göre 12,4 (1,6-97,2) kat daha fazladır (p<0,016).

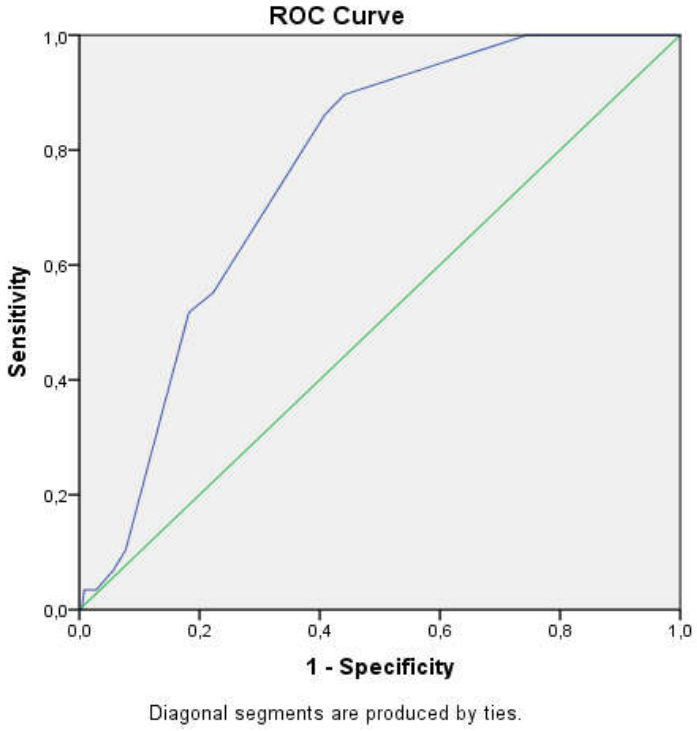
CRP, prokalsitonin, MASCC ve CISNE'nin ölüm oranını tahmin etmedeki gücü ROC analiziyle incelenmiştir.

Tablo 17. MASCC, CISNE, prokalsitonin ve CRP'nin duyarlılık ve seçicilikleri

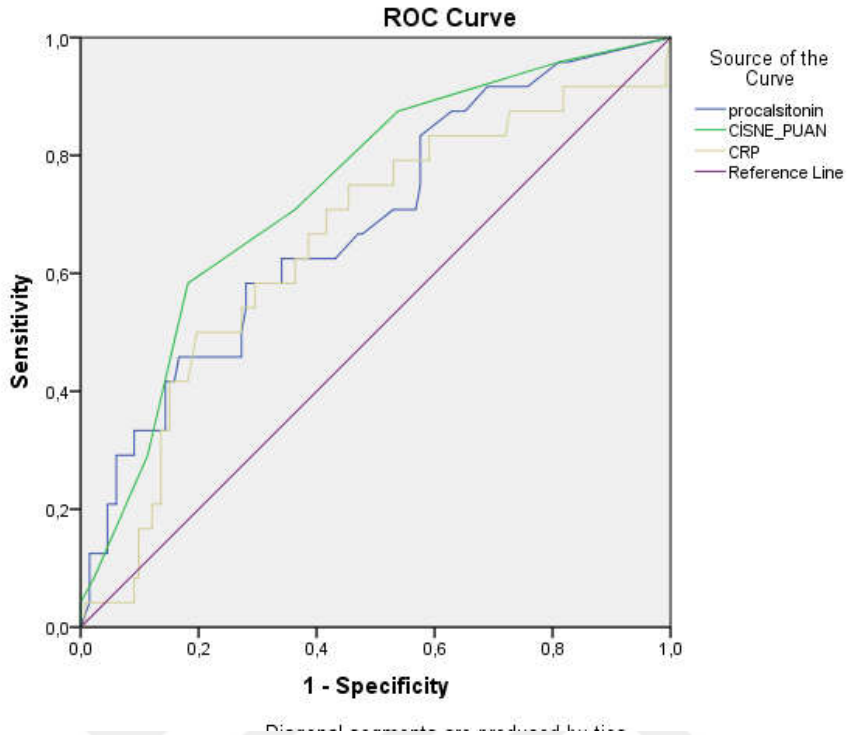
30 günlük mortalite	Kesme noktası	AUC (%95 GA)	P	Duyarlılık	Seçicilik
MASCC	20,10	0,761(0,690-0,833)	,000	%55	%77
CISNE	1,5	0,740(0,634-0,845)	,000	%88	%46,2
Prokalsitonin	0,50	0,684 (0,568-0,801)	,004	%67	%53
CRP	150,5	0,652(0,529-0,775)	,018	%75	%52,3

Eğri altında kalan alanlara bakıldığında (AUC), görüldüğü gibi mortaliteyi (30 günde) en iyi MASCC açıklamaktadır [0,761 (%95 GA 0.690-0.833)]. Bunu CISNE [0,740 (%95 GA 0.634-0.845)] ve sonrasında prokalsitonin izlemektedir [0,684 (%95 GA 0.568-0.801)]. CRP için AUC 0,652 (%95 GA 0.529-0.775) olarak hesaplanmıştır (Tablo 17, Şekil 3 ve 4).

Şekil 3. MASSC puanına göre olguların mortalite tahmini için ROC Eğrisi



Şekil 4. CISNE, prokalsitonin ve CRP değerlerine göre mortalite tahmini için ROC Eğrisi



Yoğun Bakımda Ünitesinde İzlem

Yoğun bakımda ünitesinde izlem ile yaş, cinsiyet, metastaz varlığı, aldığı KTnin risk derecesi, KOAH, KVH, ve fungal enfeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. YBÜ izlemi olanların **yatış süreleri ortalaması** 19,95 iken olmayanların 9,22 dir ve anlamlı olarak daha fazladır (p=0,000). YBÜ yatışı olanların **CRP** ortalamaları 276,71 ±97,5 iken, yatış yapılmayanların 156,7 ±122,6 Dır (p=0,000). **Prokalsitonin** ortalaması yatan hastalarda 20,5±27,5,yatış gerekmeyenlerde 4,9±11,4 dir (p=0,000).

