

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI



ACİL SERVİSE BAŞVURAN FEBRİL NÖTROPENİK
HASTALARDA PROKALSİTONİN/ALBUMİN VE
CRP/ALBUMİN DEĞERLERİNİN PROGNOZ AÇISINDAN
ÖNEMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Ali ÇİMEN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mustafa Kürşat AYRANCI

KONYA 2025

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN FEBRİL NÖTROPENİK
HASTALARDA PROKALSİTONİN/ALBUMİN VE
CRP/ALBUMİN DEĞERLERİNİN PROGNOZ AÇISINDAN
ÖNEMİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Ali ÇİMEN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mustafa Kürşat AYRANCI

KONYA 2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde ve tez yazma sürecimde engin bilgisi, katkıları ve önerileriyle her zaman bana destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa Kürşat Ayrancı'ya,

Acil serviste ve Acil Yoğun Bakım Ünitesinde hasta tedavisi ve bakımı konusunda ve klinik yönetme becerisi edinme açısından bana her zaman gerekli eğitimi ve desteği veren saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Sedat Koçak'a, Prof. Dr. A. Sadık Girişgin'e, Prof. Dr. Zerrin Defne Dünder'a, Doç. Dr. Kadir Küçükceran'a, Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Raşit Özer'e

Asistanlık sürecimde ve tezimin uygulama aşamalarında verdikleri sonsuz desteklerden dolayı eş kıdemlilerime,

Hayatıma girdiği ilk günden beri sevgisi ve desteği ile hayatımı aydınlatan ve hayatıma anlam kazandıran biricik eşim Esmâ Delice Çimen'e,

Ve son olarak asistanlığımın son sürecinde hayatımıza katılıp bize büyük mutluluk yaşatan biricik oğlum Bilge Kaan'ıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Ali ÇİMEN

KONYA-2024

ÖZET

Acil Servise Başvuran Febril Nötropenik Hastalarda Prokalsitonin/Albumin Ve Crp/Albumin Değerlerinin Prognoz Açısından Önemi

Giriş

Etkili sitotoksik kemoterapi rejimlerinin geliştirilmesi son yıllarda önemli bir araştırma alanı olmuştur. Ancak, bu tür tedaviler genellikle kemik iliğinde derin bir baskılanma ve ardından febril nötropeni (FEN) ile sonuçlanmaktadır. FEN'li hastalar hastaneye yatırılmadan önce sıklıkla acil servislerde değerlendirilmekte ve yönetilmektedir. FEN'in prognozu erken tanı ve tedaviye bağlıdır. FEN hastaları komplikasyonlar ve mortalite açısından heterojen bir grup olduğu için, yüksek riskli hastalar acil serviste hızlı bir şekilde belirlenmelidir. FEN hastalarında prokalsitonin, C-reaktif protein ve albümin düzeylerinin önemi bilinmektedir. Bununla birlikte, görece daha yeni belirteçler olan prokalsitonin/albumin (PAR) ve C-reaktif protein/albumin (CAR) düzeylerinin prognostik önemi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, acil servise başvuran FEN hastalarında PAR ve CAR seviyeleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya acil servise başvuran 344 yetişkin FEN hastası retrospektif olarak dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, primer maligniteleri, başvuru anındaki ve 24. saatteki PAR ve CAR seviyeleri kaydedildi. Acil servis sonlanımı, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ünitesine kabul edilme ve hastane içi ölüm oranları gibi prognoz özellikleri değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması $62,2 \pm 12,8$ yıl (18-86 yıl) idi. Erkek/kadın oranı 1.4/1 idi. En sık görülen primer maligniteler hematolojik (%40,4), gastrointestinal (%19,5) ve akciğer (%18,6) maligniteleri idi. Acil serviste hastaların %80,5'i servislere, %15,1'i YBÜ'ye kabul edildi, %3,5'i taburcu edilirken, 1 hasta kendi isteğiyle taburcu edilmişti, sadece 2 hasta acil serviste kaybedildi. Hastane sonlanımına göre %20,1'i kaybedilirken, %78,5'i taburcu edilmişti, %1,5'i ise kendi isteğiyle taburcu edilmişti. Hastaların %22,4'ü yoğun bakım ünitesine kabul edilmiştir. Hastanede kalış süresi median 8 gündü (1-62 gün). Mortal seyreden hastaların başvuru CAR ($p<0.001$) ve PAR ($p<0.001$) ve 24. saat CAR ($p<0.001$) ve PAR ($p<0.001$) düzeyleri sağ kalanlardan daha yüksekti. ROC analizleri, hastane içi mortalitede başvuru CAR düzeyinin (AUC=0,771) %69,5 sensitivite ve %74,7 spesifiteye sahip olduğunu, 24. saat CAR düzeyinin (AUC=0,785) ise %74,6 sensitivite ve %67,7 spesifiteye sahip olduğunu gösterdi. Benzer şekilde, başvuru PAR düzeyi (AUC=0,829) hastane içi mortalitede %81,1 sensitivite ve %75 spesifiteye sahipken, 24. saat PAR düzeyi (AUC=0,840) %87,3 sensitivite ve %71,6 spesifiteye sahipti. Başvuru ve 24. saat PAR (sırasıyla AUC=0,823, %83,1 sensitivite, %73 spesifite, AUC=0,858, %87,8 sensitivite, %73,2 spesifite) ve CAR düzeylerinin (sırasıyla AUC=0,747, %66,2

sensitivite, %71,9 spesifite, AUC=0,756, %71,6 sensitivite, %67,6 spesifite) YBÜ'ye kabul için iyi belirleyici olduğu görüldü.

Sonuç

Acil servise başvuran FEN hastalarında hem başvuru sırasında hem de 24. saatte değerlendirilen PAR ve CAR düzeyleri, hastane içi mortalite ve YBÜ'ye kabul için önemli bir prognostik potansiyele sahiptir.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, Prokalsitonin/albumin oranı, C-reaktif protein/albumin oranı, Prognoz

ABSTRACT

The Importance of Procalcitonin/Albumin and Crp/Albumin Values in terms of Prognosis in Febrile Neutropenic Patients Presenting to the Emergency Department

Introduction

The development of effective cytotoxic chemotherapy regimens has been a major area of research in recent decades. However, such treatment often results in profound bone marrow suppression and subsequent febrile neutropenia (FEN). Patients suffering from FEN are frequently evaluated and managed in emergency departments before being admitted to hospital. The prognosis of FEN depends on early diagnosis and treatment. As FEN patients exhibit a high degree of heterogeneity with regard to complications and mortality, it is imperative that rapid identification of high-risk patients is undertaken in the emergency department. The importance of procalcitonin, C-reactive protein and albumin levels in patients with FEN is known. Nonetheless, the prognostic significance of the relatively newer markers procalcitonin/albumin (PAR) and C-reactive protein/albumin (CAR) levels remains to be fully elucidated. The objective of the present study was to evaluate the relationship between PAR and CAR ratios and the prognosis of patients with FEN who presented to the emergency department.

Material and methods

The present study comprised 344 adult FEN patients who were admitted to the emergency department, retrospectively. The demographic characteristics, primary malignancies, PAR and CAR levels at admission and 24th hour were recorded. A range of prognosis indicators were analysed, including emergency department outcomes, lengths of hospital stays, intensive care unit admission rates, and rates of in-hospital mortality.

Results

The mean age of the patients was 62.2 ± 12.8 years (18-86 years). The male/female ratio was 1.4/1. The most common primary malignancies were haematological (40.4%), gastrointestinal (19.5%) and lung (18.6%). In the emergency department, 80.5% of the patients were transferred to inpatient services, 15.1% were transferred to ICU, 3.5% were discharged, 1 patient was discharged voluntarily and only 2 patients died in the emergency department. The hospital outcome data revealed that 78.5% of patients were discharged, 20.1% of patients died, and 1.5% of patients were discharged voluntarily. 22.4% of the patients were admitted to the ICU. The median length of hospital stay was 8 days (1-62 days). The admission CAR ($p < 0.001$) and PAR ($p < 0.001$) and 24th hour CAR ($p < 0.001$) and PAR ($p < 0.001$) levels of the lost patients were higher than those of the survivors. ROC analyses revealed that the admission CAR level (AUC=0.771) had 69.5% sensitivity and 74.7% specificity, whereas the 24th hour CAR level (AUC=0.785) had 74.6% sensitivity and 67.7% specificity in in-hospital mortality. Similarly, admission PAR level (AUC=0.829) had 81.1% sensitivity and 75% specificity, whereas the

24th hour PAR level (AUC=0.840) had 87.3% sensitivity and 71.6% specificity in in-hospital mortality. Admission and 24th hour PAR (AUC=0.823, 83.1% sensitivity, 73% specificity, AUC=0.858, 87.8% sensitivity, 73.2% specificity, respectively) and CAR levels (AUC=0.747, 66.2% sensitivity, 71.9% specificity, AUC=0.756, 71.6% sensitivity, 67.6% specificity, respectively) had good predictive value for ICU admission.

Conclusion

The PAR and CAR levels evaluated both on admission and at 24 hours have an important prognostic potential for in-hospital mortality and ICU admission in FEN patients admitted to the emergency department

Key words: Febrile neutropenia, Procalcitonin/albumin ratio, C-reactive protein/albumin ratio, Prognosis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar VE ŞEKİLLER	IX
KISALTMALAR	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Febril nütropeni	3
2.1.1. Tanım ve sınıflama.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	5
2.1.4. Patofizyoloji	7
2.1.5. Klinik değerlendirme	8
2.1.5.1. Öykü.....	8
2.1.5.2. Risk değerlendirmesi.....	10
2.1.5.3. Fizik muayene	15
2.1.5.4. Laboratuvar inceleme.....	17
2.1.5.5. Mikrobiyolojik testler ve diğer yöntemler	17
2.1.5.6. Görüntüleme.....	19
2.1.6. Tedavi.....	20
2.2. İnflamasyon belirteçleri	23
2.2.1. Albumin	23
2.2.2. C-reaktif protein (CRP).....	24

2.2.3. Prokalsitonin (PRC)	24
2.2.4. Prokalsitonin/albumin oranı (PAR).....	25
2.2.5. CRP/albumin oranı (CAR).....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1. Etik kurul izni.....	27
3.2. Hastaların toplanması.....	27
3.3. Çalışma protokolü	29
3.4. İstatistiksel analiz	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Tanımlayıcı özellikler	31
4.2. Gruplar arası analizler	35
4.3. Grup içi analizler	39
4.4. ROC analizleri.....	41
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	61
7. KAYNAKLAR	62

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Febril n6tropeni rehberlerinin ateş ve n6tropeni tanımları	3
Tablo 2. Febril n6tropeni hastalarının değerlendirilmesi.....	9
Tablo 3. Kemoterapi kaynaklı febril n6tropenide y6ksek risk g6stergeleri.....	10
Tablo 4. MASCC skorlama sistemi	12
Tablo 5. ECOG performans durumu.....	13
Tablo 6. CISNE skorlama sistemi.....	14
Tablo 7. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı tarafından geliştirilen NSSC kriterleri.....	15
Tablo 8. Febril n6tropeni hastalarının semptom ve bulgularına g6re tanısıl y6ntemler	17
Tablo 9. Febril n6tropeni hastalarında ampirik antibiyotik tercihleri	22
Tablo 10. Hastaların tanımlayıcı 6zellikleri.....	31
Tablo 11. Hastaların malignitelerinin dağılımı	32
Tablo 12. Tedavi 6zelliklerinin dağılımı.....	32
Tablo 13. Hastaların acil servis başvurusu sırasındaki laboratuvar sonuçları	33
Tablo 14. Hastaların acil servis başvurusu ve 24. saatteki CRP, PRC, Albumin, CAR ve PAR seviyeleri.....	33
Tablo 15. Hastaların prognostik 6zellikleri, acil ve hastane sonlanımları	35
Tablo 16. Hastane sonlanımına g6re tanımlayıcı 6zelliklerin analizi	36
Tablo 17. Hastane sonlanımına g6re malignitelerinin analizi.....	37
Tablo 18. Hastane sonlanımına g6re tedavilerin karşılaştırılması	37
Tablo 19. Hastane sonlanımına g6re laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	38
Tablo 20. Hastane sonlanımına g6re CAR ve PAR seviyelerinin karşılaştırılması... ..	38
Tablo 21. Hastane sonlanımına g6re prognostik 6zelliklerin karşılaştırılması.....	39
Tablo 22. CAR ve PAR seviyelerinin 24. saatteki değişimi	41

Tablo 23. Hastane içi mortalitede başvuru CAR, PAR ve diğer belirteçlerin belirleyiciliği	41
Tablo 24. Hastane içi mortalitede başvuru CAR, PAR ve diğer belirteçlerin tanısal performansı	42
Tablo 25. Hastane içi mortalitede 24.saatteki CAR, PAR ve diğer belirteçlerin belirleyiciliği	43
Tablo 26. Hastane içi mortalitede 24.saatteki CAR, PAR ve diğer belirteçlerin tanısal performansı	44
Tablo 27. YBÜ kabulünde başvuru CAR, PAR ve diğer belirteçlerin belirleyiciliği	44
Tablo 28. YBÜ kabulünde başvuru CAR, PAR ve diğer belirteçlerin tanısal performansı	45
Tablo 29. YBÜ kabulünde 24.saat CAR, PAR ve diğer belirteçlerin belirleyiciliği .	46
Tablo 30. YBÜ kabulünde 24.saatteki CAR, PAR ve diğer belirteçlerin tanısal performansı	47
Tablo 31. PAR ve CAR oranlarının prognoz tahmininde kullanıldığı çalışmaların özeti	57
Şekil 1. Hastaların çalışmaya dahil edilmesi.....	28
Şekil 2. Hastaların acil servis sonlanımları	34
Şekil 3. Hastaların hastane sonlanımları	34
Şekil 4. Başvuru ve 24.saatler arasında CAR ve PAR seviyelerinin değişimi	40
Şekil 5. Hastane içi mortalite için başvuru CAR ve PAR değerlerinin ROC eğrisi ..	42
Şekil 6. Hastane içi mortalite için 24.saat CAR ve PAR değerlerinin ROC eğrisi....	43
Şekil 7. YBÜ kabulü için başvuru CAR ve PAR değerlerinin ROC eğrisi	45
Şekil 8. YBÜ kabulü için 24.saat CAR ve PAR değerlerinin ROC eğrisi.....	46

KISALTMALAR

AUC	:	Eğri altında kalan alan
BT	:	Bilgisayar tomografi
CAR	:	CRP/albumin oranı
CISNE	:	Stabil Febril Nötropenin Klinik İndeksi
CRP	:	C reaktif protein
DKB	:	Diastolik kan basıncı
DM	:	Diabetes mellitus
ECIL	:	Lösemi Enfeksiyonları Avrupa Bildirisi
ECOG	:	Ortak Doğu Onkoloji Grubu
ESMO	:	Avrupa Tıbbi Onkoloji Topluluğu
FEN	:	Febril nötropeni
GA	:	Güven aralığı
GCSF	:	Granülosit stimüle edici faktör
HSV	:	Herpes virüs
HT	:	Hipertansiyon
IDSA	:	Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu
IL	:	İnterlökin
KAH	:	Koroner arter hastalığı
KBY	:	Kronik böbrek yetmezliği
KOAH	:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT	:	Kemoterapi

MASCC	:	“Kanserde Destekleyici Bakım için Çok Uluslu Dernek”
skoru		
MR	:	Manyetik rezonans
NCCN	:	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
PAR	:	Prokalsitonin/albumin oranı
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PRC	:	Prokalsitonin
RCC	:	Renal hücreli karsinom
ROC	:	Alıcı operatör karakteristikleri
RT	:	Radyoterapi
SARS-CoV2	:	Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2
SKB	:	Sistolik kan basıncı
SpO2	:	Oksijen satürasyonu
SSS	:	Santral sinir sistemi
WBC	:	Beyaz küre sayısı
YBÜ	:	Yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ

Maligniteler neden olduğu bulgular, hastalık progresyonu ve tedaviye karşı izlenen yan etkiler nedeniyle önemli bir hastalık yükü oluşturmaktadır. Her yıl 4 milyonun üzerinde acil servis başvurusuna neden olmaktadır. Etkin sitotoksik tedavilerin geliştirilmesiyle birlikte kanser hastalarının sağ kalımında önemli bir gelişme izlenmiştir. Ancak prognoz üzerindeki olumlu etkilerine rağmen, kemoterapotiklerin kemik iliği supresyonuna bağlı olarak nötropeni gelişmekte ve bu durum hastaları ciddi enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir. Kanser hastalarında nötrofil sayısının azlığıyla birlikte gelişen enfeksiyonlarla karakterize febril nötropeni (FEN) tablosu hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. FEN malignitelerin neden olduğu en yaygın onkolojik acil durumdur. Hematolojik malignitelerin yaklaşık %80'inde, solid tümörlerin ise yaklaşık %50'sinde kemoterapi sırasında FEN izlenmektedir. Sepsis, septik şok, hastanede kalış süresinin uzaması ve kemoterapinin kesilmesi ile ilişkili olan FEN onkolojik hastalarda mortaliteyi arttırmaktadır (1,2).

Çok sayıda tanım yapılmış olmasına rağmen en yaygın kabul gören "Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu" kriterlerinde FEN; mutlak nötrofil sayısı $500/\mu\text{l}$ olan bir hastada oral bölgeden ölçülen vücut sıcaklığının $38,3^{\circ}\text{C}$ 'nin veya 1 saat boyunca 38.0°C 'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır (2,3). Hastaların yaklaşık yarısında sepsis gelişmekte, yaklaşık %10'unda septik şok görülmektedir. Mortalite oranları ise %5-20 arasında seyretmektedir. Septik şok varlığında ise mortalite %50'ye kadar çıkabilmektedir (2,4).

Hastaların ileri yaşı olması, komorbid hastalıklar, primer kanser tipi, tercih edilen sitotoksik kemoterapotik ajanın türü hastaların prognozuyla ilişkilidir. Kötü prognozlu hastaların hızlı bir şekilde tespit edilmesi hangi hastaların ayaktan tedavi edileceğine, hangi hastaların hospitalize edilerek agresif şekilde tedavi edileceğine yardımcı olabilmektedir. Ayaktan tedavi edilebilecek hastalar aynı zamanda nazokomiyal enfeksiyonlar, gereksiz tanısal testler ve hospitalizasyonla ilişkili komplikasyonlardan korunmaktadır. FEN hastalarının risk sınıflaması için çok sayıda belirteç değerlendirilmiş ve çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (5-7).