Mukozit derecesinin ve **ECOG**'un ikinin üzerinde olması, intravenöz sıvı tedavisi gerektiren **dehidratasyonun olması**, **semptom şiddetinin orta olması**, **kan kültürü pozitifliği** ve **hiperglisemi varlığı** ile yoğun bakım izlem sıklığı arasında anlamlı ilişki vardır.

Nötrofil sayısı ile mortalite arasında bir ilişki saptanmamışken, yoğun bakım izlemle anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Nötropeni derinleştikçe yoğun bakımda izlem sıklığı artmaktadır (p<0,05) **Monositi** 200'ün altında olanlarda izlem sıklığı %12,4 iken üzerinde olanlarda %0,9 dur ve ilişki anlamlıdır. Bahsi geçen klinik ve laboratuvar risk etmenleri Tablo 18 ve 19 da yer almaktadır.

Tablo 18. Risk etmenleriyle YBÜ izlemi arasındaki ilişki

	YBÜ İZLEMİ						
	YOK		**VAR**			**Ki-kare**	**P**
Yaş	**N**	**%**	**N**	**%**		1,031	0,31
<65	162	93,6%	11	6,4%	173		
≥65	93	90,3%	10	9,7%	103		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		
Cinsiyet						,144	0,704
Kadın	108	93,1%	8	6,9%	116		
Erkek	147	91,9%	13	8,1%	160		
Metastaz	255	92,4%	21	7,6%	276	,115	0,735
Yok	82	93,2%	6	6,8%	88		
Var	173	92,0%	15	8,0%	188		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		
Aldığı KT risk						1,253	0,263
Düşük-orta risk	190	91,3%	18	8,7%	208		
Yüksek riskli	64	95,5%	3	4,5%	67		
Toplam	254	92,4%	21	7,6%	275		
KOAH						Fisher	0,247
Yok	231	93,1%	17	6,9%	248		
Var	24	85,7%	4	14,3%	28		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		
Mukozit derecesi						Fischer	**0,015**
<2	224	94,1%	14	5,9%	238		
≥2	31	81,6%	7	18,4%	38		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		
Dehidratasyon						7,329	**0,007**
Yok	139	96,5%	5	3,5%	144		
Var	116	87,9%	16	12,1%	132		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		
ECOG						12,544	**0,000**
<2	206	95,4%	10	4,6%	216		
≥2	49	81,7%	11	18,3%	60		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		
Semptom şiddeti						15,258	**0,000**
Hafif	190	96,0%	8	4,0%	198		
Orta	59	81,9%	13	18,1%	72		
Ağır	6	100,0%	0	0,0%	6		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		

Tablo 19. Laboratuvar sonuçlarıyla YBÜ izlem arasındaki ilişki

	YBÜ İZLEMİ						
	Yok		**Var**		**Toplam**	**Ki-kare**	**P**
	N	**%**	**N**	**%**			
Nötrofil						1,031	0,31
<100	47	87,0%	7	13,0%	54		
100-500	158	92,4%	13	7,6%	171		
500-1000	50	98,0%	1	2,0%	51		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		
Monosit						12,736	**0,000**
<200	141	87,6%	20	12,4%	161		
>200	114	99,1%	1	0,9%	115		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		
Kan kültürü pozitifliği						Fischer	**0,001**
Yok	229	94,6%	13	5,4%	242		
Var	26	76,5%	8	23,5%	34		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		
Hiperglisemi						6,917	**0,009**
Yok	170	95,5%	8	4,5%	178		
Var	85	86,7%	13	13,3%	98		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		

MASCC ölçeğine göre düşük riskli olanlarda yoğun bakımda izlem sıklığı **%3,9** iken, yüksek risklilerde **%18,8** olarak saptanmıştır (p<0,000). Benzer şekilde **CISNE ölçeğine göre** düşük risklilerde yoğun bakım izlemi hiç görülmezken, anlamlı olarak orta risklilerde **%2,6** ve yüksek risklilerde **%17,5**'tir (p<0,000). Ciddi komplikasyonu olanlarda da yoğun bakım izlemi anlamlı olarak daha sık görülmektedir (p<0,000)(Tablo 20).

MASCC puan ortalaması YBÜ'ne yatan hastalarda 20,1±2,7 iken diğer hastalarda 22,4±2,9 dur(p=0,000). CISNE puanı ise YBÜ'ne yatanlarda 3,9±1,2 iken yatmayanlarda 1,93±1,7dir (p=0,000).

Yaş ve MASCC çoklu analizi sonucunda yüksek risklilerin düşük risklilere göre **5,2** (1,9-14,1) **kat** daha fazla yoğun bakımda izlendiği tespit edilmiştir. CISNE ölçeğinde her bir birim artışta yoğun bakım izlem riskini **1,9** (1,4-2,5) **kat** arttırmıştır p<0,000).

Tablo 20. MASCC, CISNE ve ciddi komplikasyon varlığıyla YBÜ izlemi arasındaki ilişki

	YBÜ İZLEMİ						
	Yok		**Var**		**Toplam**	**Ki-kare**	**P**
MASCC	N	%	N	%		16,510	**0,000**
Düşük risk	199	96,1%	8	**3,9%**	207		
Yüksek risk	56	81,2%	13	**18,8%**	69		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		
CİSNE						23,131	**0,000**
Düşük risk	58	100,0%	0	**0,0%**	58		
Orta risk	112	97,4%	3	**2,6%**	115		
Yüksek risk	85	82,5%	18	**17,5%**	103		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		
Ciddi komplikasyon						29,116	**0,000**
Yok	155	100,0%	0	**0,0%**	155		
Var	100	82,6%	21	**17,4%**	121		
Toplam	255	92,4%	21	7,6%	276		

Tablo 21'de görüldüğü gibi yoğun bakım izlemini en iyi CISNE puanı belirlemekte bunu Prokalsitonin, CRP ve MASCC izlemektedir (Şekil 5 ve 6).

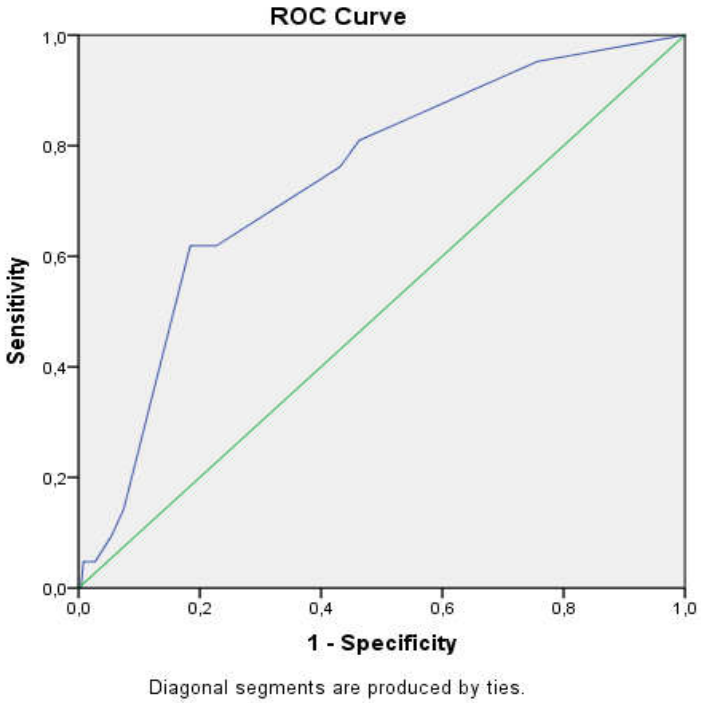
Hem Prokalsitonin hem de CRP düzeyleri 30 günlük mortalite ve yoğun bakım izlemi açısından anlamlı olarak kullanılabilecek ek ölçütlerdir.

Tablo 21. MASCC, CISNE, prokalsitonin ve CRP'nin duyarlılık ve seçicilikleri

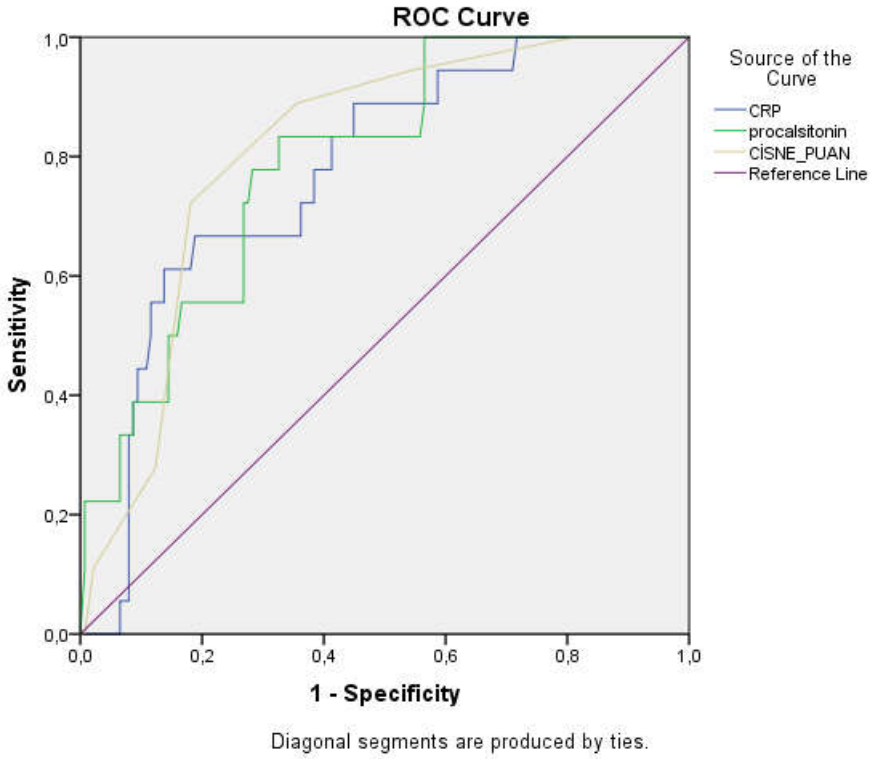
YBÜ izlemi	Kesme noktası	AUC (%95 GA)	P	Duyarlılık	Seçicilik
MASCC	20,50	0,736(0,630-0,842)	,000	%62	%77
CISNE	1,5	0,811 (0,724-0,899)	,000	%94	%45,7
Prokalsitonin	0,50	0,789 (0,692-0,886)	,000	%83	%53,6
CRP	150,5	0,772 (0,669-0,874)	,000	%89	%52,9

Yoğun bakım ünitesi izlemini tespit etmede MASCC skoru için duyarlılık %62, seçicilik %77 bulunurken, CISNE skoru için duyarlılık %94, seçicilik %45,7 bulunmuştur. Prokalsitonin için kesme değeri 0,5 alındığında duyarlılık %83 , CRP için kesme değeri 150 alındığında duyarlılık %89 ile yakın oranlarda bulunmuştur. Her iki akut faz reaktanı da benzer seçicilik oranına sahiptir.