FEN hastaları komplikasyonlar ve mortalite açısından heterojen bir grup olduğu için acil serviste yüksek riskli hastaların hızlı bir şekilde tanımlanması zor olabilmektedir. Risk sınıflaması için daha önce “Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)” ve Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri yüksek riskli hastaların tanımlanmasında kullanışlı olmasına rağmen acil serviste kullanılabilecek daha pratik yöntemlere ihtiyaç vardır (7,8).

C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, albumin, Interlökin-6 gibi inflamasyon belirteçlerinin FEN hastalarında daha önce prognostik önemi olduğu bildirilmiştir (9; 10). Ancak İnflamasyonun gösterilmesinde çeşitli inflamatuvar durumlarda CRP/albumin oranının (CAR) tek başına CRP'den, prokalsitonin/albumin (PAR) oranının tek başına prokalsitoninden daha duyarlı olduğu ifade edilmiştir (11,12). Ancak FEN hastalarında risk sınıflaması veya prognoz tahmininde CAR veya PAR oranları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı acil servise başvuran FEN olgularında CAR ve PAR oranlarının hastaların mortalitesi ve hastane sonlanımları gibi prognostik göstergeleri ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FEBRİL NÖTROPENİ

2.1.1. Tanım ve sınıflama

Nötropeni mutlak nötrofil sayısının düşüklüğü olarak tanımlanan nötropeni vücut ısısının yükselmesiyle birlikte febril nötropeni (FEN) olarak isimlendirilmektedir. Ancak FEN için farklı eşik değerleri içeren tanımlamalar bildirilmiştir. “Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN)” tarafından 2022 yılında nötropeni nötrofil sayısının 500/mcl’nin altında veya 1000/mcl’nin altındaki nötrofil sayısının sonraki 48 saat içerisinde 500/mcl’nin altına düşmesi tahmin edildiği durumlar nötropeni olarak isimlendirilmiştir (13). “Avrupa Tıbbi Onkoloji Topluluğu (ESMO)” ise 2016 yılında nötropeniye mutlak nötrofil sayısının 500/mcl’nin altında olması şeklinde tanımlamıştır (14). Ateş ise NCCN tarafından oral yolla ölçülen vücut sıcaklığının 38,3 °C’nin üzerinde olması veya 1 saatin üzerinde 38 °C’nin üzerinde seyretmesi olarak tanımlanırken, ESMO tarafından oral vücut sıcaklığının 38,3 °C’nin üzerinde olması veya iki saat içerisinde peş peşe iki ölçümün 38 °C’nin üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır. Rektal yoldan ölçülen vücut sıcaklığının daha doğru sonuç vermesine rağmen, bakteriyel translokasyon riski nedeniyle rektal ölçüm önerilmemektedir. Tablo 1’de FEN rehberlerinin tanımları karşılaştırılmıştır (15).

Tablo 1. Febril nötropeni rehberlerinin ateş ve nötropeni tanımları

	NCCN 2022	ESMO 2016	IDSA 2011	ECIL-4 2011
Nötropeni	≤500/mcl veya ≤1000/mcl ve 48 saat içerisinde ≤500/mcl’e azalması tahmin edilen	≤500/mcl	≤500/mcl veya 48 saat içerisinde ≤500/mcl’e azalması tahmin edilen	≤500/mcl
Ateş	Oral yolla ölçüldüğünde ≥38,3 °C veya bir saat boyunca ≥38,0 °C	Oral yolla ölçüldüğünde ≥38,3 °C veya iki saat boyunca ardışık iki ölçümde ≥38,0 °C	Oral yolla ölçüldüğünde ≥38,3 °C veya bir saat boyunca ≥38,0 °C	Oral yolla ölçüldüğünde ≥38,3 °C

NCCN; Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, ESMO; Avrupa Tıbbi Onkoloji Topluluğu, IDSA; Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu, ECIL; Lösemi Enfeksiyonları Avrupa Bildirisi

Nötropeni 7 günden uzun sürdüğünde uzun süreli nötropeni olarak isimlendirilmektedir. Febril nötropeni ve nötropenik ateş eş anlamlı olarak kullanılmaktadır ve ateşle birlikte nötropeni varlığını ifade etmektedir. İlk ampirik geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviden en az 5 gün sonra veya düşük riskli olanlarda en az 2 gün sonrasına kadar ateşin düşmemesi persistan nötropenik ateş olarak isimlendirilmektedir. Geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi sırasında ateşin düşmesi sonrasında tekrarlayan ateş varlığı ise tekrarlayan nötropenik ateş olarak sınıflandırılmaktadır (16).

Enfeksiyon varlığı veya etken patojenin izole edilmesi FEN tablosunun sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. “International Immunocompromised Host Society” tarafından FEN şu şekilde sınıflandırılmaktadır (17):

- Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen enfeksiyon: Klinik bir enfeksiyon odağı ve ilişkili bir patojenin tanımlandığı FEN tablosu
- Klinik olarak belgelenmiş enfeksiyon: Klinik odağı olan (örn. selülit, pnömoni) ancak ilişkili bir patojen izolasyonu olmayan FEN tablosu
- Açıklanamayan ateş: Ne klinik bir enfeksiyon odağı ne de tanımlanmış bir patojeni olan FEN tablosu

2.1.2. Epidemiyoloji

Yirminci yüzyılda başlarında tıbbi gelişmelerle birlikte çoklu ilaç rejimleri kullanılmaya başlanmıştır. Prognoz üzerindeki olumlu etkileri ile birlikte özellikle sitotoksik kemoterapi ajanlarının nötropeniye ve FEN’e neden olduğu görülmüştür. Solid tümörlerde, yaygın miyelosupresif kemoterapi için FEN insidansı %13-%21 arasında bildirilmiştir. Genellikle, kemoterapinin ilk döngüsü sırasında ortaya çıkan FEN sıklığı çok daha yüksektir (%23-%36). Bununla birlikte, gerçek dünyada FEN insidansı randomize kontrollü çalışmalarda bildirilen oranlardan daha yüksek olabilir (18). Altta yatan tümör tipine göre FEN insidansı farklılık göstermektedir (19):

- Akut miyeloid, lenfositik lösemi veya miyelodisplastik sendromlu hastalarda %85 ila %95
- Yüksek grade lenfomada %35-71 arasında
- Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma ve multipl miyelom hastalarında %15 ila %26
- Solid organ tümörü olan hastalar arasında insidans yumuşak doku sarkomu olanlarda daha yüksektir (%27)
- Diğer solid organ maligniteleri olan hastalar arasında insidans %1 ila %12 arasındadır.

2.1.3. Etiyoloji

Olguların sadece %20-30'unda etken patojen tanımlanabilmektedir (20). Enfeksiyonların çoğu gastrointestinal sistem, akciğerler ve derideki endojen floradan kaynaklanmaktadır (16). Enfeksiyon grupları başlıca bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlardır. Bakteriyel enfeksiyonlar uzun süreli nötropeni veya derin nötropeni durumunda daha yaygındır (21). Bakteriyel patojenler içerisinde gram-negatif patojenler 1960-1970 yılları arasında daha yaygın görülürken, günümüzde gram pozitif patojenler daha yaygın izlenmektedir (20). Ancak anti-mikrobiyal profilaksi kullanılmayan merkezlerde gram-negatif mikroorganizmalar daha yaygın bildirilmektedir (22,23).

Kan kültürlerinde en yaygın izole edilen mikroorganizmanın Koagülaz-negatif Stafilocok türleri olduğu belirtilmiştir (16). Ancak enterobakteri ailesi (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, enterobakter) tür genelinde daha yaygın izlenmektedir. Avrupa'daki hematoloji merkezlerinde koagülaz-negatif Stafilocok türleri bakteriyemi ataklarının ortalama %25'ini, Enterobakteri türleri ise ortalama %24'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, Enterokok türleri ve viridans streptokoklar bakteriyemi ataklarının sırasıyla %10, %6, %5 ve %5'ini oluşturmaktadır. Ancak çalışmalar arasında farklı sonuçlar bildirilmektedir. Çoğu çalışmada ortak bildirilen sonuçlardan birisi dirençli organizmaların giderek daha sık görüldüğüdür. Bu gram-negatif ve pozitif patojenler aşağıda belirtilmiştir (20).

- Gram-negatif patojenler
 - Florokinolon dirençli gram-negatif bakteriler
 - Geniş spektrumlu beta laktamaz üreten Enterobakteriler
 - Karbapenem dirençli enterobakteriler
 - Çok ilaca dirençli Pseudomonas aeruginosa
 - Stenotrophomonas maltophilia ve Acinetobacter baumannii gibi laktoz fermente etmeyen gram-negatif bakteriler
- Gram-pozitifler
 - Metisilin dirençli Staphylococcus aureus
 - Vankomisine dirençli Enterococcus faecium
 - Penisiline dirençli viridans streptokoklar

Anaeroblar kan kültüründe nadiren görülmektedir, ancak FEN patogenezinde önemli sonuçlara neden olmaktadır. Özellikle nötropenik enterokolit, perirektal enfeksiyon, sinüzit ve periodontal enfeksiyonlar anaeroblarla gerçekleşmektedir. Fungal enfeksiyonlar yüksek morbidite ve mortaliteye sahip önemli FEN nedenleri arasındadır (24). Fungal enfeksiyonlara bağlı FEN tablosunda morbidite ve mortalite nötropenin süresine ve derinliğine bağlıdır. Mukomikoz tablosunda mortalite oranı %64, fusariyozis tablosunda %53, aspergilyozis tablosunda %42, kandidemide ise %33'e ulaşmaktadır (25). Genellikle nötropeni seyrinin ilerleyen dönemlerinde (1 haftadan fazla) ortaya çıkmaktadır ve nadiren ilk nötropenik ateşin nedenidir. Candida türleri, nötropenisi olan hastalarda invazif fungal hastalığın tarihsel olarak en yaygın nedenidir (26). Antifungal profilaksi artık çok sayıda merkez tarafından yüksek riskli hastalar için yaygın olarak kullanılmaktadır, bu nedenle FEN epidemiyolojisinde fungal nedenlerin sıklığı azalmaktadır, ancak Candida ve Aspergillus türleri hala nötropenili hastalar arasında invazif fungal hastalığın başlıca nedenidir (27). Akut miyeloid lösemi hastalarında profilaksi yapılmadığında invazif fungal hastalık insidansı %21'e yaklaşırken, profilaksi ile bu oranlar %2-6 arasına düşmüştür (25).

Bakteriler ve fungal etkenlere ek olarak virüsler de önemli bir FEN nedenidir. Herpesvirüsler hem primer enfeksiyon hem de latent enfeksiyonun aktivasyonu şeklinde FEN'e neden olabilmektedir. FEN'e neden olan virüsler içerisinde HSV1, HSV2, varicella zoster, toplumdan kazanılmış respiratuvar virüs ve SARS-CoV2 ön sırada yer almaktadır (28,29). Kemoterapi alan akut lösemi hastalarında profilaksi

yapılmadığında seropozitif hastalarda HSV1 ve HSV2 reaktivasyon oranları %70'e ulaşmaktadır. Ancak, uygun dozda profilaksi uygulanırken enfeksiyon gelişmesi nadirdir. Herpesvirüsler mukozal yüzeyleri (oral, özofageal, anogenital) içeren ağırlı ülserasyonlara neden olur (30). Merkezi sinir sistemi, akciğer, karaciğer veya diğer viseral organların tutulumuyla yayılması mümkündür. Hematolojik maligniteleri olan hastalarda herpes zoster riski yaklaşık 5 kat daha yüksektir. Bu hastalarda aynı zamanda dissemine zoster riski yüksektir (2'den fazla dermatomda döküntü). Ayrıca allojenik hematopietik kök hücre nakli sonrasında sitomegalovirüs, human herpesvirüs 6 ve Epstein-Barr virüs aktivasyon riski yüksektir. Hematolojik malignitesi olanlarda toplumdan kazanılmış respiratuvar virüs sıklığı fazladır ve mortaliteye neden olabilir. Yaygın izlenen respiratuvar virüsler içerisinde influenza A ve B, respiratuvar sinsityal virüs A ve B, insan rinovirüs/enterovirüs, adenovirüs, parainfluenza virüs yer almaktadır (29,31).

2.1.4. Patofizyoloji

Nötrofiller lokal enfeksiyonlara yanıt vermekte, sistemik inflamasyona katkı sağlamakta ve enfeksiyona karşı geliştirilen immün yanıtların düzenlenmesine yardım etmektedir. Kanser hastalarında malignitenin kendisi kemik iliğini baskılayabileceği gibi, tedavide kullanılan sitotoksik ajanlar da nötropeniye neden olabilmektedir (32). Sitotoksik kemoterapotik ajanlar hızlı bölünen hücreleri hedef aldığı için kemik iliği en çok etkilenen bölgeler arasında yer almaktadır. Kemik iliğinde hematopietik hücrelerde ve kemik iliğinde yapısal hasara neden olmaktadır (3,33). Kemik iliği inhibisyonunun sonucunda enfeksiyonlarla savaşabilecek yeterli sayıda beyaz kan hücresi üretilmemektedir. Bazı kemoterapotik ajanlar aynı zamanda dolaşımdaki beyaz kürelere zarar vererek mutlak nötrofil sayısını daha hızlı düşürmektedir (33). Nötrofil sayısındaki düşme sıklıkla kemoterapi uygulamasından sonra 14 gün içerisinde görülmektedir, ancak 6 hafta içerisinde kemoterapi almış tüm kanser hastaları aksi ispat edilene kadar nötropenik kabul edilmelidir (5).

FEN'e neden olan enfeksiyonlar sıklıkla bağırsak bakterilerinin translokasyonu sonucunda gelişmektedir (3). Gastrointestinal mukoza hızlı bölünen bir doku olduğu için sitotoksik ajanlardan etkilenerek çeşitli derecelerde mukozal hasar meydana gelmektedir, mukozal hasar sonucunda ise enterik organizmalar kan

dolaşımına geçebilmektedir (34). Bu durumda bulantı, kusma, diyare, dehidratasyon görülebilir ve mukozal hasar mevcut hastalığı kötüleştirebilir. Bir diğer enfeksiyon kaynağı ise öncesinde hasarlı olan oral mukozalardır. Diğer enfeksiyon kaynakları ise deri, yumuşak doku, respiratuvar sistem, genitoüriner sistem ve invazif kateterlerdir (34). Nötrofil rezervlerinin yetersiz olması immün sistemin ilk yanıt veren elemanlarının eksikliğine ve bunun sonucunda patojen invazyonuna yatkın kılmaktadır (5).

2.1.5. Klinik değerlendirme

Tüm hastalarda dikkatli bir öykü ve ayrıntılı fizik muayenenin yanı sıra laboratuvar, mikrobiyoloji ve görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Onkoloji hastalarında inflamatuvar reaksiyon zayıf olduğu için enfeksiyon semptom ve bulguları silikleşmektedir, bazen ateş enfeksiyonun tek belirtisi olabilir. Bu nedenle, nötropenik olmayan hastalarda enfeksiyon için tipik olan semptom, belirti veya laboratuvar bulgularının olmaması FEN hastalarında enfeksiyon olasılığını dışlamak için kullanılamayacağını bilinmesi önemlidir. FEN hastalarının değerlendirmesi derhal yapılmalıdır. Tablo 2’de FEN hastalarının klinik değerlendirme adımları özetlenmiştir (35)

2.1.5.1. Öykü

Öyküde enfeksiyon bölgesinin belirlenmesini sağlayacak yeni semptomların gelişimi sorgulanmalıdır. İlk klinik incelemede aynı zamanda ciddi komplikasyon gelişme riski değerlendirilmelidir. Öyküde aşağıdaki önemli özellikler dikkate alınmalıdır:

- Organa spesifik semptomlar hakkında bilgi alınmalıdır. Sistemlerin gözden geçirilmesi günlük olarak tekrarlanmalıdır. Antimikrobiyal profilaksi uygulanıp uygulanmadığını ve hangi ajan veya ajanların kullanıldığı belirlenmelidir.
- Önceden enfeksiyon veya kolonizasyon (özellikle antibiyotiğe dirençli organizmalar tarafından) öyküsü olup olmadığı araştırılmalıdır.
- Ateşin enfeksiyöz olmayan nedenleri olup olmadığını belirlenmelidir (kan transfüzyonu, kontrolsüz kanser vb).

- Hangi komorbid durumların olabileceği belirlenmelidir. Hareketsizlik (dekübit ülserleri), kötü beslenme, venöz veya mesane kateterleri, protez kalp kapakçıkları veya ortopedik donanım gibi yabancı cisimler, diabetes mellitus, kronik akciğer rahatsızlıkları, romatolojik bozukluklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi çeşitli komorbid durumlar enfeksiyon komplikasyonlarına zemin hazırlar.

Tablo 2. Febril nötropeni hastalarının değerlendirilmesi

Değerlendirme	Amaç	Açıklama
Özgeçmiş	Enfeksiyon için şüpheli alanların aydınlatılması	Enfeksiyon semptomlarının saptanmasına izin verir
Deri, oral kavite, orofarenks, akciğer, abdomen, perianal bölgeyi dikkate alan fizik muayene	Enfeksiyon için şüpheli alanların saptanması, kültür ve görüntüleme için rehber seçimi	Ağrı ve/veya eritem enfeksiyona işaret edebilir, nötrofiller olmadığı için püy izlenmeyebilir, akciğer muayenesinde pnömoni izlenebilir, abdominal hassasiyet nötropenik enterokolite işaret edebilir, perianal hassasiyet gram-negatif veya aerobik enfeksiyonu düşündürülebilir
Tam kan sayımı	Nötropenin derinliğini gösterir	Nötrofil düşüklüğü derinleştikçe ciddi enfeksiyon veya bakteriyemi riski artış gösterir, günlük değerlendirme prognoz hakkında bilgi verir
Kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler	Komorbid durumları gösterir	Optimal tedavi seçimine olanak sağlar, ilaçların yan etkilerinin monitörize edilmesine yardımcı olur
Kan kültürü (biri periferik diğeri santral kataterden), antibiyotik duyarlılık testi	Bakteriyeminin tespiti	Bakteriyeminin tek belirtisi ateş olabilir, gerektiğinde antibiyotik rejiminin düzenlenmesine yardımcıdır
Şüpheli alanlardan alınan mikrobiyolojik testler	Enfeksiyon etiolojisinin saptanması	Bakteriyel veya fungal boyama yardımcı olabilir
Görüntüleme çalışmaları (öykü veya fizik muayenede enfeksiyon alanından şüphelenildiğinde endikedir)	Enfeksiyon alanının tespiti	BT görüntüleri direkt grafilerden daha çok yardımcıdır, derin nötropeni sırasında direkt grafilerde pulmoner infiltratlar görüntülenemeyebilir, nötrofilik enterokolit BT görüntülemeye bağırsak duvarında kalınlaşma şeklinde izlenebilir.

2.1.5.2. Risk değerlendirmesi

İlk klinik incelemede enfeksiyon odağının gösterilmesinin yanı sıra ciddi komplikasyon riski değerlendirilmelidir. Risk değerlendirmesi, yatarak tedavi, intravenöz (IV) antibiyotikler ve uzun süreli hastanede kalma ihtiyacı hakkında bilgi vermektedir (16). Tablo 3'te kemoterapi kaynaklı FEN gelişen hastalarda ciddi komplikasyon için yüksek risk göstergeleri özetlenmiştir (36,37).

Tablo 3. Kemoterapi kaynaklı febril nütropenide yüksek risk göstergeleri

Yüksek risk göstergeleri	Açıklama
Hasta ilişkili	65 yaşın üzeri, düşük albumin seviyesi, fonksiyonel durumu bozukluğu olanlarda komplikasyon risk yüksek, prognoz daha kötüdür
Süre	İlk tedavi rejiminde FEN gelişen hastaların sonraki tedavilerde FEN riski daha yüksektir Nötrofil sayısının 500/mcl'nin altında 7 günden daha uzun süre devam etmesi
Skorlama sistemleri	MASCC skorunun 21'in altında olması Solid tümörü olan hastalarda CISNE skorunun 3 ve üzerinde olması
Komorbid durumlar	Ciddi sepsis ve septik şok bulguları (hemodinamik instabilite, yeni başlangıçlı mental durum değişikliği, respiratuvar disfonksiyon, oligüri) Yutmayı engelleyen veya diyareye neden olan oral veya gastrointestinal mukozit Karın ağrısı, bulantı/kusma veya diyare gibi gastrointestinal semptomlar İntravasküler kateter enfeksiyonu Yeni pulmoner infiltratlar ve hipoksemi Altta yatan kronik akciğer hastalığı Başvuru sırasında kompleks enfeksiyon varlığı Hiposplenizm veya hipogamaglobülinemi olan hastalar kapsüllü bakteriler açısından risk altındadır
İlaç öyküsü	Son iki ay içinde alemtuzumab veya kimerik antijen reseptör hücre tedavisi kullanımı Kortikosteroidler nötrofil disfonksiyonuna veya hücre sel immünitinin bozulmasına neden olabilir
Kanser	Kontrolsüz veya progresif kanser öyküsü Miyeloid neoplazmlar nütropeni olmadığında dahi nötrofil disfonksiyonu ile karakterizedir Lenfoid neoplazmlar
Karaciğer yetmezliği	Aminotransferaz seviyesinin normalin 5 katından yüksek olması
Renal yetmezlik	Kreatinin klerensinin 30ml/dk'nın altında olması

Skorlama sistemleri

Tedavilerin planlanması ve prognozların tahmini için FEN hastaları için çeşitli risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Düşük riskli hastalar ayaktan tedavi edilerek nazokomiyal enfeksiyon, gereksiz tedaviler ve hastaneye yatışları ile ilişkili komplikasyonlar azaltılarak sağlık harcamaları azaltılmaktadır. Aynı zamanda düşük riskli hastaların tanımlanması acil servisten taburcu edilecek hastaların belirlenmesine yardımcıdır (1). İlk skorlama sistemi 1988 yılında Talcott ve ark tarafından geliştirilmiştir (38). Ancak 2000 yılında Klastersky ve ark tarafından geliştirilen “Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) skorlamasının Talcott sınıflamasından daha yüksek sensitiviteye sahip olduğu görülmüştür. Bu tarihten sonra ise FEN hastalarında risk sınıflaması için en yaygın kullanılan skorlama sistemi haline gelmiştir (39). IDSA ve ESMO gibi otoriteler FEN hastalarında risk sınıflaması için MASCC skorlama sistemini kullanmaktadır. Sekiz parametreden oluşmaktadır. Parametreler farklı skorlanmaktadır, total skorun 21 ve üzerinde olması düşük riskli hastalara işaret etmektedir. Düşük riskli hastaların ayaktan oral antibiyotiklerle tedavi edilebileceği bildirilmiştir. Ancak MASCC skoru yatan hastalarda solid tümörler, hematolojik tümörler gibi farklı popülasyonlarda da değerlendirilmiştir (7). Tablo 4’te MASCC skorlaması gösterilmiştir (40).

MASCC skorlama sistemi komplikasyon ve prognoz açısından hastaları başarılı bir şekilde yüksek ve düşük risk gruplarına ayırabilmektedir. Hematolojik hastalıklara bağlı FEN olan hastalarda MASCC skorlama sisteminin majör komplikasyonlar için %93 pozitif prediktif değer, %65 sensitivite, %75 spesifiteye sahip olduğu ifade edilmiştir (40). Hospitalize hastalarda da benzer şekilde MASCC skorunun kötü prognozla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (7). 2020 yılında Zheng ve ark’ı (41) tarafından yapılan meta-analizde 26 çalışma değerlendirilmiştir ve MASCC skorlama sisteminin ciddi komplikasyonlar için sensitivitesinin %55,6, spesifitesinin %86 olduğu ifade edilmiştir.

Tablo 4. MASCC skorlama sistemi

Prognostik faktörler	Skorlama
Hipotansiyon olmaması (Sistolik kan basıncının >90 mmHg)	5
Daha önce fungal enfeksiyon olmayan solid tümör veya hematolojik malignite	4
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmaması	4
Parenteral sıvı ihtiyacı gerektiren dehidratasyonun olmaması	3
Ateş sırasında ayaktan başvuru	3
Febril nütropeni yükü/hastalık yükü (hafif semptomlar veya semptom olmaması)	5
Febril nütropeni yükü/hastalık yükü (orta veya ağır şiddetli semptomlar)	3
Yaş<60	2

*Hafif semptomlar: ateş, hemodinamik bozulma, klinik olarak anlamlı belirli bir enfeksiyon semptom ve bulgusunun olmaması

**Orta, ağır şiddetli semptomlar: yüksek dereceli ateş, hemodinamik bozulma, yoğun bakım ihtiyacı gerektiren ciddi komplikasyon varlığı

FEN hastalarında risk değerlendirilmesi için geliştirilmiş bir diğer yöntem CISNE skorlamasıdır. Carmona-Bayonas tarafından 2015 yılında geliştirilen bu sistem klinik instabilite, laboratuvar sonuçları ve komorbid durumları dikkate almaktadır. Özellikle solid ve hematolojik malignitelerde FEN hastalarında geçerliliği test edilmiştir (42). Skorlamanın ilk maddesinde Ortak Doğu Onkoloji Grubu (ECOG) performans skoru hesaplanmaktadır. ECOG performans skorlaması 0-5 arasında değişmektedir (Tablo 5) (43).

Tablo 5. ECOG performans durumu

Skor	ECOG performans durumu
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi tüm performansını kısıtlama olmaksızın sürdürebilen
1	Fiziksel olarak yorucu faaliyetlerde kısıtlı ancak ayakta durabilen ve hafif veya hareketsiz nitelikte işler yapabilen, örneğin hafif ev işleri, ofis işleri
2	Ayakta durabilen ve tüm öz bakımını yapabilen ancak herhangi bir iş faaliyeti gerçekleştiremeyen; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında ayakta olan
3	Yalnızca sınırlı öz bakım kapasitesine sahip; uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında yatağa veya sandalyeye bağlı
4	Tamamen engelli; kendi bakımını yapamıyor; tamamen yatağa veya sandalyeye mahkum
5	Ölüm

CISNE skoru 0-8 arasında değişmektedir. Total skora göre risk sınıflaması yapılmaktadır:

- Sınıf I (0 puan): Düşük risk
- Sınıf II (1-2 puan): Orta risk
- Sınıf III (≥ 3 puan): Yüksek risk

Validasyon çalışmasında sınıf I hastalarda majör komplikasyon oranı %1,1, sınıf II hastalarda %6,2, sınıf III hastalarda %36 olduğu görülmüştür. Mortalite oranları ise sınıf I hastalarda %0, sınıf II hastalarda %0, sınıf III hastalarda ise %3,1 izlenmiştir. CISNE skoru ≥ 3 olduğunda majör komplikasyonlar için %77,7 sensitivite, %78,4 spesifite, %36,1 pozitif prediktif değere sahip olduğu hesaplanmıştır. Tablo 6'da CISNE skora sistemi gösterilmiştir (44).

Tablo 6. CISNE skorlama sistemi

Prognostik faktörler		Skorlama
ECOG performans durumu	<2	0
	≥2	2
Stres kaynaklı hiperglisemi (Başlangıç kan şekeri ≥121 mg/dL veya diyabetiklerde veya steroid kullanıyorsa ≥250 mg/dL)	Hayır	0
	Evet	2
KOAH (Aşağıdakilerden birden fazlası ile tedavide KOAH tanısı: steroidler, ek O ₂ , bronkodilatörler)	Hayır	0
	Evet	1
Kardiyovasküler hastalık öyküsü (Kronik kalp rahatsızlıkları (örn. kor pulmonale, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, hipertansif kalp hastalığı, aritmiler, kapak hastalığı, diğer yapısal malformasyonlar)	Hayır	0
	Evet	1
Mukozit grade≥2 (Ağrılı eritem, ödem veya ülserler, ancak yeme/yutma mümkün)	Hayır	0
	Evet	1
Monosit	≥200/μl	0
	<200/ μl	1

ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı tarafından geliştirilen NSSC kriterleri ise diğerlerinden farklı olarak hastaları üç risk kategorisinde değerlendirmektedir: Yüksek risk, düşük risk ve ayaktan tedavi. Bu kriterler aynı zamanda MASCC ve ECOG kriterlerini kullanmaktadır (13). Tablo 7’de NSSC kriterleri gösterilmiştir (5).

Tablo 7. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı tarafından geliştirilen NSSC kriterleri

Yüksek Risk	Düşük Risk	Ayaktan tedavi
Uzun süreli nötropeni Pnömoni veya diğer kompleks enfeksiyonlar Klinik olarak anstabil Mukozit grade 3,4 Ateş başladığında hastanede yatma MASCC<21 Hepatik, renal yetmezlik Allojenik kemik iliği nakli Alemtuzumab tedavisi Kontrolsüz, progresif kanser	Kısa süreli nötropeni Hospitalizasyon gerektiren komorbid hastalığın olmaması ECOG 0-1 puan Ateş başladığında ayaktan başvuru MASCC≥21 Hepatik ve renal yetmezlik yok	Tarama testlerinde kritik bir sonuç yok Evde 24 saat bakım mümkün Uygun tıbbi bakıma hızlı ulaşım Acil servise hızlı ulaşım imkanı Ev ortamının yeterli olması Hasta onamı

2.1.5.3. Fizik muayene

Olası bir enfeksiyon ve enfeksiyon odağının tespiti için kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. Deri, kateter bölgeleri, biyopsi ve kemik iliği aspirat bölgeleri, diş ve diş etleri, orofarenks, sinüsler, akciğerler, abdomen, genital organlar ve perianal bölge gibi enfekte olma olasılığı en yüksek bölgeler üzerinde durulmalıdır. Nötrofil yokluğunda enfeksiyon belirtilerinin son derece silik olabileceğini unutmamak önemlidir. Günlük olarak sistemler gözden geçirilmeli ve fizik muayene tekrarlanmalıdır. İnatçı ateşi olan hastalarda, yeni enfeksiyon bölgeleri zamanla belirgin hale gelebilir. Bu nedenle muayene tekrarı önemlidir. Ek olarak, nötrofil sayısı yükselmeye başladıkça, lokalize semptomlar ve enfeksiyon belirtileri belirginleşmeye başlayabilir. Kemoterapi kaynaklı FEN’de en yaygın enfeksiyon bölgesi akciğerler olduğu için pnömoni açısından değerlendirilmelidir. Hipoksi, takipne, nefes alma zorluğu gibi semptomlar uyarıcı olmalıdır. Pulmoner enfeksiyonların prognozu erken tanı ve tedaviye bağlıdır (45,46).

Peritoneal bulgu ve/veya abdominal hassasiyetin değerlendirilmesi için abdomen muayene edilmelidir. Nötropenik enterokolit veya Clostridioides difficile kolitinde abdomen bulguları izlenmektedir, ancak bulgular belirsiz olabilir veya abdominal enfeksiyon varlığına rağmen bulgu izlenmeyebilir. Mortalitesi %30-50 arasında bildirilen nötropenik enterokolit bağırsak ödemi, ülserasyon ve hemorajiye neden olabilir. Nötropenik enterokolitin arkasındaki mekanizma ve patofizyoloji tam olarak bilinmemektedir, ancak nötropenin mukozal koruma gücünün azalmasına yol açtığı düşünülmektedir. Bu durum kolon duvarında bakteriyel bir istilaya yol açarak nekroz ve perforasyona neden olduğu ileri sürülmektedir. FEN neredeyse her zaman çekumu etkilemektedir, bu nedenle bazen “tiflit” olarak adlandırılır, ancak tutulum kolonun diğer kısımlarına da yayılabilir. İleoçekum bölgesi bol lenfoid doku içermesi ve azalmış vaskülarite nedeniyle muhtemelen FEN’e karşı en savunmasız bölgedir (47).

Tüm kateter bölgeleri, özellikle de santral venöz kateter bölgeleri enfeksiyon bulguları açısından değerlendirilmelidir. Ciddi bir kateter enfeksiyonunun tek bulgusu kateter bölgesinde hafif bir eritem veya hassasiyet olabilir. İnflamatuvar hücrelerinin olmaması nedeniyle enfeksiyon bölgesinde eksuda genellikle görülmemektedir. Kateter çıkışında herhangi bir sorun olmadığında dahi intravenöz kateterlerde bozulma, zor infüzyon gibi sorunlar ve bu sorunlara bağlı olarak enfekte venöz tromboz görülebilir. Özellikle yeni takılan kateterlere fizik muayenede dikkat edilmelidir (48,49).

Eritem, döküntü, selülit, ülser, vezikül, dental veya peritonsiler selülit, parianal fissür ve pilonidal sinüs için deri ve müköz membranlar incelenmelidir. Deri lezyonları sistemik bir enfeksiyonun bulgusu olabilir. Fungal enfeksiyonlar, atipik bakteriler ülserle lezyonlara yol açarken, virüsler veziküllere neden olabilir. Pseudomonas aeruginosa merkezi nekrotik karakterde büyük lezyonlara neden olabilir (ektima gangrenozum). Ancak fungal enfeksiyonlar da ortası nekrotik büyük deri lezyonlarıyla bulgu verebilir. Eritema multiforme gibi deri lezyonları viral enfeksiyonlarla ilişkili olabilir (50,51). Tablo 8’de FEN semptom ve bulgularına göre izlenecek tanısal yöntemler gösterilmiştir (52).

Tablo 8. Febril nütropeni hastalarının semptom ve bulgularına göre tanısal yöntemler

Sistem	Semptom	Bulgu	Tanısal testler
Baş, göz, kulak, burun ve boğaz	Ağrılı yutma	Eritem	Boğaz kültürü
Respiratuvar	Öksürük	Wheezing, ral, ronküs	Direkt grafi ve BT
Abdominal	Ağrı ve hassasiyet	Peritoneal bulgu olmayabilir	Abdominal şikayet varlığında bulgu olmaksızın BT planlanabilir
Deri	Ağrı ve iritasyon	Eritem, endurasyon	Abse oluşumu ultrasonografi ile gösterilebilir
Nörolojik	Baş ağrısı	Bulgu olmayabilir	Lomber ponksiyon tanıya yardımcı olabilir

2.1.5.4. Laboratuvar inceleme

FEN’li hastalarda laboratuvar inceleme tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, bilirubin, serum kreatinin, üre, laktat, idrar analizi ve kültürleri içermelidir. Ancak FEN olmayan hastalarda enfeksiyon tanısı için kullanılan belirteçlerin FEN’li hastalarda negatif olması enfeksiyon olasılığını dışlamamaktadır. Yüksek riskli hastalarda hem tanıda hem tedavi için daha spesifik testler gerekebilir. Aspergillus galaktomannan antijeni gibi belirteçler fungal enfeksiyonlardan şüphelenildiğinde istenebilir. Fungal belirteçler nütropenin başlangıcında istendiği gibi iyileşme sürecine kadar tekrar kontrol edilebilir. Bazı merkezlerde hematopoiteik hücre nakli olanlarda veya akut lösemi hastalarında haftada iki defa analiz edilmektedir.

2.1.5.5. Mikrobiyolojik testler ve diğer yöntemler

Tüm FEN hastalarında kan kültürleri alındıktan sonra, diğer incelemeler yapılmadan önce ampirik anti-bakteriyel tedavi başlanmalıdır. Bu nedenle mikrobiyolojik incelemeler vakit kaybedilmeden yapılmalıdır. Mikrobiyolojik inceleme için en az iki kan örneği alınmalıdır. Her bir numune en az 20 ml olmalıdır. Santral venöz kateteri olan hastalarda her bir kateterden ve periferik damarlardan kan örneği alınabilir. Kateter enfeksiyonuna neden olan ajanlar diğer ajanlardan farklılık

göstermektedir. Ampirik tedavi başladıktan iki gün sonrasında kadar ateşin devam etmesi durumunda her gün kan kültürleri tekrarlanmaktadır. Ancak hastanelerin kan kültürleri için farklı uygulamaları olabilir. Bazı merkezlerde stabil ateş paterni gösteren hastalarda ilk kan kültürleri negatif geldiğinde seri ölçümler yapılmayabilir veya ölçümlerin arasındaki süre uzayabilir. Ancak kan kültürü pozitif geldiğinde, tekrar negatife dönene kadar kan kültürleri tekrarlanmaktadır. FEN tanısı ve tedavi rehberlerinde kan kültürü alınması gerektiği önerilirken, tekrarlayan kan kültürleri hakkında net bilgiler verilmemektedir. Yakın zaman önce yapılan bir çalışmada FEN ile başvuran hematoloji hastalarında başvuruda alınan kan kültürlerinde %3,4 olan üreme oranının artış göstererek 24 saat içerisinde %11,9'a yükseldiği, sonrasında alınan kültürlerde ise pozitiflik oranının düşüş göstererek %2,1'e gerilediği ifade edilmiştir (53). Bir başka çalışmada ise klinik değişim olmaksızın alınan tekrar kan kültürlerinin fazla bilgi sağlamadığı, bu nedenle tekrarlayan numunelerin daha nadir alınabileceği ifade edilmiştir (54).