Şekil 5. MASSC puanına göre olguların YBÜ izlemi tahmini için Roc Eğrisi



Şekil 6. CISNE, Prokalsitonin ve CRP değerlerine göre YBÜ izlemi tahmini için ROC



TARTIŞMA

Nötropenik ateş, Hematoloji, Tıbbi Onkoloji ve Acil Servis hasta pratiğinde karşımıza çıkan, hızlıca tanınması, tedavi ve takip planının yapılması gereken bir tablodur. Her hastada hastaneye yatış ve intravenöz tedavi gereksinimi olmadığı klinisyenlerce bilinmekle birlikte klinik olarak iyi görünümde olan bir hastanın hızlıca kötüleşebileceği gerçeği de unutulmamalıdır. Bu durum klinik belirtiler tam olarak ortaya çıkmadan hastaneye erken başvurma, ileri yaş, steroid kullanımı, sitopeninin doğrudan etkileri gibi nedenlerle komplike klinik bulguların baskılanmasından kaynaklanmaktadır. Söz konusu durum; klinisyenleri düşük riskli hastaların gereksiz hastaneye yatışı önleyerek hastayı dirençli hastane enfeksiyonlarından koruma ve gereksiz yüksek tedavi maliyetlerinden kaçınma ile hızlıca gelişebilecek olan ciddi komplikasyonların takibi ve tedavisi için hastayı yatırarak tedavi etme arasında bırakmaktadır. Pratikte klinisyenler vital bulguları stabil olmayan, intravenöz tedavi ve bakım ihtiyacı aşikar olan düşkün hastaları kolayca tanıyabilmektedir. Sorun; klinik olarak stabil görünen ve düşük ihtimalle dahi olsa ciddi komplikasyon gelişim riski taşıyan hastanın ayırt edilebilmesidir. Özellikle sistemik tedavisine ayaktan devam etmekte olan solid organ tümörlü hastaların görünürde stabil klinik ile başvurması daha olasıdır. Bu ihtiyaçtan dolayı klinisyenler geliştirilen risk skorlama sistemlerinden faydalanmaktadır. Çalışmamızda bu risk skorlama sistemlerinin öngördürücü güçlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İki yüz yetmiş altı (276) tane kemoterapi (KT) ilişkili NPA tanılı hastanın dahil edildiği çalışmamızda hastaların %37,3'ü 65 yaş ve üzeridir. Hasta grubunun %58'i erkektir. Çalışmanın sonlanım noktası olan 30. gün mortalite %10,5 , YBÜ izlemi ise %7,6 oranında görülmüştür. Kuderer ve arkadaşlarının 6 yıl süren ve toplam 55276 NPA atağını (%15 hastada birden fazla NPA) incelediği çalışmalarında tüm NPA ataklarının %8,3ü , toplam hasta popülasyonunun ise %11 i ölümle sonuçlanmıştır. Solid tümörlü hastalar tek başına değerlendirildiğinde ise bu oran %8 olarak bulunmuştur.[1] Weycker ve ark. yaptığı kemoterapi ilişkili NPA insidans çalışmasında mortalite oranı %8,1 olarak saptanmıştır.[45] Solid tümörlü NPA tanılı hastalarda yapılan bir başka çalışmada mortalite oranı %12,5 olarak bulunmuştur.[46] Literatür verileri mortalite açısından genellikle %8-12 arasında yoğunlaşmakla birlikte stabil klinikli, solid tümörlü hastaların çoğunluğu oluşturduğu

çalışmalarda daha düşük mortalite oranları bulunan çalışmalar mevcuttur.[31,47]

Çalışmamızda ortalama yatış süresi 10 gün, ortancası 7 gün olarak belirlenmiştir. Kuderer ve ark. çalışmasında hastaneye yatışlar için ortalama ve medyan yatış süresi sırasıyla 11.5 ve 6 gündür. Solid tümörlü hastalarda ise bu süre 8,1 gün (5 gün) olarak bulunmuştur.[1] Carmona-Bayonas ve ark. 2011 yılında görünürde stabil solid tümörlü hasta grubunda prognostik öngördürücüleri araştırdığı ve CISNE skorunun temellerini attıkları çalışmasında ise ortalama yatış süresi 7,4 gündür.[31]

Yaş ve cinsiyet ile sonlanım noktaları incelendiğinde 65 yaş ve üzeri hastalarda mortalite oranında %15,5 ile istatistiki olarak anlamlı artış olduğu görülmüştür ($p<0.05$). YBÜ izlemi açısından incelendiğinde ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Cinsiyetin ise mortalite ya da YBÜ izlemi açısından herhangibir anlamlı fark yaratmadığı görülmüştür. Literatür incelendiğinde bu konuda bir fikir birliği olmadığı görülmektedir. Ahn ve ark. 2011'de yayınlanan çalışmalarında ileri yaş ve erkek cinsiyet kötü prognostik faktör olarak yer almıştır.[47] Bir başka çalışmada ise yaş ve cinsiyetin ciddi komplikasyon, YBÜ izlemi ya da mortalite gibi kötü sonlanım ile anlamlı ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.[48]

Çalışmamızda en sık görülen kanser türü akciğer kanseri iken ikinci sırada ise meme kanseri yer almıştır. Literatürdeki NPA çalışmalarında genellikle meme kanseri ilk sırada yer alırken bu çalışmalar incelendiğinde hasta popülasyonunun çoğunun kadın hastalardan oluştuğu görülmüştür.[31,45,46,49]

Skorlama sistemlerinin içerdiği klinik-laboratuvar belirteçler, metastatik hastalık, yüksek riskli KT alma, aktif G-CSF kullanımı, KOAH-KVH varlığı ile mortalite/YBÜ izlemi arasındaki ilişki çalışmamızda değerlendirilmiştir. Buna göre metastaz varlığı, aldığı KT riski, KOAH, KVH ve fungal enfeksiyon varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. YBÜ izlemi açısından da benzer nihai sonuç elde edilmiştir Nötropeni derecesi, mukozit derecesi ve hiperlisemi ile mortalite açısından anlamlı ilişki saptanamazken YBÜ izlemi ile anlamlı ilişki görülmüştür. Çalışmaların bazılarında bu özelliklerin komplike sonuçlarla anlamlı ilişkili olabileceği yönünde sonuçlar mevcutken bazılarında ise ilişki saptanamamıştır. Lee ve ark. 104 hastada yaptıkları çalışmalarında acil servise başvuran NPA tanılı hastalardaki kötü sonucu öngördürücü faktörleri araştırmıştır. Buna göre bizim çalışmamızla uygun olarak nötropeni derecesi, hiperglisemi, G-CSF

kullanımı ile ilişki saptanamamıştır.[49] Başka bir çalışmada nötrofil düzeyinin 50 hücre /mikrolitrenin altında olması mortalite ile ilişkili bulunurken prognostik öngördürücü olarak bağımsız değişkenler arasında yer bulamamıştır. Yine bu çalışmada çalışmamızdakine benzer şekilde ECOG PS skoru, dehidratasyon ve bakteriyemi mortalite ile ilişkili bulunmuştur.[50]

Neticede literatür incelendiğinde görülmektedir ki klinik ve laboratuvar öngördürücü belirteçler açısından farklı pek çok sonuç bulunmaktadır. Ancak dikkatimizi çeken nokta özellikle laboratuvar belirteçler arasında CRP ve prokalsitoninin literatürde kötü prognozun bağımsız öngördürücüleri olarak kuvvetle vurgulanmalarıdır.

C-reaktif protein karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteinidir. Serum konsantrasyonu, enfeksiyonun başlamasından birkaç saat sonra artar. Düşük maliyetli, tekrarlanabilir ve geniş kullanılabilirliği sebebiyle günlük pratiğimizde sıklıkla başvurduğumuz bir biyobelirteçtir. Prokalsitonin ise 116 amino asitten oluşan bir hormondur ve kalsitonin hormonunun öncüsüdür. Çoğunlukla sistemik bakteriyel enfeksiyonlar sırasında artar ve genellikle konsantrasyonu bakteri yükü ile koreledir. Literatürde NPA hastalarında CRP ve prokalsitoninin bakteriyemi, ciddi komplikasyon, mortalite gibi sonlanımlarda prognostik belirteç olarak değerini araştıran oldukça fazla çalışma mevcuttur. Ahn ve ark. çalışmasında CRP konsantrasyonu olumlu sonuçlara göre olumsuz sonuçları olan hastalarda istatistiki olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (15.0±11.2'ye karşı 7.5±7.7 mg/dL, $P<0.001$). Bu çalışmada yüksek CRP (>9mg/dL) düzeyleri kötü prognozun bağımsız öngördürücüsü olarak tespit edilmiştir.[47] Günalp ve ark. çalışmasında CRP >50 mg/dL olduğunda olumsuz sonuçları öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür.[51] Başka bir çalışmada NPA sırasında yüksek CRP düzeyleri ciddi komplikasyon ve mortalite ile anlamlı ilişkide bulunmakla birlikte NPA sonrası ilk bir yıl içerisindeki kötü prognozla da bağlantılı olabileceği ortaya konmuştur.[52] Moon ve ark. 2009 yılında yaptıkları çalışmada CRP>10 mg/dL olduğunda komplikasyonlar için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.[53] Wilson ve ark. nötropenik sepsisle gelen hastalarda mortalitenin öngördürücülerini araştırmış ve 72 saat içerisinde artan CRP düzeylerinin bağımsız risk faktörü olduğunu belirlemiştir.[54] Erten ve arkadaşları şiddetli NPA kliniğini göstermede prokalsitoninin spesifik bir belirteç

olduğunu göstermişlerdir.[55] 2004 yılında yapılan bir çalışmada tedaviye yanıt vermeyen veya ölen hastalarda başlangıç prokalsitonin seviyeleri, olumlu sonuçları olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.[56]

Prokalsitoninin ve CRP enfeksiyon ve bakteriyemiyi göstermedeki güçleri literatür desteğiyle net bir şekilde ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde ölen hastaların CRP ortalaması (238,9±147,5) yaşayan hastaların CRP ortalamasından (157,3±119,3) yüksek saptanmış olup bu ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001). Prokalsitonin düzeyi ölen hastalarda 15,2±22,6 diğerlerinde 5,2±12,6' dir ve aradaki ilişki anlamlıdır (p=0,0041). Bunun dışında yüksek riskli hastayı ayırt etme gücü olarak bakıldığında mortalite açısından prokalsitonin için AUC (kesme noktası 0,5) 0,684 (%95 GA 0,568-0,801)] CRP için AUC (kesme noktası 150 mg/dL) 0,652 (%95 GA 0,529-0,775) olarak hesaplanmıştır. YBÜ izlemi açısından prokalsitonin için AUC 0,789 (%95 GA 0,692-0,886) , CRP için AUC 0,772 (%95 GA 0,669-0,874) bulunmuştur. Her iki belirteç de makul ayırt edici ve öngördürücü güce sahip olsalar da literatüre uyumlu olarak prokalsitonin bu anlamda daha ön plana çıkmaktadır.[57]

Acil servise başvuran NPA kliniğindeki hastanın risk düzeyini belirlemede MASCC skorunun yetersiz kalması sebebiyle CRP ve prokalsitonin gibi öngördürücü gücü yüksek biyobelirteçlerin MASCC skoru ile kombine edilmesi gündeme gelmiştir. Bununla ilgili yapılan birkaç çalışma mevcuttur. Combariza ve ark. 30.gün mortalitenin primer sonlanım noktası olduğu çalışmalarında MASCC tarafından yüksek riskli olarak tanımlanmanın ve yüksek CRP düzeylerinin (>15 mg/dL) kötü prognostik öngördürücüler olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada MASCC skoru düşük riskli ve CRP düzeyi 15 mg/dL nin altında olan hastalara kıyasla yüksek riskli özelliklere sahip hastalarda (MASCC<21 + CRP>15 mg/dL) mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır.[13] Ahn ve ark. 2013 yılındaki çalışmalarında prokalsitonin(≥1,5 ng/mL) ve MASCC (<21) risk indeksi septik şokun bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. İleri analizde prokalsitonin ile MASCC risk indeksinin kombine edilmesinin MASCC risk indeksinin performansını iyileştirdiği saptanmıştır.[14]