Klinik gereklilik halinde diğer vücut bölgelerinden örnekler alınabilir (gayta, kateter çıkış alanı, deri, beyin omurilik sıvısı). Sitotoksik kemoterapi alan çoğu FEN hastası aynı zamanda trombositopeniktir. Bu hastalarda lomber ponksiyon veya diğer invazif işlemlerin yapılabilmesi için platelet transfüzyonları gerekmektedir. Diyare varlığında özellikle *C.difficile* toksini için gayta örneği alınabilir. Rotavirüs veya norovirüs gibi diğer enterik patojenler araştırılabilir. İdrar yolu enfeksiyonu şüphesinde bakteriyel kültür veya duyarlılık testleri için idrar analizi ve kültürü yapılabilir. Deri lezyonları izlendiğinde bakteriyel veya fungal suşlar için aspirasyon veya biyopsi gerçekleştirilebilir. Veziküler lezyonların varlığında varicella-zoster veya herpes simpleks gibi yaygın etkenlere karşı PCR çalışması yapılabilir (55,56).

Öksürük varlığında bakteriyel ve fungal nedenlere karşı balgam örneği alınabilir. Pulmoner tutulumu olan FEN hastaları sıklıkla balgam çıkaramaz. Böyle durumlarda bronkoskopi ile bronkoalveolar lavaj değerlendirilebilir, ancak invazif bir işlemdir. Genellikle BT veya direkt grafide akciğerde tutulumu olan, ampirik tedaviye rağmen 24-48 sonra kötüleşen hastalarda dikkate alınmaktadır. İnfluenza benzeri hastalığı olanlarda adenovirüs, influenza, parainfluenza ve insan metapnomovirüs gibi viral etkenler nazal sürüntü ile belirlenebilir. Baş ağrısı, dirençli ateş, ense sertliği ve mental durum değişikliği gibi menenjit semptomları varlığında hücre sayımı, glukoz,

protein seviyesi, bakteri kültürü ve duyarlılık testi için beyin omurilik sıvısı alınabilir. Menejit ve/veya ensefalit bulgusu olan hastalarda kriptokok antijen testi veya herpes simpleks, sitomegalovirüs, varicella-zoster virüs PCR testi çalışması için beyin omurilik sıvısı alınabilir (35).

2.1.5.6. Görüntüleme

Görüntüleme çalışmaları ampirik tedaviyi geciktirmeyecek şekilde planlanmalıdır. Respiratuvar semptom ve bulguları olan FEN hastalarında düşük risk varlığında öncelikle direkt grafiler planlanabilirken, orta veya yüksek riskli hastalarda toraks BT görüntüleme yapılabilir. Direkt grafinin hızlı, düşük doz radyasyon içermesi, yatak başında yapılabilmesi, ucuz ve ulaşılabilir olması önemli avantajlarıdır. Erken tanı ve tedavinin prognozla ilişkisi olması nedeniyle görüntülemenin hızlı olması prognozu iyileştirebilir. Supin pozisyonda çekildiğinde akciğer havalanmasını daha kötü olduğu için görüntü kalitesi yeterli değildir. Supin pozisyonda çekilen grafilerin pnömoni için sensitivitesi %50'nin altındadır. Direkt grafiler aynı zamanda santral venöz kateterler, plevral efüzyon ve pulmoner konjesyon hakkında bilgi sağlayabilir. IDSA rehberlerinde risk kategorisine bakılmaksızın direkt grafinin ilk görüntüleme yöntemi olması önerilmektedir, ancak pnömoni olgularında direkt grafi normal olabilir. FEN hastalarında BT görüntüleme daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Güncel bir çalışmada acil servise başvuran 263 FEN hastasının %27,7'sinde respiratuvar semptom ve bulguların izlendiği, pnömoni izlenen hastaların %30'unun direkt grafisinin normal olduğu, bu nedenle BT görüntülemenin pulmoner odakların tespitinde daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Hem direkt grafisi hem de BT görüntülemesi normal olan hastaların yaklaşık %10'unda takipler sırasında pnömoni izlenmektedir. BT görüntüleme pnömoniyeye ek olarak C.difficile koliti veya nötropenik enterokolit gibi diğer FEN komplikasyonlarının teşhisine yardımcıdır. Özellikle abdominal şikayetleri olan hastalarda oral veya intravenöz kontrastlı görüntülemeler planlanabilir (57,58).

Görüntülemede kullanılan bir diğer yöntem manyetik rezonans (MR) görüntülemedir. BT'ye kıyasla radyasyon içermemesi ve yumuşak doku karakterizasyonunu önemli avantajlarıdır. Ancak pnömoninin erken teşhisinde BT'ye üstünlüğü gösterilememiştir. Abselerin gösterilmesinde MR görüntüleme daha duyarlı

bir yöntemdir. Ulaşımın daha zor olması, tetkik süresinin görece uzun olması ve acil serviste bulunmayı önemli dezavantajları arasındadır (58).

2.1.6. Tedavi

Nötropenik bir hastada ateş gelişmesi tıbbi aciller arasında yer almaktadır. FEN hakkındaki rehberler hastaların acil serviste tanı alır almaz antibiyotik tedavisine başlamasını önermektedir. IDSA rehberleri acil servis başvurusu sonrasında ilk 60 dk içerisinde antibiyotik tedavisine başlanmasını tavsiye etmektedir. Ampirik antibiyotik tedavisi geciktiğinde hastaların morbidite ve mortalitesinde dramatik bir artış görülmektedir. Ateşi olmayan nötropenik hastalarda, vital bulgular stabil olmadığında veya enfeksiyon semptom ve bulguları izlendiğinde ateşten bağımsız olarak ampirik tedaviye başlanmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisi için çeşitli temel prensipler tanımlanmıştır (59,60):

- Antibiyotikler genellikle ampirik olarak uygulanır, ancak her zaman şüpheli veya bilinen enfeksiyonlar için uygun kapsamı içermelidir. Patojen bilindiğinde bile, antibiyotik rejimi eş zamanlı patojen olasılığı için geniş spektrumlu ampirik kapsama sağlamalıdır.
- İlk antibiyotik seçimi hastanın öyküsü, alerjileri, semptomları, bulguları, yakın zamanda veya eş zamanlı antibiyotik kullanımı ve kurumsal nozokomiyal patojenlerin varlığına göre yönlendirilmelidir.
- İdeal olarak, antibiyotikler bakterisidal olmalı ve varsa santral venöz kateterlerin alternatif portlarından uygulanmalıdır.
- Klinik yanıt, kültür ve duyarlılık sonuçları yakından izlenmeli; tedavi bu bilgilere göre zamanında ayarlanmalıdır.

En yaygın tercih edilen antibiyotik grupları içerisinde sefepim, piperasilin/tazobaktam ve karbapenem yer almaktadır. Çoğu hastada tek bir antibiyotik kullanılmaktadır, çoklu antibiyotik kullanımı hakkındaki veriler yeterli değildir. Sıklıkla çoğu hastanenin antibiyogram sonucuna göre tercih ettiği bir ajan bulunmaktadır. Önceki patojen ve duyarlılık testleri kayıtlarının gözden geçirilmesi, ampirik tedavide ayarlama gerektiren dirençli organizma riski daha yüksek olan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Ayrıca sefepim, piperasilin/tazobaktam ve

karbapenem monoterapilerinin vankomisin dirençli enterokok ve metisilin dirençli stafilokok türlerine etkisi olmadığı dikkate alınmalıdır (13,37).

Beta laktam antibiyotiklere alerjisi olan hastalarda p.aeruginosa gibi gram-negatif basillere karşı etkili olan antibiyotikler (aztreonam gibi) tercih edilebilir. Aztreonam gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkili olmadığı için vankomisin ile kombine edilmelidir. Beta laktam alerjisi olanlarda veya sefepim monoterapisi alan hastalarda, anaerobik organizmalardan şüphelenildiğinde (oral, abdominal veya perianal enfeksiyon) anti-anaerobik özellikteki bir ajan (klindamisin veya metronidazol vb) kullanılmalıdır. Febril nötropenik kanser hastalarında, yaygın kullanımı nedeniyle gram-negatif basillerde hızlı direnç oluşum riski ve C. difficile enfeksiyonuna yatkınlık nedeniyle intravenöz florokinolonlarla ampirik tedavi, önerilmemektedir (37).

Enfeksiyon odağı tanımlandığında, ampirik tedavi enfeksiyona neden olan en olası patojenleri kapsamalıdır. Pnömoni gelişen hastalarda, standart antibakteriyel tedaviye Legionella (azitromisin veya florokinolon), Pneumocystis (trimetoprim-sulfametoksazol) veya fungal (amfoterisin B, mikafungin, vorikonazol) etkenlere karşı tedavi eklenmelidir. Perianal, oral enfeksiyon, apandisit, divertikülit veya nötropenik enterokoliti olabilecek karın ağrısı şikayeti olan hastalarda anaeroblara karşı etkili ajanlar (klindamisin, metronidazol, meropenem, imipenem veya piperasilin-tazobaktam) düşünülmelidir. Ülseratif veya veziküler lezyonları olanlarda, herpes simpleks veya varisella-zoster virüs enfeksiyonları olabilecek hastalarda tedaviye asiklovir eklenebilir. Şiddetli mukoziti olan FEN hastalarında, viridans streptokoklara karşı üstün etkinliği nedeniyle meropenem, imipenem veya piperasilin-tazobaktam, genellikle vankomisin ile kombine edilerek ampirik tedavi için tercih edilmektedir. Tüm FEN hastalarında vankomisinin “rutin” ampirik kullanımı, vankomisine dirençli organizmaların gelişmesi endişesi nedeniyle önerilmemektedir. Vankomisin ile ampirik tedavi endikasyonları içerisinde ciddi kateter enfeksiyonları (hipotansiyonla birlikte), penesilin dirençli pnömokok veya metisilin dirençli Stafilokok enfeksiyonu yer almaktadır. Diğer endikasyonlar arasında şok, şiddetli mukozit yer almaktadır. Daha önce metisilin dirençli Stafilokok enfeksiyonu, vankomisine dirençli enterokoklar, genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üreten gram-negatif bakteriler ve karbapenemaz üreten organizmalarla kolonize veya enfekte olan hastaların

başlangıçtaki ampirik tedavisinde değişiklikler gerekebilir. Tablo 9’da FEN hastalarının ampirik tedavisinde kullanılabilecek antibiyotik tedavileri özetlenmiştir (61).

Tablo 9. Febril nütropeni hastalarında ampirik antibiyotik tercihleri

İlaç grubu	İlaç	Doz	Öneriler
Aminoglikozitler	Gentamisin Tobramisin	2mg/kg IV yükleme dozu, sonrasında her 8-12 saatte 5mg/kg/gün veya 5-7 mg/kg günde bir defa	Yaşlılarda ve renal disfonksiyonda idame doz azaltılır
	Amikasin	10 mg/kg IV yükleme, sonrasında her 8 saatte bir 5-7,5 mg/kg	Sadece gram negatif basillere etkilidir, bazı gram negatif basiller gentamisin veya tobramisin dirençli olabilir.
Geniş spektrumlu penesilinler ve beta laktamaz inhibitörleri	Piperasilin- tazobaktam	Her 6-8 saatte 4,5 g IV	Gram pozitif, Pseudomonas aeruginosa ve anaeroblara karşı geniş aktivite
Sefalosporinler	Sefepim	Her 6-8 saatte 1-2 g IV	Gram pozitif, Pseudomonas aeruginosa ve çoğu dirençli gram negatif basile karşı etkili, ancak anaeroblara etkili değil
Karbapenemler	İmipenem- silastatin	Her 6 saatte 0,5-1 g IV	Yaşlı hastalarda ve renal disfonksiyonda dozu azaltılır
	Meropenem	Her 8 saatte 1 g IV	Nöbetle ilişkilidir, penesilinle birlikte çapraz alerjiye neden olabilir, gram pozitif ve negatiflere karşı geniş etkili
Diğerleri	Aztreonam	Her 8 saatte 1-2 g IV	P.aeruginosa gibi gram negatif basillere karşı etkili Gram pozitif ve anaeroblara etkili değil Penesilin alerjisi olanlarda güvenli
	Vankomisin	Her 12 saatte bir 15 mg/kg IV	İki saat boyunca infüzyon yapılır. Hızlı infüzyonlar flushing ve hipotansiyonla ilişkilidir
	Amfoterisin B	Günlük 0,5-1,5 mg/kg IV	Enfeksiyon hastalıkları uzmanı kontrolü gerekmektedir
	Asiklovir	Mukokütanöz Herpes simpleks varlığında 8 saatte bir 5 mg/kg IV veya 400 mg PO 3x1	Bir saat boyunca infüze edilir
		Şiddetli olmayan Herpes zosterde 800 mg PO 5x1, şiddetli Herpes zosterde 8 saatte bir 10 mg/kg IV	
		Primer vasicellada her 8 saatte bir 10 mg/kg IV	

FEN hastalarında invazif fungal enfeksiyonların tedavisinde amfoterisin B ve lipid formları tercih edilmektedir. Amfoterisin toksisitesi nedeniyle, spesifik fungal enfeksiyonların tedavisinde mikafungin ve vorikonazol dikkate alınabilir. Bir haftalık antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen FEN hastalarının yaklaşık üçte birinde Candida veya Aspergillus gibi sistemik fungal enfeksiyonlar bulunmaktadır (62).

2.2. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

Skorlama sistemlerine ek olarak çeşitli belirteç ve klinik sonuçların FEN hastalarında risk sınıflaması amacıyla kullanılabileceği ifade edilmiştir. Bu göstergeler arasında hs-CRP, prokalsitonin, IL-1alfa, IL-2Ra, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa gibi çok sayıda belirteç yer almaktadır (63).

2.2.1. Albumin

Albumin plazmada en yaygın bulunan proteindir. Sağlıklı insanlarda plazmanın toplam protein içeriğinin yarısını (3,5 g/dL ila 5 g/dL) temsil eder. Karaciğer hepatositleri albümini sentezler ve günde yaklaşık 10 g ila 15 g arasında hızla kan dolaşımına verir. Karaciğerde çok az albümin depolanır ve çoğu hızla kan dolaşımına atılır. Serum albümini, plazma onkotik basıncının önemli bir modülatörü, endojen ve eksojen (yani ilaçlar) ligandların taşıyıcısıdır. Serum albümin düzeyi standart serum laboratuvar testleri ile ölçülebilir ve bu ölçüm bireysel bir hastanın beslenme durumunu göstermektedir. Albümin aynı zamanda, özellikle travma (hipovolemik şok) veya büyük hacimli parasentez ortamında sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç duyan hastalara uygulanan bir kolloid sıvıdır. Bir laboratuvar değeri olarak serum albümini, klinisyenlere hastaların karaciğer fonksiyonu veya tüm vücut homeostazı için hayati önem taşıyan proteinleri ve faktörleri biyosentezleme yeteneği hakkında fikir vermede yardımcı olabilir. Albumin seviyeleri aynı zamanda inflamasyonun bir göstergesidir (64). Düşük albumin seviyeleri ile yüksek inflamatuvar seviye koreledir. Bu özellikleri dikkate alınarak FEN hastalarında albumin seviyeleri değerlendirilmiş ve 28 günlük mortalite için albumin seviyelerinin orta derecede tanısal performans gösterdiği bildirilmiştir (10).

2.2.2. C-reaktif protein (CRP)

CRP, karaciğer tarafından sentezlenen ve inflamasyona yanıt olarak seviyesi yükselen pentamerik bir proteindir. CRP, inflamatuvar/enfeksiyöz bir sürecin akut fazı sırasında CRP'nin transkripsiyonundan sorumlu gen üzerindeki IL-6 etkisiyle öncelikle indüklenen bir akut faz reaktan proteindir. CRP hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Fosfokolin, fosfolipidler, histon, kromatin ve fibronektine bağlanarak yabancı patojenlerin ve hasarlı hücrelerin tanınması ve temizlenmesinde rol oynar. Klasik kompleman yolunu aktive edebilir ve ayrıca hücre kalıntılarının, hasarlı veya apoptotik hücrelerin ve yabancı patojenlerin uzaklaştırılmasını hızlandırmak için Fc reseptörleri aracılığıyla fagositik hücreleri aktive edebilir. Ayrıca bazı durumlarda kompleman sisteminin ve dolayısıyla inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu yoluyla doku hasarını kötüleştirir. İnflamasyon için dolaylı bir test olan eritrosit sedimentasyon hızı ile karşılaştırıldığında, CRP seviyeleri inflamatuvar uyarının başlaması ve ortadan kalkması sırasında hızla yükselir ve düşer. Kronik enfeksiyonlar veya romatoid artrit gibi inflamatuvar artritler gibi kronik inflamatuvar durumlarda CRP seviyelerinde kalıcı yükselme görülebilir. C-reaktif protein yüksekliğinin çok sayıda nedeni vardır. Bunlar akut ve kronik durumları içerir ve etiyolojide enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan nedenler olabilirler. Bununla birlikte, CRP'nin belirgin yüksek seviyeleri çoğunlukla enfeksiyöz bir neden ile ilişkilidir (65).

İnflamasyondaki rolü iyi bilinen CRP FEN hastalarında daha önce değerlendirilmiştir. Akut lösemili çocuklarda FEN gelişmesi durumunda CRP seviyelerinin yükselmesinin bakteriyel enfeksiyon gelişimine işaret ettiği ifade edilmiştir (66). Bir başka çalışmada FEN hastalarında CRP seviyelerinin yüksek seyretmesinin ateş yüksekliğinin uzun sürmesinde ve kan kültürü pozitifliğinde belirleyici olduğu ifade edilmiştir (67).