Bu sonuçlar göstermektedir ki; CRP ve prokalsitonin sadece bakteriyemiyi göstermede değil prognozu öngörmede ve dolayısıyla risk tabakalandırma sistemlerinde kullanılmaya uygun belirteçlerdir. Ancak bu parametreler için çalışmalarda farklı kesme değerleri kullanıldığı ve optimal kesme değerinin henüz bulunamadığı unutulmamalıdır. Bu açıdan daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın birincil odak noktası MASCC ve CISNE skorlama sistemlerinin öngördürücü güçlerinin değerlendirilmesidir. MASCC skoru düşük riskli hastaların belirlenmesi için dizayn edilirken, CISNE skoru klinik olarak stabil görünen ve klinisyenin gözünden kaçabilecek aslında yüksek oranda komplikasyon geliştirebilecek hastanın saptanması için geliştirilmiştir. Literatürde her iki skorlamanında birbirine üstün çıktığı pek çok çalışma mevcuttur. Klinisyenlerin bazıları hipotezlerini düşük riskli hastanın tespiti yönünde bazıları ise yüksek riskli hastanın tespiti yönünde kurmuşlardır. Çalışmamızda skorlama sistemleri 30. Gün mortalite/YBÜ için ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; mortalite için MASCC (<21) AUC 0,761 (%95 GA 0,690-0,833) ,% 55 duyarlılık, %77 seçiçilik ile işlev görmekteyken CISNE (>1) AUC 0,740 (%95 GA 0,634-0,845) ,%88 duyarlılık, %46,2 seçicilik ile işlev görmektedir. Mortalite açısından bakıldığında her iki skorun benzer güçte ayırt edici özelliklerinin olduğu ancak yüksek riskli hastanın tanımlanmasında CISNE skorunun daha duyarlı olduğu göze çarpmaktadır.

Yoğun bakım ünitesi izlemi açısından değerlendirildiğinde ise MASCC (<21) için AUC 0,736(%95 GA 0,630-0,842) , duyarlılık %62, seçicilik %72 saptanırken CISNE (>1) için AUC 0,811 (%95 GA 0,724-0,899), duyarlılık %94, seçicilik %45,7 olarak saptanmıştır. YBÜ izlem ihtiyacını öngörmede CISNE skoru belirgin şekilde daha güçlü iken yüksek riskli hastanın tespitinde de yüksek duyarlılık göstermektedir. Carmona-Bayonas ve ark. CISNE skorunun geçerliliğini gösterdikleri FINITE çalışmasında yüksek riskli NPA hastalarını göstermede CISNE skorunun %98 duyarlılık , %28 seçicilik MASCC skorunun ise %35 duyarlılık, %87 seçicilik ile çalıştığını tespit etmiştir. Bu çalışmada MASCC için AUC 0.721 (%95 GA, 0.669 ila 0.768) ve CISNE için 0.868 (%95 CI, 0,827 ila 0,903) bulunmuştur.[10] 230 hastanın değerlendirildiği bir retrospektif kohort çalışmasında yüksek riskli hastanın belirlenmesinde CISNE skorunun %98,3 duyarlılık, % 30,4 seçicilik gösterdiği, MASCC skorunun ise bu anlamda daha az duyarlı (%83) olduğu

gösterilmiştir.[11] Başka bir çalışmada MASCC skorunun düşük-yüksek riskli hastaların tespitinde CISNE skorundan daha büyük bir ayrım gücü olduğu bulunmuştur (AUC 0.772, %95 CI 0.726-0.819'a karşı 0.681, %95 CI 0.626-0.737, p = 0.0024). CISNE skoru düşük riskli hastaların belirlenmesinde %96,6 ile daha seçici, MASCC skoru ise daha duyarlı idi.[12] Koppaka ve ark. klinik olarak stabil 200 NPA tanılı hastayı dahil ettikleri çalışmalarında MASCC komplikasyonları öngörmede %41,9 duyarlı, %85 seçici iken CISNE %80,2 duyarlı, %72 seçici idi. Çalışmanın neticesinde CISNE, MASCC'a kıyasla daha büyük ayırt edici özelliğe sahipti (AUC 0,846 ya 0,686).[58] Moon ve ark. KT ilişkili, klinik stabil NPA hastalarını inceledikleri çalışmalarında MASCC ve CISNE için AUC sırasıyla 0.66 (%95 GA; 0.60-0.71) ve 0.64 (%95 GA; 0.59-0.70) idi ve bu çalışmada düşük riskli hastayı belirlemede CISNE daha spesifik bulunurken (%91'e karşı %17) MASCC daha duyarlı bulunmuştur(%22'ye karşı %95).[59]