2.2.3. Prokalsitonin (PRC)

116 aminoasitten oluşan PRC kalsitonin hormonunun bir öncüsüdür. Bakteriyel enfeksiyon ve sepsis tanısında oldukça kullanışlı bir moleküldür. Sepsisin teşhisi, teşhis için gerekli klinik kriterler sistemik inflamasyonun enfektif olmayan nedenleriyle örtüştüğü için genellikle zordur. Erken tanı, terapötik önlemlerin

zamanında başlatılmasını sağlarken, tanının gecikmesi sepsisle ilişkili morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Sağlıklı bireylerde serum PRC konsantrasyonu genellikle $<0,1 \mu\text{g/L}$ 'dir. Bakteriyel enfeksiyon varlığında PRC seviyeleri artar ve artışın derecesi enfeksiyonun ciddiyeti ile ilişkilidir. Lokalize enfeksiyonu olan hastalarda, yaygın sepsis, şiddetli sepsis ve septik şoku olanlara kıyasla daha az PRC artışı görülür. Azalan konsantrasyon genellikle hastalığın iyileşmesini yansıtmaktadır. PRC, 90. dakikada TNF- α ve 3. saatte IL-6 salınımını takiben bir enfeksiyondan 3-4 saat sonra tespit edilebilir. 6 ila 12 saatte zirve yapar ve yaklaşık 24 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Uygun kinetik profili ve bakteriyel enfeksiyon için yeterli sensitivite ve spesifitesi, tanı ve hastalık progresyonunun takibi için PRC'yi kullanışlı hale getirir (68).

Güncel bir çalışmada Acil servise başvuran FEN hastalarında PRC seviyelerinin risk sınıflamasında kullanışlı olduğu, mortalite ve yoğun bakım kabulünde iyi bir belirleyici olduğu ifade edilmiştir (69). Bir başka çalışmada ise kemoterapi kaynaklı FEN olgularında PRC seviyeleri MASCC skorlama sistemiyle karşılaştırılmıştır. Hematolojik ve solid kanserlerden oluşan hastalarda PRC seviyelerinin mortaliteyi MASCC skorlama sisteminden daha iyi tahmin ettiği ifade edilmiştir (70).

2.2.4. Prokalsitonin/albumin oranı (PAR)

PRC seviyeleri albumin ile birlikte kullanıldığında İnflamasyonun ve bakteriyeminin erken tanısında daha kullanışlı olduğu ifade edilmiştir. Yeni bir belirteç olmasına rağmen çok sayıda hastalıkta İnflamasyonun gösterilmesinde ve inflamatuvar durumlarda prognoz tahmininde kullanılmıştır (12,71). Ancak FEN olgularında risk sınıflaması veya prognoz tahmininde PAR oranlarını değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Hastaların başvurusu sırasında hesaplanabilmesi, kolay ölçülebilir olması, bakteriyemi ve İnflamasyonun önemli bir göstergesi olması nedeniyle FEN olgularında PAR seviyesi önemli bir potansiyele sahiptir.

2.2.5. CRP/albumin oranı (CAR)

CAR, CRP'nin albümin ölçümüne bölünmesiyle belirlenir ve inflamatuvar hastalığın derecesini ve aktivitesini belirlemek için kullanılan ve inflamasyon durumunun tek başına CRP veya albüminden daha yararlı bir göstergesi olduğu

düşünülen bir belirteçtir. Romatoid artrit, sepsis ve Crohn hastalığı gibi çok fazla durumda CAR seviyeleri değerlendirilmiş, hastalık aktivitesi ve prognoz üzerinde önemli bir belirleyici olduğu belirtilmiştir (72). Ancak FEN olgularında CAR seviyelerini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. PAR seviyelerinde olduğu gibi CAR seviyeleri de FEN hastalarının başvurusu sırasında rutin klinik değerlendirmede istenen laboratuvar tetkiklerinden hızlı bir şekilde hesaplanabilir. Acil servis hekimlerinin FEN hastalarında risk değerlendirmesine ve prognoz tahminine olanak sağlayabilir. Aynı zamanda acil servisten tedavi edilerek taburcu edilebilecek hastaların belirlenmesinde önemli bir potansiyeli olabilir.

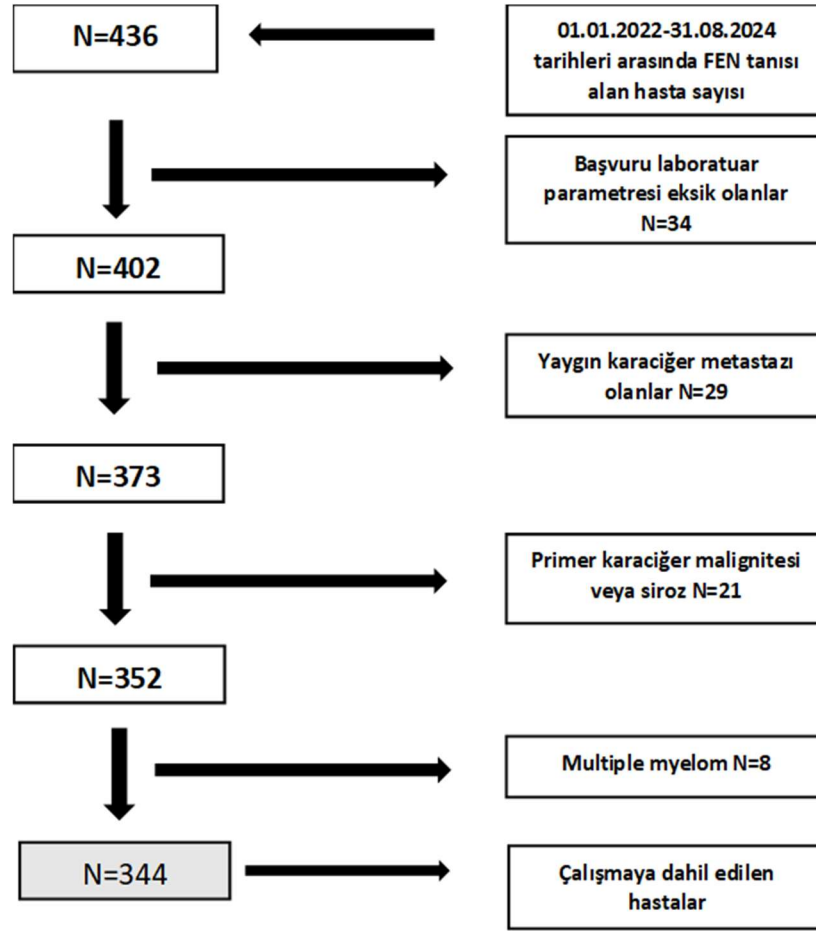
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZİNİ

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.11.2024 tarih ve 2024/5289 nolu onayı ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. HASTALARIN TOPLANMASI

Çalışmamıza 01.01.2022 ile 31.08.2024 tarihleri arasında FEN tanısı ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Servis'e getirilen veya kendisi başvuran hastalar retrospektif olarak dahil edildi. Acil servise başvuran nötropenik hastalar tarandı. Bunlar arasından febril nötropeni tanısı alan hastalar dahil edildi. Yaygın karaciğer metastazı, primer karaciğer malignitesi, siroz veya multiple miyelom hastaları dışlandığında çalışmaya retrospektif olarak 344 hasta dahil edildi (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların çalışmaya dahil edilmesi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak
- Acil servise FEN ile başvurmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak
- Multiple miyelom hastaları
- Primer karaciğer malignitesi olanlar
- Primer kansere bağlı karaciğer metastazı olanlar
- Karaciğer sirozu olanlar
- Başvuru laboratuvar verisi eksik olanlar

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmamız retrospektif ve tanımlayıcı bir çalışma olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastane bilgi işlem sisteminden ve hasta dosyalarından bilgileri gözden geçirildi. Yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, acil serviste değerlendirilen vital bulguları (kan basınçları, nabız, oksijen satürasyonu, vücut ısısı) ve başvuru şikayetleri kaydedildi. FEN tanısında 2022 NCCN kriterleri dikkate alındı. Oral veya timpanik yoldan ölçülen vücut ısısının $38,3^{\circ}\text{C}$ ve üzerinde olması veya bir saat boyunca $38,0^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde olmasına ek olarak, mutlak nötrofil sayısının $<500/\mu\text{l}$ veya 48 saat içerisinde $1000/\mu\text{l}$ seviyesinden $<500/\mu\text{l}$ seviyesine düşmesi tahmin edilmesi FEN şeklinde tanımlandı (13). Hastaların acil servis başvurusu sırasında vücut ısıları ölçülmüştü, ancak FEN tanısında başvuru öncesinde evde ölçülen vücut ısısı değerinin $38,3^{\circ}\text{C}$ üzerinde olması da dikkate alındı. Acil servise başvuru sırasında ölçülen vücut ısısına göre 49 hastanın vücut ısısı $38,0^{\circ}\text{C}$ 'nin altındaydı. Ancak bu hastaların evde ölçülen $38,0^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde ateşi mevcuttu.

Hastaların primer maligniteleri, tedavi özellikleri (kemoterapi veya radyoterapi), acil servis başvurusu sırasındaki laboratuvar sonuçları (glukoz, üre, kreatinin, WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, kan kültür pozitifliği, idrar kültür pozitifliği ve laktat) kaydedildi. Hem başvuru hem de 24.saatte değerlendirilen CRP, PRC ve albumin seviyeleri değerlendirildi. Başvuru CRP ve albumin seviyelerinin oranlanmasıyla CAR, PRC ve albumin seviyelerinin oranlanmasıyla başvuru PAR seviyeleri hesaplandı. 24.saatte aynı işlem yapılarak 24.saat PAR ve CAR seviyeleri değerlendirildi.

Prognoz özellikleri içerisinde hastanede kalış süresi, YBÜ kabulü ve YBÜ kalış süresi, acil servis sonlanımı (servise devir, YBÜ devir, taburcu, exitus, kendi isteği ile taburcu) ve hastane sonlanımı (taburcu, exitus ve kendi isteği ile taburcu) analizlere dahil edildi. Başvuru ve 24.saat CAR ve PAR seviyelerinin hastane sonlanımı, mortalite ve YBÜ kabulü ile olan ilişkisi değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde gösterildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler grup içinde Bağımlı gruplarda t testi ile, iki grup arasında “Bağımsız Gruplarda T testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler grup içinde “Wilcoxon testi” ile, iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile karşılaştırıldı. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “Ki-kare analizi” ve Fisher’s Exact test” tercih edilmiştir. CAR ve PAR seviyelerinin prognoz üzerindeki belirleyiciliği ROC analizleri ile değerlendirildi. ROC analizleri %95 güven aralığında (GA) eğri altında kalan alan (AUC) şeklinde ifade edildi ve karşılaştırıldı. ROC analizi sonrasında en belirleyici eşik değerler Jouden İndeksi ile tespit edildi. Sonrasında dört gözlü tablolar kullanılarak bulunan eşik değerlerin tanısal performansı analiz edildi (sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer). Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 344 onkoloji hastasının yaş ortalaması $62,2 \pm 12,8$ idi (18-86 yaş). Erkeklerin oranı % 58,4, kadınların oranı % 41,6 olarak hesaplandı. En yaygın ek hastalıklar HT (%27,3), DM (%19,5) ve KAH (%13,4) idi. Tüm hastaların başvuru sırasında ateş veya ateş öyküsü vardı. Ateşten sonra en yaygın başvuru şikayeti yorgunluk (%95,3) idi. Öksürük (%20,3), dizüri (%17,2) ve dispne (%15,7) daha nadir izlenen semptomlar arasındaydı (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Özellik (n=344)	Sayı (Yüzde)
Yaş*	$62,2 \pm 12,8$
Cinsiyet	
Kadın	143 (41,6)
Erkek	201 (58,4)
Ek hastalık	
HT	94 (27,3)
DM	67 (19,5)
KAH	46 (13,4)
KOAİ	25 (7,3)
KBY	15 (4,4)
Vital bulgular*	
SKB (mmHg)	115 ± 21
DKB (mmHg)	$67,6 \pm 12,8$
Nabız (atım/dk)	102 ± 21
SpO2 (%)	$93,7 \pm 5,7$
Vücut ısısı (°C)	$38,4 \pm 0,7$
Başvuru şikayeti	
Ateş	344 (100,0)
Yorgunluk	328 (95,3)
İshal	118 (34,3)
Öksürük	70 (20,3)
Dizüri	59 (17,2)
Dispne	54 (15,7)

*Ortalama \pm SD

HT; hipertansiyon, DM; diyabetes mellitus, KAH; koroner arter hastalığı, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBY; kronik böbrek yetmezliği, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, SpO2; oksijen saturasyonu

Tüm hastaların malignitesi vardı. En yaygın maligniteler hematolojik (%40,4), GIS (%19,5) ve akciğer (%18,6) idi. Kadınlardaki en yaygın maligniteler sırasıyla hematolojik (%43,4) maligniteler ve meme karsinomu (%21,7), erkeklerde en yaygın olanlar ise hematolojik (%38,3) maligniteler ve akciğer (%29,4) kanseri idi (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların malignitelerinin dağılımı

	Total	Kadın	Erkek
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)
Hematolojik	139 (40,4)	62 (43,4)	77 (38,3)
GIS	67 (19,5)	22 (15,4)	45 (22,4)
Akciğer	64 (18,6)	5 (3,5)	59 (29,4)
Meme	33 (9,6)	31 (21,7)	2 (1,0)
Jinekolojik	22 (6,4)	22 (15,4)	0
Prostat	8 (2,3)	0	8 (4,0)
Mesane	6 (1,7)	1 (0,7)	7 (3,5)
Kas-iskelet	3 (0,9)	0	3 (1,5)
SSS	2 (0,6)	0	2 (1,0)
RCC	1 (0,3)	0	1 (0,5)

GIS; gastrointestinal sistem, SSS; santral sinir sistemi, RCC; renal hücreli karsinom

Hastaların %98,5'i kemoterapi ve/veya radyoterapi almaktaydı. %85,5'i sadece kemoterapi alırken, %12,2'si hem kemoterapi hem de radyoterapi almaktaydı (Tablo 12).

Tablo 12. Tedavi özelliklerinin dağılımı

	Sayı (Yüzde)
Tedavi	339 (98,5)
KT	294 (85,5)
KT+RT	42 (12,2)
RT	3 (0,8)

KT; kemoterapi, RT; radyoterapi

Hastaların başvuru sırasında değerlendirilen glukoz, üre, kreatinin, WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin ve laktat seviyeleri Tablo 13'te gösterildi.

Tablo 13. Hastaların acil servis başvurusu sırasındaki laboratuvar sonuçları

Laboratuvar (n=344)	Ortalama ± SD	Median (min-max)
Glukoz (mg/dl)	140 ± 62	123 (45-526)
Üre (mg/dl)	50,3 ± 32,1	41,8 (11,7-177)
Kreatinin (mg/dl)	1,16 ± 0,88	0,88 (0,24-6,50)
WBC (x10 ⁹ /l)	1,1 ± 1,2	0,89 (0,02-15,86)
Nötrofil (x10 ⁹ /l)	0,32 ± 0,29	0,24 (0,01-0,99)
Lenfosit (x10 ⁹ /l)	0,55 ± 0,86	0,35 (0,01-10,54)
Monosit (x10 ⁹ /l)	0,18 ± 0,22	0,10 (0,01-1,30)
Hemoglobin (g/dl)	9,4 ± 2,3	9,2 (4,0-16,3)
Laktat (mmol/l)	2,1 ± 1,5	1,7 (0,1-8,5)

WBC: Beyaz küre sayısı

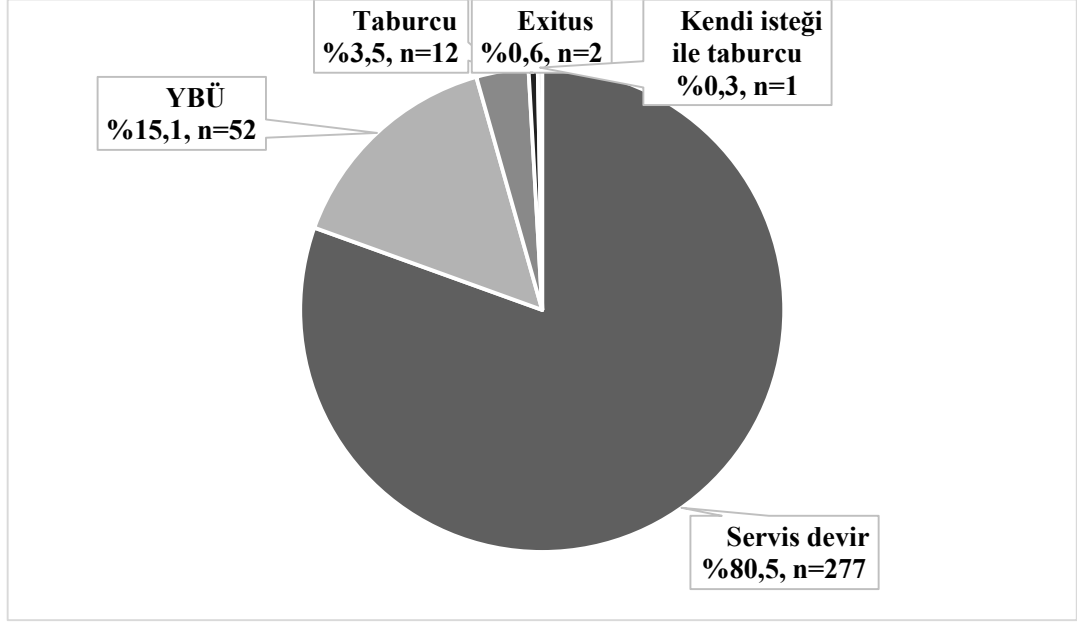
Acil servis başvurusu (n=344) ve 24.saatteki (n=324) CRP, PRC ve albumin seviyeleri değerlendirildi. Bu seviyeler kullanılarak başvuru ve 24.saatte hesaplanan CAR ve PAR değerleri Tablo 14’te gösterildi.