Çalışmamızın nihai sonuçları yukarıda bahsedilen 5 çalışma ile benzerdir. 2020 yılında yayınlanan meta-analizde de gösterildiği üzere skorlama sistemlerinin ayırt edici güçleri birbirine üstünlük yaratmayacak şekilde kuvvetlidir.[60] Her iki skorlama sisteminin de acil serviste klinisyenlere destek olacağı konusunda şüphe yoktur. Ancak bu çalışmaların hepsi (prospektif olanlar dahil olmak üzere) hastaneye yatırılan hasta üzerine kurulmuştur. Düşük riskli hastaların evlerindeki tedavi ve bakımları için daha yüksek bilinç ve gelişmiş sağlık hizmeti gerekmektedir. Klinisyenler için düşük riskli sayılabilecek ancak komplikasyon gelişimi açısından gerçekte yüksek riskli olan hastanın ayrımının daha önemli olduğu görüşünü destekliyoruz. Bu anlamda duyarlılığı yüksek olan CISNE skorlama sistemi ön planda yer almalı ve klinik uygulamada yaygınlaşmalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sistemik tedavi almakta olan kanser hastalarında NPA önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Her hastada hastane yatışı ve intravenöz tedavi gereksinimi yoktur. Bu yüzden risk skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Klinisyenler için düşük tedavi maliyetlerinden ziyade hastada gelişebilecek komplikasyonları öngörebilmek ve önleyebilmek birincil hedef olduğundan yüksek riskli hastanın ayırt edilmesi çok daha önemlidir. Bu sebeple daha duyarlı olan CISNE skorunun daha yaygın kullanılması uygun olacaktır. Ayrıca CRP ve prokalsitonin gibi ayırt edici gücü ve duyarlılığı yüksek biyobelirteçler kullanarak skorlama sistemlerinin performansının arttırılması gündemde tutulmalıdır. Bu açıdan daha fazla randomize klinik çalışmalar yapılıp bu görüşlerin desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer 2006;106:2258–66

2- Schilling MB, Parks C, Deeter RG. Costs and outcomes associated with hospitalized cancer patients with neutropenic complications: a retrospective study. Exp Ther Med 2011;2:859–66

3-Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. J Natl Compr Canc Netw 008;6:109–18

4-Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. Eur J Cancer 2000;36(Suppl 1):S11–4

5-Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al (2002) 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34(6):730–51

6-Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, et al (2001) Infections in the Neutropenic Patient - New Views of an Old Problem. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 43TH., 2001, Orlando. Education Program Book: Hematology (Am Soc Hematol Educ Program):113–9

7-Teuffel O., Ethier MC, Alibhai SMH, Beyene J. ,Sung L. Febril nötropenili kanser hastalarının ayakta tedavi yönetimi: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2011; 22 : 2358-65

8-Klastersky J., Paesmans M. , Rubenstein E.B. ,Boyer M. ,Elting L., Feld R. et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000; 18: 3038-51

9-Taplitz R.A. ,Kennedy E.B., Bow E.J., Crews J., Gleason C., Hawley D.K. 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. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 1443-53

10-Carmona-Bayonas A., Jiménez-Fonseca P.,Virizuela Echaburu J., Antonio M., Font C. ,Biosca M. et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 465-71

11-Coyne CJ, Le V, Brennan JJ, Castillo EM, Shatsky RA, Ferran K, Brodine S, Vilke GM. Application of the MASCC and CISNE Risk-Stratification Scores to Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Patients in the Emergency Department. Ann Emerg Med. 2017 Jun;69(6):755-64

12-Ahn S, Rice TW, Yeung SJ, Cooksley T. Comparison of the MASCC and CISNE scores for identifying low-risk neutropenic fever patients: analysis of data from three emergency departments of cancer centers in three continents. Support Care Cancer. 2018 May;26(5):1465-70

13-Combariza JF, Lombana M, Pino LE, Arango M. C-reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms. Support Care Cancer. 2015 Apr;23(4):1009-13

14-Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. Support Care Cancer. 2013 Aug;21(8):2303-8

15- Taplitz Randy A., Kennedy Erin B., Bow Eric J., Crews Jennie, Gleason Charise, Hawley Douglas K., Langston Amelia A., Nastoupil Loretta J., Rajotte Michelle, Rolston Kenneth V., Strasfeld Lynne, Flowers Christopher R. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(30):3043–54

16-Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-e93.

17. Van der Velden WJ, Blijlevens NM, Feuth T, et al. Febrile mucositis in haematopoietic sickle cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2009;43(1): 55–60.

18. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. Cancer 2004;100(2): 228–37.

19. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. Hematol Oncol Clin North Am. 2017 Dec;31(6):981-993. doi: 10.1016/j.hoc.2017.08.004. PMID: 29078933.

20- Plenderleith IH. Treating the treatment: toxicity of cancer chemotherapy. Can Fam Physician 1990;36:1827-30

21- Ma RM, Chen CZ, Zhang W, You J, Huang DP, Guo GL. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia at the first cycle in invasive breast cancer. Medicine (Baltim). 2016;95(13):e3240.

22- Han Y, Yu Z, Wen S, Zhang B, Cao X, Wang X. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2012;131(2):483–90.

23- Jang SH, Kim SY, Kim JH, Park S, Hwang YI, Kim DG, et al. Timing of chemotherapy-induced neutropenia is a prognostic factor in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis in gemcitabine-plus-platinum-treated patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2013;139(3):409–17.

24- Pond GR, Berry WR, Galsky MD, Wood BA, Leopold LH, Sonpavde G. Neutropenia as a potential pharmacodynamic marker for docetaxel-based chemotherapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol. 2012;30(5_suppl):51.

25- National Cancer Institute. Common toxicity criteria, version 2.0. Available from URL: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4□30□992.pdf [access date January 3, 2003]

26- Gregory AD, Houghton AM. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. Cancer Res 2011;71:2411-6

27-Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Jun;90(3):190-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.12.006. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24434034

28-Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. Arch Intern Med 1998;148:2561-8

29-Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992;10:316-22

30- Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. Support Care Cancer. 2004 Aug;12(8):555-60. doi: 10.1007/s00520-004-0614-5. Epub 2004 Jun 9. PMID: 15197637

31-Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, Gonzálvez ML, Vicente V, Ayala de la Peña F. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. Br J Cancer. 2011 Aug 23;105(5):612-7. doi: 10.1038/bjc.2011.284. Epub 2011 Aug 2. PMID: 21811253; PMCID: PMC3188929

32-Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J., ESMO Guidelines Committee. Ateşli nötropeni yönetimi: ESMO Klinik Uygulama Yönergeleri. Ann Oncol. 2016 Eylül; 27 (ek 5): v111-v118

33-National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. v. 2.2017. [Accessed September 28, 2017]. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