Tablo 14. Hastaların acil servis başvurusu ve 24. saatteki CRP, PRC, Albumin, CAR ve PAR seviyeleri

	Ortalama ± SD	Median (min-max)
Başvuru (n=344)		
CRP (mg/dl)	145 ± 104	121 (2,2-495)
PRC (µg/l)	7,0 ± 21,9	0,52 (0,02-233)
Albumin (g/dl)	33,7 ± 6,0	34,3 (18,9-49,0)
CAR	4,7 ± 4,0	3,6 (0,1-18,4)
PAR	0,24 ± 0,74	0,01 (0,01-7,5)
24.saat (n=324)		
CRP (mg/dl)	168 ± 102	156 (0,5-532)
PRC (µg/l)	12,1 ± 41,1	0,73 (0,01-548)
Albumin (g/dl)	30,5 ± 6,4	30,5 (17,7-90,5)
CAR	6,0 ± 4,3	5,0 (0,1-25)
PAR	0,46 ± 1,65	0,02 (0,01-22,87)

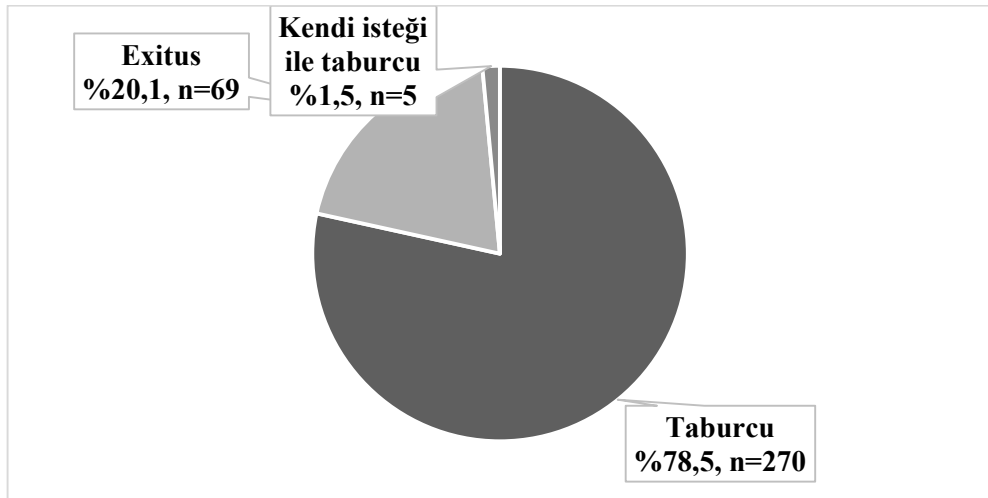
CRP; C reaktif protein, PRC; prokalsitonin, CAR, CRP/albumin oranı, PAR; prokalsitonin/albumin oranı

Hastaların acil sonlanımları değerlendirildi. Acil serviste hastaların %80,5'i servise, %15,1'i YBÜ'ye devredilmişti. %3,5'i acil servisten taburcu edilirken, 1 hasta kendi isteği ile taburcu edilmiş, sadece 2 hasta acil serviste kaybedilmişti (Şekil 2).



Şekil 2. Hastaların acil servis sonlanımları

Hastane sonlanımı değerlendirildiğinde, olguların %78,5'inin taburcu, %20,1'inin exitus, %1,5'i ise kendi isteği ile taburcu olduğu görüldü (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların hastane sonlanımları

Hastaların %22,4'ü YBÜ'ye kabul edildi. YBÜ'de kalış süresi median 5 gündü (1-36 gün). Hastanede kalış süresi ise median 8 gündü (1-62 gün) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların prognostik özellikleri, acil ve hastane sonlanımları

	Sayı (yüzde)
Acil sonlanım	
Servis devir	277 (80,5)
YBÜ	52 (15,1)
Taburcu	12 (3,5)
Exitus	2 (0,6)
Kendi isteği ile taburcu	1 (0,3)
Hastane sonlanım	
Taburcu	270 (78,5)
Exitus	69 (20,1)
Kendi isteği ile taburcu	5 (1,5)
YBU Kabulü	77 (22,4)
Hastane kalış süresi (gün)	8 (1-62)
YBÜ kalış süresi (gün)	5 (1-36)

YBÜ; yoğun bakım ünitesi

4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER

Hastane sonlanımına göre (exitus, taburcu) hastaların tanımlayıcı özellikleri analiz edildi. Mortal seyreden hastaların yaş ortalaması ($p=0,009$) daha yüksek, SKB ($p<0,001$), DKB ($p<0,001$) ve SpO2 ($p=0,001$) seviyesi ise daha düşüktü. Başvuru şikayetleri arasından ishal ($p=0,004$), öksürük ($p=0,038$) ve dizüri ($p<0,001$) sıklığı mortal olanlarda daha yaygındı. Kan kültür pozitifliği mortal olan hastalarda daha sıktı ($p<0,001$). Tablo 16'da hastane sonlanımına göre tanımlayıcı özelliklerin analizi gösterildi.

Tablo 16. Hastane sonlanımına göre tanımlayıcı özelliklerin analizi

Özellik	Exitus	Taburcu	p değeri
	(n=69)	(n=270)	
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Yaş*	65,9 ± 11,6	61,4 ± 13,0	0,009 ⁺
Cinsiyet			0,979 ⁺⁺
Kadın	29 (42,0)	113 (41,9)	
Erkek	40 (58,0)	157 (58,1)	
Ek hastalık			
HT	24 (34,8)	68 (25,2)	0,110 ⁺⁺
DM	15 (21,7)	52 (19,3)	0,644 ⁺⁺
KAH	4 (5,8)	42 (15,6)	0,035 ⁺⁺
KOAH	7 (10,1)	16 (5,9)	0,280 ⁺⁺⁺
KBY	5 (7,2)	9 (3,3)	0,172 ⁺⁺⁺
Vital bulgular*			
SKB (mmHg)	105 ± 22	117 ± 20	<0,001 ⁺
DKB (mmHg)	61,9 ± 13,7	69,0 ± 12,3	<0,001 ⁺
Nabız (atım/dk)	107 ± 24	101 ± 20	0,070 ⁺
SpO2 (%)	90,7 ± 9,0	94,6 ± 4,1	0,001 ⁺
Vücut ısısı (°C)	38,5 ± 0,6	38,4 ± 0,7	0,066 ⁺
Başvuru şikayeti			
Ateş	69 (100,0)	270 (100,0)	-
Yorgunluk	65 (94,2)	259 (95,9)	0,517 ⁺⁺
İshal	34 (49,3)	83 (30,7)	0,004 ⁺⁺
Öksürük	20 (29,0)	48 (17,8)	0,038 ⁺⁺
Dizüri	25 (36,2)	32 (11,9)	<0,001 ⁺⁺
Dispne	13 (18,8)	40 (14,8)	0,411 ⁺⁺
Kültür pozitifliği			
İdrar kültürü	17 (24,6)	55 (20,4)	0,448 ⁺⁺
Kan kültürü	25 (36,2)	36 (13,4)	<0,001 ⁺⁺

*Ortalama ± SD, ⁺Student t testi, ⁺⁺Ki-kare testi, ⁺⁺⁺Fisher Exact test

HT; hipertansiyon, DM; diyabetes mellitus, KAH; koroner arter hastalığı, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBY; kronik böbrek yetmezliği, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diastolik kan basıncı, SpO2; oksijen saturasyonu

Hastane sonlanımlarına göre hastaların tanıları analiz edildi. Mortal seyreden hastalarda GIS malignite sıklığı sağ kalanlardan anlamlı derecede (p=0,005) yüksekti. Ancak diğer maligniteler açısından farklılık izlenmedi (Tablo 17).

Tablo 17. Hastane sonlanımına göre malignitelerinin analizi

Tanı	Exitus	Taburcu	p değeri
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Hematolojik	26 (37,7)	111 (41,1)	0,604 ⁺
GIS	22 (31,9)	45 (16,7)	0,005⁺
Akciğer	14 (20,3)	48 (17,8)	0,630 ⁺
Meme	5 (7,2)	28 (10,4)	0,435 ⁺
Jinekolojik	2 (2,9)	19 (7,0)	0,270 ⁺⁺
Prostat	1 (1,4)	7 (2,6)	0,491 ⁺⁺
Mesane	1 (1,4)	7 (2,6)	0,491 ⁺⁺
Kas-iskelet	1 (1,4)	2 (0,7)	0,496 ⁺⁺
SSS	0	2 (0,7)	0,634 ⁺
RCC	0	1 (0,4)	0,796 ⁺⁺

⁺Ki-kare testi, ⁺⁺Fisher Exact test

GIS; gastrointestinal sistem, SSS; santral sinir sistemi, RCC; renal hücreli karsinom

Hastane sonlanımlarına göre tedaviler karşılaştırıldı. Mortal seyreden hastalarda KT+RT alanların oranı daha yüksekti (p=0,009) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastane sonlanımına göre tedavilerin karşılaştırılması

Tedavi	Exitus (n=69)	Taburcu (n=270)	p değeri
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Tedavi			0,009⁺
KT	52 (75,4)	238 (88,1)	
KT+RT	16 (23,2)	25 (9,3)	
RT	1 (1,4)	2 (0,7)	

⁺Ki-kare testi, ⁺⁺Fisher Exact test, KT; kemoterapi, RT; radyoterapi

Hastane sonlanımlarına göre laboratuvar sonuçları karşılaştırıldı. Mortal seyreden hastaların üre (p<0,001), kreatinin (p<0,001) ve laktat (p<0,001) seviyeleri daha yüksek, WBC (p<0,001), lenfosit (p<0,001), monosit (p<0,001) ve hemoglobin (p<0,001) seviyeleri daha düşüktü (Tablo 19).

Tablo 19. Hastane sonlanımına göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Laboratuvar	Exitus (n=69)	Taburcu (n=270)	p değeri
	Med (min-max)	Med (min-max)	
Glukoz (mg/dl)*	147 ± 93	138 ± 52	0,287 ⁺
Üre (mg/dl)	60,2 (14,9-177)	37,1 (11,7-161)	<0,001 ⁺⁺
Kreatinin (mg/dl)	1,15 (0,24-6,33)	0,85 (0,26-6,50)	<0,001 ⁺⁺
WBC (x10 ⁹ /l)	0,60 (0,1-15,8)	0,97 (0,02-11,1)	<0,001 ⁺⁺
Nötrofil (x10 ⁹ /l)	0,16 (0,01-0,93)	0,26 (0,01-0,99)	0,085 ⁺⁺
Lenfosit (x10 ⁹ /l)	0,18 (0,01-10,5)	0,38 (0,01-7,1)	<0,001 ⁺⁺
Monosit (x10 ⁹ /l)	0,05 (0,01-0,90)	0,12 (0,01-1,30)	<0,001 ⁺⁺
Hemoglobin (g/dl)*	8,5 ± 2,2	9,7 ± 2,3	<0,001 ⁺
Laktat (mmol/l)*	3,5 ± 1,9	1,7 ± 1,2	<0,001 ⁺

*Ortalama ± SD, *Student t testi, ⁺⁺Mann Whitney U

WBC: Beyaz küre sayısı

Hastane sonlanımlarına göre CAR, PAR ve ilgili parametreler analiz edildi. Mortal seyreden hastalarda başvuru CRP (p<0,001), PRC (p<0,001), CAR (p<0,001) ve PAR (p<0,001) seviyesi sağ kalanlardan anlamlı derecede daha yüksekti. Albumin (p<0,001) seviyesi ise sağ kalanlarda daha yüksekti. Benzer şekilde, 24.saat CRP (p<0,001), PRC (p<0,001), CAR (p<0,001) ve PAR (p<0,001) seviyesinin sağ kalanlardan daha yüksek olduğu izlendi. Mortal olan hastalarda albumin seviyesi daha düşüktü (p<0,001) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastane sonlanımına göre CAR ve PAR seviyelerinin karşılaştırılması

PAR/CAR	Exitus (n=69)	Taburcu (n=270)	p değeri
	Med (min-max)	Med (min-max)	
Başvuru (n=344)			
CRP (mg/dl)	192 (7,5-431)	107 (2,2-495)	<0,001 ⁺
PRC (µg/l)	4,64 (0,03-233)	0,30 (0,02-153)	<0,001 ⁺
Albumin (g/dl)*	28,3 ± 5,5	35,0 ± 5,3	<0,001 ⁺⁺
CAR	7,5 (0,2-17,8)	3,1 (0,1-18,4)	<0,001 ⁺
PAR	0,17 (0,01-7,5)	0,009 (0-4,3)	<0,001 ⁺
24.saat (n=324)			
CRP (mg/dl)	239 (29,1-463)	139 (0,5-532)	<0,001 ⁺
PRC (µg/l)	6,16 (0,20-548)	0,46 (0,01-112)	<0,001 ⁺
Albumin (g/dl)*	26,3 ± 5,0	31,5 ± 6,3	<0,001 ⁺⁺
CAR	8,9 (0,8-19,3)	4,4 (0,1-24,8)	<0,001 ⁺
PAR	0,28 (0,01-22,8)	0,01 (0-4,7)	<0,001 ⁺

*Ortalama ± SD, ⁺Mann Whitney U, ⁺⁺Student t testi

CRP; C reaktif protein, PRC; prokalsitonin, CAR, CRP/albumin oranı, PAR; prokalsitonin/albumin oranı

Hastane sonlanımına göre diğer prognostik özelliklerin dağılımı analiz edildi. Mortal olan hastalarda acil servis sonlanımı YBÜ olan hastaların oranı daha fazla idi ($p<0,001$). Mortal olan hastalarda genel YBÜ kabul oranı belirgin derecede daha yüksekti ($p<0,001$). Ancak hastane sonlanımı ile hastanede ve YBÜ’de kalış süresi arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi (Tablo 21).

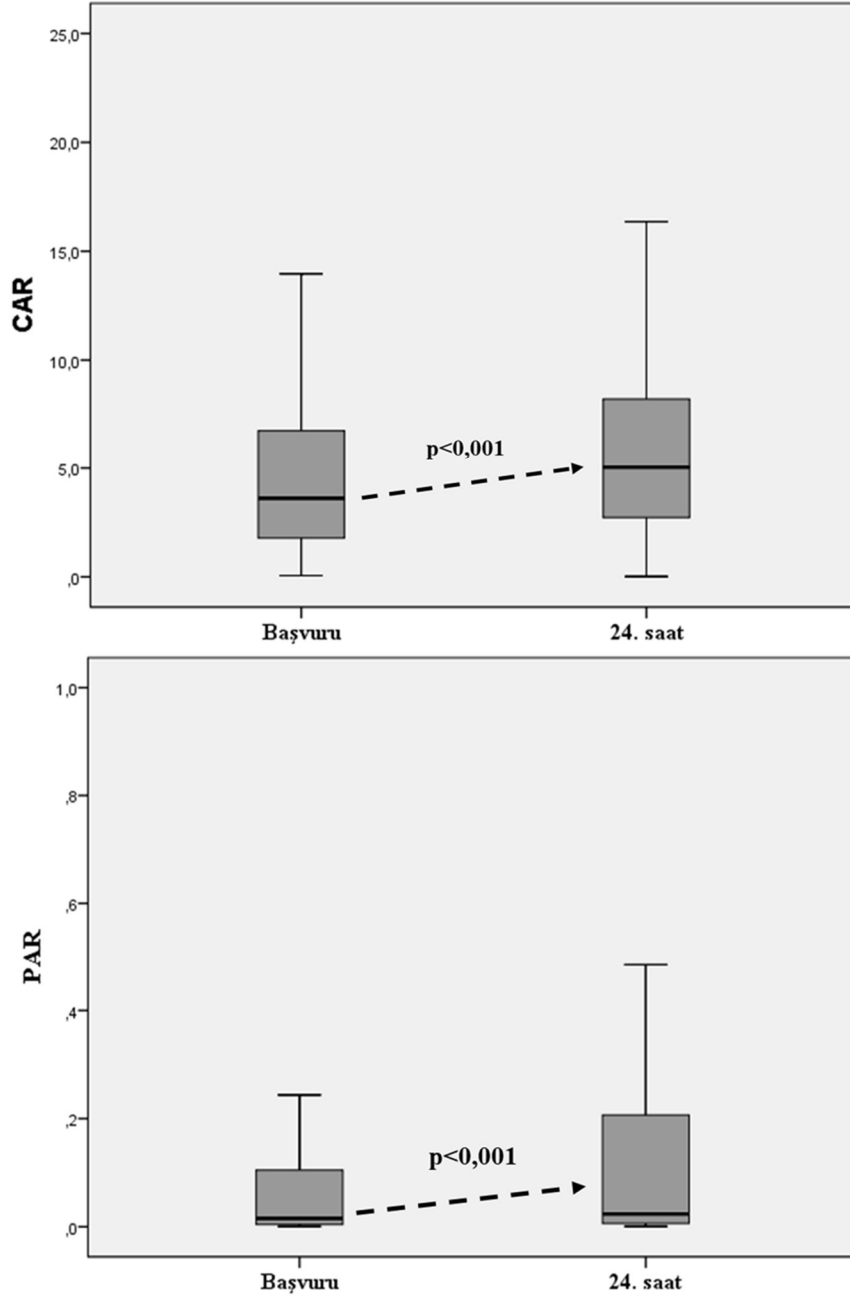
Tablo 21. Hastane sonlanımına göre prognostik özelliklerin karşılaştırılması

	Exitus (n=69)	Taburcu (n=270)	p değeri
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Acil sonlanım			<0,001⁺
Servis devir	35 (50,7)	238 (88,1)	
YBÜ	32 (46,4)	20 (7,4)	
Taburcu	0	12 (4,4)	
Exitus	2 (2,9)	0	
YBU Kabulü	54 (78,3)	23 (8,5)	<0,001⁺
Hastane kalış süresi (gün)*	7 (1-62)	8,5 (1-52)	0,097 ⁺⁺
YBÜ kalış süresi (gün)*	4,5 (1-36)	5 (1-15)	0,938 ⁺⁺

*Median (min-max), ⁺Ki-kare testi, ⁺⁺Mann Whitney U testi, YBÜ; yoğun bakım ünitesi

4.3. GRUP İÇİ ANALİZLER

Hastaların başvuru ve 24.saat CAR, PAR, CRP, PRC ve albumin seviyeleri karşılaştırıldı. Başvuru anında median 3,6 olan CAR değeri 24.saatte median 5,0 değerine yükselirken ($p<0,001$), başvuru anında median 0,01 olan PAR değeri 24.saatte anlamlı derecede artarak 0,02’ye yükselmişti ($p<0,001$) (Şekil 4).



Şekil 4. Başvuru ve 24.saatler arasında CAR ve PAR seviyelerinin değişimi

CAR ve PAR değerlerine benzer şekilde başvuru CRP ($p<0,001$) ve PRC ($p<0,001$) değerleri de 24.saatte anlamlı derecede yükselmişti. Ancak 24.saatteki albumin değeri başvuru değerlerinden daha ($p<0,001$) düşüktü (Tablo 22).

Tablo 22. CAR ve PAR seviyelerinin 24. saatteki değişimi

	Başvuru	24.saat	p değeri
	Med (min-max)	Med (min-max)	
CAR	3,6 (0,1-18,4)	5,0 (0,1-25)	<0,001 ⁺
PAR	0,01 (0,01-7,5)	0,02 (0,01-22,87)	<0,001 ⁺
CRP	121 (2,2-495)	156 (0,5-532)	<0,001 ⁺
PRC	0,52 (0,02-233)	0,73 (0,01-548)	<0,001 ⁺
Albumin*	33,7 ± 6,0	30,5 ± 6,4	<0,001 ⁺⁺

*Ortalama ± SD, ⁺Wilcoxon signed rank test, ⁺⁺Eşlerde t testi

CRP; C reaktif protein, PRC; prokalsitonin, CAR, CRP/albumin oranı, PAR; prokalsitonin/albumin oranı

4.4. ROC ANALİZLERİ

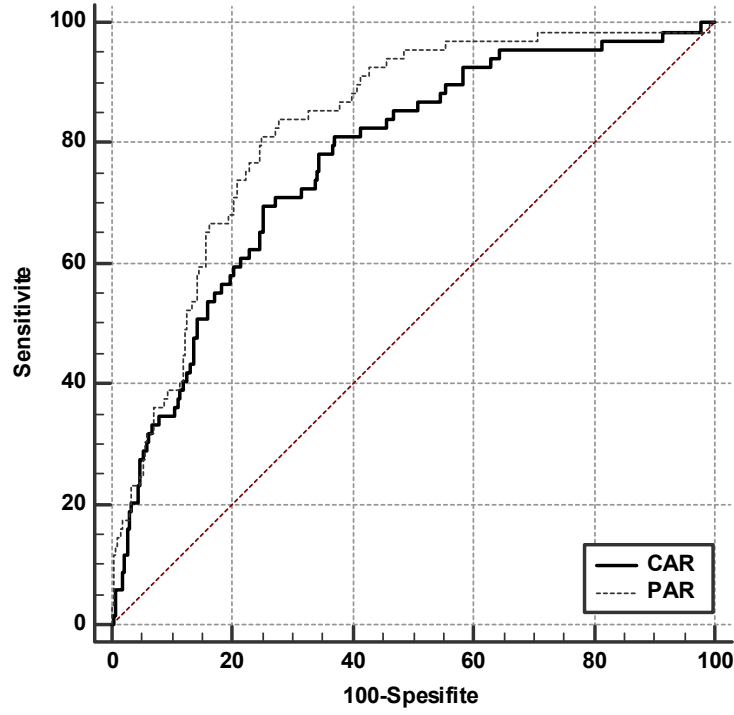
Hastane içi mortalitede CAR, PAR, CRP, PRC ve albumin seviyelerinin belirleyiciliği ROC analizleriyle değerlendirildi. Tüm parametrelerin hastane içi mortalitede belirleyici olduğu izlenirken, PAR (AUC=0,829, p<0,001) seviyelerinin belirleyiciliği PRC'den (AUC=0,818, p<0,001), CAR seviyesinin (AUC=0,771, p<0,001) belirleyiciliği CRP (AUC=0,725, p<0,001) seviyelerinden yüksekti. Albümin seviyesinin AUC=0,808 değeri CAR ve CRP'nin AUC değerlerinden daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 23).

Tablo 23. Hastane içi mortalitede başvuru CAR, PAR ve diğer belirteçlerin belirleyiciliği

	AUC	%95 GA	p değeri
CAR	0,771	0,723-0,815	<0,001
PAR	0,829	0,784-0,867	<0,001
CRP	0,725	0,674-0,772	<0,001
PRC	0,818	0,773-0,858	<0,001
Albumin	0,808	0,762-0,849	<0,001

CRP; C reaktif protein, PRC; prokalsitonin, CAR, CRP/albumin oranı, PAR; prokalsitonin/albumin oranı, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı

Hastane içi mortalitede CAR ve PAR seviyelerinin belirleyiciliğini gösteren ROC grafiği Şekil 5'te gösterildi.



Şekil 5. Hastane içi mortalite için başvuru CAR ve PAR değerlerinin ROC eğrisi

CAR seviyesinin (>5,20) hastane içi mortalitede %69,5 sensitivite, %74,7 spesifite gösterdiği izlenirken, PAR seviyesinin (>0,038) %81,1 sensitivite, %75 spesifite gösterdiği izlendi (Tablo 24).

Tablo 24. Hastane içi mortalitede başvuru CAR, PAR ve diğer belirteçlerin tanısal performansı

	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
CAR	>5,20	69,5	74,7	41,4	90,5
PAR	>0,038	81,1	75,0	45,5	94,0
CRP	>110,4	82,6	53,1	31,1	92,3
PRC	>1,01	81,1	73,9	44,4	93,9
Albumin	≤31,6	78,2	73,9	43,5	93,0

CRP; C reaktif protein, PRC; prokalsitonin, CAR, CRP/albumin oranı, PAR; prokalsitonin/albumin oranı, PPD; pozitif prediktif değeri, NPD; negatif prediktif değeri

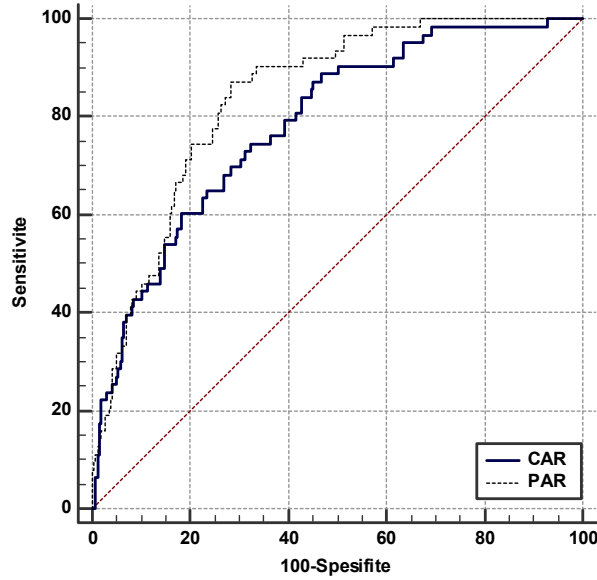
Hastane içi mortalitede 24.saat CAR, PAR, CRP, PRC ve albumin seviyelerinin belirleyiciliği analiz edildi. CAR (AUC=0,785, p<0,001) ve PAR (AUC=0,840, p<0,001) seviyelerinin hastane içi mortalitede iyi bir belirleyici olduğu görüldü (Tablo 25).

Tablo 25. Hastane içi mortalitede 24.saatteki CAR, PAR ve diğer belirteçlerin belirleyiciliği

	AUC	%95 GA	p değeri
CAR	0,785	0,736-0,829	<0,001
PAR	0,840	0,795-0,879	<0,001
CRP	0,747	0,696-0,794	<0,001
PRC	0,833	0,788-0,872	<0,001
Albumin	0,755	0,704-0,801	<0,001

CRP; C reaktif protein, PRC; prokalsitonin, CAR, CRP/albumin oranı, PAR; prokalsitonin/albumin oranı, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı

Hastane içi mortalitede 24.saat CAR ve PAR seviyelerinin belirleyiciliğini gösteren ROC grafiği Şekil 6'da gösterildi.



Şekil 6. Hastane içi mortalite için 24.saat CAR ve PAR değerlerinin ROC eğrisi

24. Saat CAR seviyesi (>5,86) hastane içi mortalitede %74,6 sensitivite, %67,7 spesifite göstermekteydi. Bu değerler PAR için (>0,042) sırasıyla %87,3 ve %71,6 idi (Tablo 26).

Tablo 26. Hastane içi mortalitede 24.saatteki CAR, PAR ve diğer belirteçlerin tanısal performansı

	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
CAR	>5,86	74,6	67,7	36,2	91,6
PAR	>0,042	87,3	71,6	43,0	95,8
CRP	>215,6	55,5	81,3	42,2	88,2
PRC	>1,09	90,4	67,7	40,7	96,7
Albumin	≤29,8	76,1	63,4	33,8	91,6

CRP; C reaktif protein, PRC; prokalsitonin, CAR, CRP/albumin oranı, PAR; prokalsitonin/albumin oranı, PPD; pozitif prediktif değeri, NPD; negatif prediktif değer

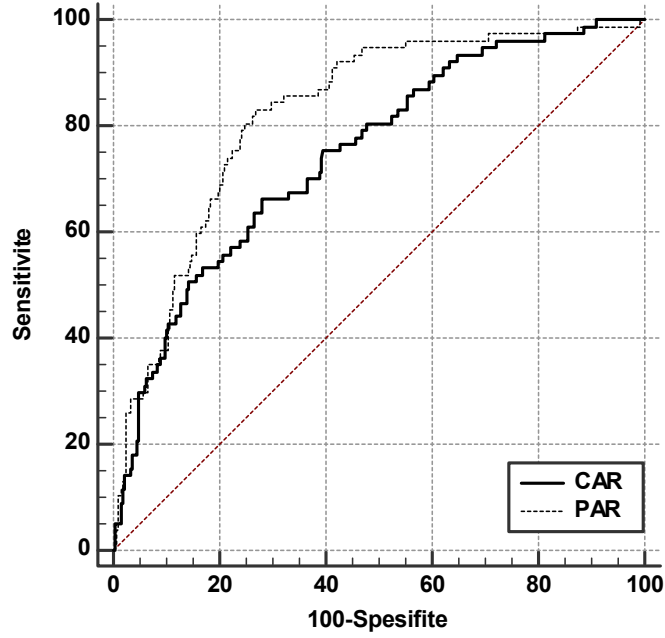
Hastane içi mortalite için yapılan analizler benzer şekilde YBÜ kabulü için de yapıldı. ROC analizlerinde başvuru CAR (AUC=0,747, p<0,001) ve PAR (AUC=0,823, p<0,001) seviyelerinin YBÜ kabulünde iyi bir belirleyici olduğu izlendi (Tablo 27).

Tablo 27. YBÜ kabulünde başvuru CAR, PAR ve diğer belirteçlerin belirleyiciliği

	AUC	%95 GA	p değeri
CAR	0,747	0,698-0,792	<0,001
PAR	0,823	0,779-0,862	<0,001
CRP	0,704	0,653-0,752	<0,001
PRC	0,813	0,768-0,853	<0,001
Albumin	0,805	0,759-0,845	<0,001

CRP; C reaktif protein, PRC; prokalsitonin, CAR, CRP/albumin oranı, PAR; prokalsitonin/albumin oranı, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı

Başvuru CAR ve PAR seviyelerinin YBÜ kabulü için ROC grafiği Şekil 7’de gösterildi.



Şekil 7. YBÜ kabulü için başvuru CAR ve PAR değerlerinin ROC eğrisi

Başvuru CAR seviyesinin 4,98’in üzerinde olması YBÜ kabulü için %66,2 sensitivite, %71,9 spesifite göstermekteydi. PAR seviyesinin 0,027’nin üzerinde olması ise YBÜ kabulünde %83,1 sensitivite, %73 spesifiteye sahipti (Tablo 28).

Tablo 28. YBÜ kabulünde başvuru CAR, PAR ve diğer belirteçlerin tanısal performansı

	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
CAR	>4,98	66,2	71,9	40,5	88,1
PAR	>0,027	83,1	73,0	47,1	93,8
CRP	>109,9	77,9	51,6	31,7	89,0
PRC	>1,01	80,5	74,9	48,1	93,0
Albumin	≤33	81,8	68,9	43,2	92,9

CRP; C reaktif protein, PRC; prokalsitonin, CAR, CRP/albumin oranı, PAR; prokalsitonin/albumin oranı, PPD; pozitif prediktif değeri, NPD; negatif prediktif değer

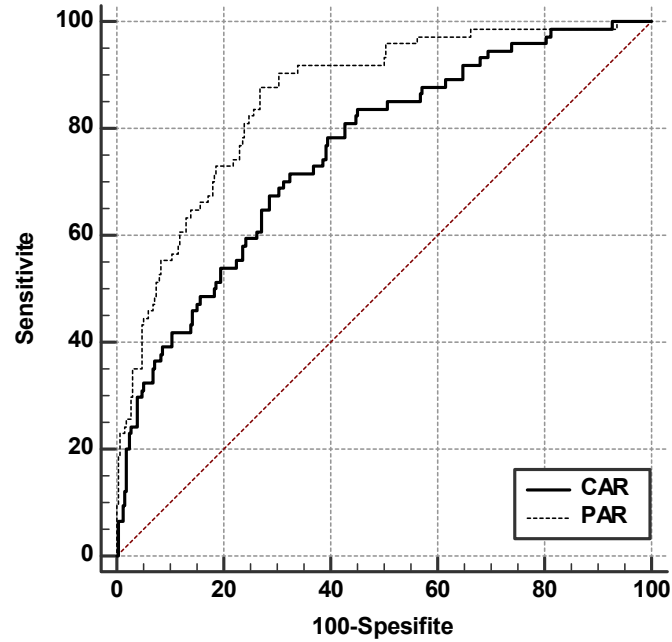
YBÜ kabulünde 24.saatteki CAR ve PAR seviyelerinin belirleyiciliği analiz edildi. ROC analizlerinde 24.saat CAR (AUC=0,756, p<0,001) ve PAR (AUC=0,858, p<0,001) seviyelerinin YBÜ kabulünde iyi bir belirleyici olduğu izlendi (Tablo 29).

Tablo 29. YBÜ kabulünde 24.saat CAR, PAR ve diğer belirteçlerin belirleyiciliği

	AUC	%95 GA	p değeri
CAR	0,756	0,705-0,802	<0,001
PAR	0,858	0,815-0,894	<0,001
CRP	0,721	0,669-0,769	<0,001
PRC	0,853	0,809-0,890	<0,001
Albumin	0,735	0,683-0,782	<0,001

CRP; C reaktif protein, PRC; prokalsitonin, CAR, CRP/albumin oranı, PAR; prokalsitonin/albumin oranı, AUC; eğri altında kalan alan, GA; güven aralığı

24.saat CAR ve PAR seviyelerinin YBÜ kabulü için ROC grafiği Şekil 8’de gösterildi.



Şekil 8. YBÜ kabulü için 24.saat CAR ve PAR değerlerinin ROC eğrisi

24.saat CAR seviyesinin 5,86'nın üzerinde olması YBÜ kabulü için %71,6 sensitivite, %67,6 spesifite gösterirken, PAR seviyesinin 0,042'nin üzerinde olması %87,8 sensitivite, %73,2 spesifite göstermekteydi (Tablo 30).

Tablo 30. YBÜ kabulünde 24.saatteki CAR, PAR ve diğer belirteçlerin tanısal performansı

	Cut-off	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
CAR	>5,86	71,6	67,6	36,9	88,9
PAR	>0,042	87,8	73,2	49,2	95,3
CRP	>244,8	45,9	86,4	50,0	84,4
PRC	>0,86	91,8	66,0	44,4	96,5
Albumin	≤28,6	67,5	70,4	40,3	88,0

CRP; C reaktif protein, PRC; prokalsitonin, CAR, CRP/albumin oranı, PAR; prokalsitonin/albumin oranı, PPD; pozitif prediktif değeri, NPD; negatif prediktif değer

5. TARTIŞMA

Kanser tedavi stratejilerindeki gelişmelere rağmen, özellikle sitotoksik kemoterapi rejimlerinin neden olduğu FEN hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Sistemik kanser tedavisiyle ilişkili morbidite ve mortalitenin ana nedeni olan FEN özellikle erken tanınmadığında ve uygun tedavi edilmediğinde prognozu kötü seyretmektedir (73). Prognoz hastaların yönetimi ve karar verme mekanizmalarında önemli rol oynamaktadır. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesi klinik araştırmaların ana hedefleri arasındadır (74). FEN prognozunun tahmin edilmesi için daha önce çeşitli demografik (75), klinik faktörler (76), MASCC (77), SOFA gibi skorlama sistemleri (78) ve laboratuvar belirteçleri (79) kullanılmıştır. Ancak acil serviste kullanılacak, ulaşılabilir, tekrarlanabilir ve hızlı sonuç veren yöntemlerin arayışı devam etmektedir. PRC ve CRP seviyeleri prognoz tahmini için uzun süredir kullanılmaktadır, ancak bu belirteçlerin albüminle birlikte kullanıldığında daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (80).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik özellikleri değerlendirildi. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $62,2 \pm 12,8$ idi. Yetişkinleri değerlendiren çalışmalarda FEN hastaları için benzer yaş dağılımları bildirilmiştir. Szwajcer ve ark'nın (81) çalışmasında ortalama yaş 59,5, Alsharawneh ve ark'nın (82) çalışmasında ise ortalama yaş 61 yaş bildirilmiştir. Kanser insidansının yaşla birlikte artış göstermesi nedeniyle FEN hastalarının ileri yaşta olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,4/1 idi. FEN hastalarını değerlendiren çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiştir. Alsharawneh ve ark'nın (82) çalışmasında acil servise başvuran 431 FEN hastasında erkek/kadın oranı 1,1/1 bildirilmiştir. Szwajcer ve ark'nın (81) çalışmasında ise kadın oranının erkeklerden daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada GIS ve akciğer maligniteleri çalışmamıza kıyasla daha nadirdi. Çalışmamızda erkeklerde daha yaygın olan akciğer ve GIS malignitelerinin daha sık olması erkek hakimiyetine neden olduğunu düşünüyoruz.