34-Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Performance of the clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE) in different types of infections and tumors. Clin Transl Oncol. 2016;19(3):1–10

35-Carmona-Bayonas A, Fonseca PJ, Font C, Martínez-García J, Torrella F, Urrego E, et al. Bacteremia in adult cancer patients with apparently stable febrile neutropenia: data from a cohort of 692 consecutive episodes from a single institution. J Community Support Oncol. 2014;12(9):312–20

36-Viscoli C. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). Eur J Cancer. 2002;38:82–7

37-Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Marco E, Letang E, López-Suñé F. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Antares; 2017

38-Carmona-Bayonas, A., Jimenez-Fonseca, P., de Castro, E.M. et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). Clin Transl Oncol 21, 75–86 (2019). https://doi.org/10.1007/s12094-018-1983-4

39-Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2005;23:4198–214

40- Groopman JE, Molina JM, Scadden DT. Hematopoietic growth factors. Biology and clinical applications. N Engl J Med. 1989;321:1449–59. doi:10.1056/NEJM198911233212106

41- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006;24:3187–3205. doi: 10.1200/JCO.2006.06.4451

42- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman GH, Pettengell R, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C, European Organisation for Research and Treatment of Cancer 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. 2011;47:8–32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013

43-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors, version 1.2017. National Cancer Comprehensive Network website. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf. Published April 28, 2017. Accessed August 2, 2017

44- Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leighl NB, Perkins CL, Somlo G, Wade JL, Wozniak AJ, Armitage JO; American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2015 Oct 1;33(28):3199-212. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26169616

45- Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, Lyman GH. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. J Oncol Pharm Pract. 2014 Jun;20(3):190-8. doi: 10.1177/1078155213492450. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23824496

46- Schelenz S, Giles D, Abdallah S. Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre. Ann Oncol. 2012 Jul;23(7):1889-93. doi: 10.1093/annonc/mdr520. Epub 2011 Nov 2. PMID: 22048152

47- Ahn S, Lee YS, Chun YH, Kwon IH, Kim W, Lim KS, Kim TW, Lee KH. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. Support Care Cancer. 2011 Aug;19(8):1151-8. doi: 10.1007/s00520-010-0928-4. Epub 2010 Jun 16. PMID: 20552376.

48- Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia in emergency department. Hematol Oncol. 2013 Dec;31(4):189-96. doi: 10.1002/hon.2040. Epub 2013 Jan 9. PMID: 23303687

49- Lee SJ, Kim JH, Han SB, Paik JH, Durey A. Prognostic Factors Predicting Poor Outcome in Cancer Patients with Febrile Neutropenia in the Emergency Department: Usefulness of qSOFA. J Oncol. 2018;2018:2183179. Published 2018 Oct 11. doi:10.1155/2018/2183179

50-Parodi RL, Lagrutta M, Tortolo M, et al. A multicenter prospective study of 515 febrile neutropenia episodes in Argentina during a 5-year period. PLoS One. 2019;14(10):e0224299. Published 2019 Oct 31. doi:10.1371/journal.pone.0224299

51-Günalp M, Koyunoğlu M, Gürler S, et al. Independent factors for prediction of poor outcomes in patients with febrile neutropenia. Med Sci Monit. 2014;20:1826-1832. Published 2014 Oct 5. doi:10.12659/MSM.892269

52-Aagaard T, Reekie J, Jørgensen M, et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. Cancer Med. 2020;9(9):3033-3042. doi:10.1002/cam4.2955

53-Moon JM, Chun BJ. Predicting the complicated neutropenic fever in the emergency department. Emerg Med J. 2009;26(11):802-806. doi:10.1136/emj.2008.064865

54-Wilson T, Cooksley T, Churchill S, Radford J, Dark P. Retrospective analysis of cancer patients admitted to a tertiary centre with suspected neutropenic sepsis: Are C-reactive protein and neutrophil count useful prognostic biomarkers?. J Intensive Care Soc. 2018;19(2):132-7

55-Erten N, Genc S, Besisik SK, Saka B, Karan MA, Tascioglu C. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. J Chin Med Assoc. 2004 May;67(5):217-21. PMID: 15357107

56-Jimeno A, García-Velasco A, del Val O. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. Cancer. 2004;100:2462–2469

57-Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. BMC Infect Dis. 2007 Nov 22;7:137. doi: 10.1186/1471-2334-7-137. PMID: 18034890; PMCID: PMC2217552

58- Koppaka, D., et al. "Assessment and comparison of CISNE model versus MASCC model in clinically stable febrile neutropenia patients." Annals of Oncology 29 (2018): ix129

59- Moon, Hae, Young Ju Choi, and Sung Hoon Sim. "Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) model in febrile neutropenia patients visiting the emergency department. Can it guide emergency physicians to a reasonable decision on outpatient vs. inpatient treatment?." PloS one 13.12 (2018): e0210019

60- Zheng B, Toarta C, Cheng W, Taljaard M, Reaume N, Perry JJ. Accuracy of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2020 May;149:102922. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102922. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32244162

EKLER

EK-1 : DOKUZ EYLÜL GİRİŞİMSEL OLMAYAN ETİK KURUL ONAYI

(Karar No:2021/11-36 Tarih:05.04.2021)

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Tuğba Yavuzşen

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**etikkurul@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	5948-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Nötropenik Ateş ile Başvuran Solid Tümörlü Hastalarda MASCC ve CISNE Skorlarının Değerlendirilmesi**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Tuğba Yavuzşen Tıbbi Onkoloji B.D.	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ☒

	Belge Adı	**Tarihi**	**Versiyon Numarası**	**Dili**
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2021/11-36**	**Tarih:05.04.2021**
	Prof.Dr. Tuğba Yavuzşen'in sorumlusu olduğu **"Nötropenik Ateş ile Başvuran Solid Tümörlü Hastalarda MASCC ve CISNE Skorlarının Değerlendirilmesi"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL (Başkan Yardımcısı)	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	