FEN hastalarımızda en yaygın komorbiditeler HT ve DM idi. Sereaphinan ve ark'nın (32) çalışmasında bulgularımıza benzer şekilde FEN hastalarında en yaygın

komorbiditeler arasında HT ve DM' nin yer aldığı ifade edilmiştir. FEN hastalarında HT ve DM'nin yaygın izlenmesinin FEN' den bağımsız olarak sık komorbiditeler olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Ateşe ek olarak, çalışmamızda en sık izlenen semptomların yorgunluk, ishal ve öksürük olduğu görüldü. Ancak dizüri ve dispne gibi çeşitli semptomlar da görülmüştü. FEN hastalarında daha önce benzer semptomlar görüldüğü ifade edilmiştir, ancak hastaların ileri yaşlı olması ve immünitadaki defektler nedeniyle semptomların belirgin olmayabileceği, tipik enfeksiyon semptomlarının görülmeyebileceği belirtilmiştir (52).

Çalışmamızda hastaların tanıları değerlendirildiğinde hematolojik maligniteler (%40,4) ön sırada yer almaktaydı. Bunu GIS ve akciğer gibi organların solid tümörleri izlemekteydi. Hematolojik malignitelerde FEN sıklığının yüksek olduğu önceki çalışmalarda da ifade edilmiştir (32). Hakim ve ark'nın (83) çalışmasında kansere bağlı FEN vakalarının %66'sının hematolojik malignitelere bağlı olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmaya sadece çocukların dahil edilmesi hematolojik malignite oranının çalışmamıza kıyasla daha yüksek olmasına neden olmuş olabilir.

Hematolojik malignitelerde önemli immünite hücrelerinin sayısı veya fonksiyonları azalmıştır. Bu nedenle solid tümörler nedeniyle sitotoksik kemoterapi alanlara kıyasla, hematolojik maligniteler nedeniyle sitotoksik kemoterapi alanlarda FEN epizotları daha yaygın ve daha uzun seyretmektedir (84).

Bachlitzanaki ve ark'nın (85) çalışmasında solid tümöre bağlı FEN olguları değerlendirilmiştir. Bulgularımıza benzer şekilde en yaygın solid tümörlerin akciğer ve GIS maligniteleri olduğu ifade edilmiştir. FEN hastalarının yaş ortalamasının yüksek olması akciğer ve GIS gibi malignitelerin daha yaygın görülmesine neden olmuş olabilir. Ayrıca akciğer malignitesi erkeklerde en yaygın izlenen solid tümörler arasında yer almaktadır (86).

Yüksek mortalite ile seyretmesi nedeniyle acil servise başvuran FEN hastaları sıklıkla hospitalize edilmektedir. Bu durum FEN'in kötü prognozuna işaret ettiği gibi, aynı zamanda FEN'in yüksek sağlık harcamalarına neden olduğunu da göstermektedir.

Baugh ve ark'nın (87) çalışmasında 2006-2014 yılları arasında Birleşik Devletler'de acil servise 348,868 FEN başvurusunun olduğu, bu başvuruların %94'ünün hospitalizasyonla sonuçlandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ise acil servise başvuran 344 FEN hastasının %95,6'sı hospitalize edilmişti. Bu oranlar FEN'in ciddiyetini göstermekteydi. FEN'in ciddiyetine ek olarak risk sınıflaması için geliştirilen sistemlerin yeterli performansta olmaması veya yavaş sonuçlanması ayaktan tedavi edilebilecek hastaların da hospitalizasyonuna neden olabilir. Basit, objektif ve geçerliliği test edilmiş risk sınıflamaları ile acil serviste yapılan sistematik bir değerlendirme ile hospitalizasyon oranları azaltılabilir. Çalışmamızda değerlendirilen PAR ve CAR seviyeleri hastaların hospitalizasyon kararına yardımcı olabilir.

Çalışmamızda hastaların hastanede kalış süresi median 8 gündü. Ortalama hastanede kalış süresi Schelenz ve ark'nın (88) çalışmasında 9,2 gün, Weycker ve ark'nın (89) çalışmasında ise 8,4 gün bildirilmiştir. Bu süreler bulgularımızla örtüşmekteydi. Hematolojik malignitelere bağlı FEN vakalarını değerlendiren çalışmalarda daha uzun hospitalizasyon süreleri bildirilmiştir. Çalık ve ark'nın (90) çalışmasında hematolojik malignitelere bağlı FEN gelişen hastaların yaklaşık yarısının 14 günden uzun süre hospitalize edildiği ifade edilmiştir.

Çalışmamızda hastane içi mortalite oranı %20,1 idi. Hastanede kalış süresi ise median 8 gün idi. Benzer mortalite oranları bildiren çalışmalar olduğu gibi daha yüksek veya düşük mortalite oranı bildiren çalışmalar da mevcuttu. Hosiriluck ve ark'nın (91) çalışmasında 127 FEN hastasında mortalite oranı çalışmamıza benzer şekilde %17,3 bildirilmiştir. Mortalite oranını daha düşük bildiren çalışmalar da bulunmaktaydı. Hatamabadi ve ark (92) 2019 yılındaki çalışmasında onkoloji servisine kabul edilen yaş ortalaması $50,9 \pm 17,7$ olan 357 FEN hastasında mortalite oranı %5,3 bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza ise PAR ve CAR oranları olan FEN hastalarının dahil edilmesi ve yaş ortalamasının daha yüksek olması ($62,2 \pm 12,8$) ve acil servise kabul edilen hastaların değerlendirilmesi nedeniyle daha yüksek bir mortalite oranı elde edilmiş olabilir. Sereaphinan ve ark'nın (32) çalışmasında FEN nedeniyle hospitalize edilen yaş ortalaması $53,7 \pm 16,3$ olan 153 hastada mortalite oranı %12,5 bildirilmiştir. Pathak ve ark'nın (93) çalışmasında ise hastane içi mortalite oranı %2,6 bildirilmiştir. Bu çalışmaya sadece meme kanseri hastalarının dahil

edilmesi düşük mortalite oranlarının elde edilmesine neden olmuş olabilir. Çalışmamızda ise FEN hastalarının çoğu hematolojik maligniteye sahipti. Hematolojik malignitesi olan hastalarda gelişen FEN tablosunun mortalitesinin yüksek seyrettiği bilinmektedir (84). Hastanemizin ayrıca bir sevk merkezi olarak görev yapması daha şiddetli veya ağır FEN vakalarının çalışmaya dahil edilmesinin nedeni olabilir.

Tam tersine daha yüksek mortalite oranları bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Mortalite oranı Reyes Mondragon ve ark'nın (94) çalışmasında %27,2, Osmani ve ark'nın çalışmasında %26 (95), Aslan ve ark'nın (96) çalışmasında %25,4 bildirilmiştir. Çalışmalar arasında mortalite oranlarında farklılık izlenmesinde acil serviste FEN hastalarının yönetim seviyesi, hastanelerin ve ülkelerin gelişmişlik düzeyi etkili olmuş olabilir. Ek olarak, FEN etiyojilerinin farklı olması (hematolojik-solid tümörler) veya dahil edilen hastaların farklı özelliklerde olması (yetişkin-çocuk hastalar) mortalite oranlarını etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda mortalite ile ilişkili faktörler araştırıldığında ileri yaş, düşük kan basıncı ve kan kültür pozitifliğinin mortaliteyle ilişkili olduğu görüldü. Yaş artışıyla birlikte fizyolojik rezervlerin ve organ fonksiyonlarının azaldığı bilinmektedir. FEN hastalarında prognoz tahmini için geliştirilen MASCC skorlamasında 60 yaşından genç olmak düşük riskli hastaların tanımlanmasında kullanılmaktadır (97). İleri yaş aynı zamanda FEN hastalarında komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (44). Yaşa benzer şekilde hipotansiyon da MASCC skorlama sistemine entegre edilmiştir (98). Pal ve ark'nın (76) 2024 yılındaki çalışmasında yüksek kan basıncı olan FEN hastalarının kötü prognoz açısından düşük riskli olduğu ifade edilmiştir. Lee ve ark'nın (78) çalışmasında da benzer şekilde düşük sistolik ve diastolik kan basıncının FEN olgularında mortaliteyle ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Başvuru şikayetleri arasından ishal, öksürük ve dizüri gibi semptomların mortaliteyle ilişkili olduğu görüldü. Bulgularımız bakteriyemi semptomlarının mortal seyreden vakalarda daha yaygın olduğuna işaret etmekteydi. Aynı zamanda kan kültürü pozitifliğinin mortal seyredenlerde daha yaygın olması bunu desteklemekteydi. Lee ve ark'nın (78) 2018 yılındaki çalışmasında acil servise FEN ile başvuran hastalar arasında bakteriyeminin mortal seyredenlerde daha yaygın olduğu ifade edilmiştir.

FEN etiyojileri değerlendirildiğinde ise GİS malignitelerinin mortaliteyle ilişkili olduğu, ancak hematolojik malignitelerin ilişkili olmadığı görüldü. GİS malignitelerinin ileri yaşta yaygın olması prognozla ilişkilendirilmesine neden olmuş olabilir. Diğer taraftan GİS malignitelerinin prognozla ilişkili olmadığını bildiren sonuçlar da bulunmaktadır. Ancak bu çalışmada 14 GİS kanseri olması sonuçları sınırlandırmış olabilir (78). Yapılan alışmalarda FEN'in özellikle hematolojik malignitelerde grldği, hematolojik malignitelerde ise daha mortal seyrettiği ifade edilmiştir. Kuderer ve ark'nın (99) alışmasında hematolojik malignitelerin mortalite riskini arttırdığı, mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise hematolojik maligniteler mortaliteyle ilişkilendirilememiştir. Hematolojik malignitelere bağlı FEN hastaları yüksek riskli kabul edildiği için çalışmamızda erken tanı ve tedaviyle prognozları düzeltilmiş olabilir. Ayrıca bu hastaların yakın takipli olması FEN açısından farkındalığı arttırmış olabilir. Ek olarak hematolojik maligniteleri mortaliteyle ilişkili olmadığını ifade eden bulgular daha önce bildirilmiştir (78).

Çalışmamızın bir diğer bulgusu KT+RT alan hastalarda mortalite oranlarının sadece KT yada RT alanlar yada herhangi onkolojik tedavi almayanlardan daha yüksek olmasıydı. Bu bulgular hastalık şiddeti fazla olan hastalarda tedavi yoğunluğunun fazla olması ile ilişkili olabilir.

Laboratuvar parametreleri arasından üre, kreatinin ve laktat yüksekliliği ile WBC, lenfosit, monosit ve hemoglobin dşklği'nin çalışmamızda mortaliteyle ilişkili olduğu görüldü. Acil serviste hızlıca değerlendirilebilen bu parametrelerin kritik hastalardaki önemi bilinmektedir. Üre ve kreatinin seviyeleri renal fonksiyonlar ve volüm durumu hakkında bilgi verirken, laktat seviyeleri kritik hastalıklardaki prognoz açısından önemi kanıtlanmış, çok sayıda algoritmaya dahil edilmiş bir parametredir (100,101). Lökosit ve lenfositlerin mikroorganizmalara karşı oynadığı rol dikkate alındığında sepsis hastalarında lenfopeni ve lökopeninin kötü prognozla ilişkili olması şaşırtıcı değildir (102). Ancak monosit seviyeleri hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda sepsis hastalarında monosit sayısının azaldığı ve sepsis şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilirken bazı çalışmalarda gösterilememiştir (103,104). Chung ve ark'nın (102) alışmasında sepsis hastalarında monosit sayısındaki azlığın 28 günlük mortaliteyle ve septik şok ile ilişkili olduğu

bildirilmiştir. Monositlerin prognoz üzerindeki etkisi doğal bağışıklıkta görevli olmalarına bağlanmıştır.

Bakteriyemi tanısında uzun süredir kullanılan PRC, sepsis ve FEN hastalarında aynı zamanda prognozla ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Çalışmamızda başvuru PRC seviyelerinin hastane içi mortalite (AUC=0,808, sensitivite %81,1, spesifite %73,9) ve YBÜ kabulünde (AUC=0,813, sensitivite %80,5, spesifite %74,9) belirleyici olduğu izlendi. FEN hastalarında daha önce PRC seviyeleri değerlendirilmiş ve bulgularımıza benzer sonuçlar bildirilmiştir (69,94,105).

Reyes Mondragon ve ark'nın (94) 2021 yılındaki çalışmasında 72 FEN hastasında PRC seviyelerinin hastane içi mortalitede belirleyici olduğu bildirilmiştir. PRC seviyesi 0.46 ng/ml'nin üzerinde olması %90 sensitivite, %57 spesifiteye sahipti. Çalışmamızda PRC için (>1,01) bu değerler sırasıyla %81,1 ve %73,9 idi. Çalışmamızda benzer bir tanısal performansa rağmen daha yüksek bir eşik değer izlenmesi daha geniş bir örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabilir. 344 hastanın değerlendirilmesi PRC eşik değerleri için daha doğru bir sonuca ulaşılmasını sağlamış olabilir. Coyne ve ark'nın (69) 2022 yılındaki çalışmasında acil servise başvuran 198 FEN hastasında başvuru PRC seviyelerinin hastane içi mortalitede %92,9 sensitivite, %40,2 spesifite, YBÜ kabulünde ise %100 sensitivite, %39,9 spesifite gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise başvuru PRC seviyelerinin YBÜ kabulündeki sensitivitesi %80,5, spesifitesi %74,9 idi, 24. Saat PRC seviyelerinde ise bu değerler sırasıyla %91,8 ve %66 idi. Kim ve ark'nın (105) çalışmasında 286 FEN hastasında PRC seviyelerinin bakteriyemi ile ilişkili olduğu, bakteriyeminin erken tanısı için kullanışlı olabileceği ifade edilmiştir.

Kanser çalışmalarında en çok araştırılan ve en iyi bilinen akut faz reaktanı CRP'dir. PRC'ye kıyasla daha yavaş yükselen CRP seviyeleri hastaların prognozu hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır (106). CRP yüksekliği aynı zamanda etiyolojik neden hakkında da bilgi sağlamaktadır (107). Çalışmamızda başvuru CRP seviyelerinin hastane içi mortalite ve YBÜ kabulüyle ilişkili olduğu izlendi. Ahn ve ark'nın (108) çalışmasında ciddi komplikasyon ve ölüm varlığını kötü prognoz grubu olarak tanımlamıştır. Çalışmada FEN hastalarında CRP yüksekliğinin bulgularımıza

benzer şekilde kötü prognozla ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Fujita ve ark'ı (109) ise 59 akciğer kanseri olgusunda CRP seviyesinin 10 mg/dl'nin üzerinde olmasının dirençli FEN için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir.

CRP seviyesi enfeksiyon ve inflamasyon şiddetiyle korelasyon göstermektedir (109). Özellikle tedaviye yanıt alınamayan olgularda tedavi direncine veya yanlış tedaviye işaret etmektedir. Tedavinin takibi açısından kullanıldığında ise yüksek CRP seviyeleri uygun tedavinin daha erken belirlenmesine olanak sağlayarak hastaların prognozlarının düzeltilmesine yardımcı olabilir.

Bir negatif akut faz reaktanı olan albumin PAR ve CAR hesaplamasında kullanılmaktadır. Çalışmamızda başvuru ve 24. saat albumin seviyesi mortal seyreden hastalarda daha düşüktü. Başvuru albumin seviyesi mortal seyredenlerde $28,3 \pm 5,5$ g/dl, taburcu olanlarda ise $35,0 \pm 5,3$ g/dl idi. Carmona-Bayonas ve ark'nın (44) çalışmasında FEN hastaları albumin seviyelerine göre ikiye ayrılmıştır. Albumin seviyesi 30 g/dl'nin altında olan hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğu ifade edilmiştir.

Serum total protein ve albumin seviyeleri nutrisyonel durumun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Albumin seviyelerindeki düşüklük nutrisyonel durumun kötü olmasıyla ve dolayısıyla kötü prognozla ilişkilidir. FEN gelişen ve gelişmeyen kanser hastaları karşılaştırıldığında albumin seviyelerindeki düşüklüğün FEN gelişimiyle ilişkili olduğu anlaşılmıştır (110).

Albumin seviyelerinin daha önce FEN hastalarındaki prognostik önemi çalışılmıştır. Dimitrijevic ve ark'nın (10) 2024 yılındaki çalışmasında 185 FEN hastasında albumin seviyelerinin hastane içi mortalite (AUC=0,750, sensitivite %75, spesifite %67), 28 günlük mortalitede orta düzeyde belirleyici olduğu, MASCC skorlarına albumin seviyelerinin eklenmesi ile prediktif değerinin artış gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastane içi mortalitede benzer sonuçlara ulaşılmıştı (AUC=0,808, %78,2 sensitivite, %73,9 spesifite).

Sistemik bakteriyel enfeksiyonların tanısında kullanılan CRP, PRC ve albumin seviyelerinin birlikte değerlendirildiğinde çeşitli klinik durumlarda hastalık şiddeti veya prognoz için daha iyi bir gösterge olduğu düşünülmektedir (12,111,112).

Çalışmamızda ROC analizlerinde hastane içi mortalite ve YBÜ kabulünde PAR ve CAR oranlarının iyi bir belirleyici olduğu izlendi. Başvuru PAR seviyesinin ($>0,038$) mortalite için $AUC=0,829$, CAR seviyesinin ($>5,2$) $AUC=0,771$ değerine sahip olduğu izlendi. Benzer şekilde 24.saat PAR ve CAR değerleri de hastaların prognozuyla ilişkiliydi. Bildiğimiz kadarıyla FEN hastalarında PAR ve CAR oranlarının prognoz üzerindeki etkisini birlikte değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmalarda PAR ve CAR düzeyleri sıklıkla sepsis hastaları için değerlendirilmiştir (71,80,113).

PAR seviyelerinin prognoz üzerindeki etkisi çeşitli hastalıklarda değerlendirilmiştir. Bu hastalıklar arasında peritoneal diyaliz (114), sepsis (71,113) ve akut böbrek yetmezliği (115) yer almaktadır. PAR'ın prognostik önemi özellikle sepsis çalışmalarından elde edilmiştir (71,80,113). FEN hastalarında mortalitenin ana nedeni bakteriyemi, sepsis veya septik şok olduğu için PAR seviyelerinin FEN hastalarının prognozunda da kullanılabileceği düşünülebilir (32).

Yoo ve ark'nın (116) 2024 yılındaki çalışmasında acil servise başvuran ve sepsis izlenen 3499 hasta değerlendirilmiştir. Acil servis başvurusunda değerlendirilen PAR seviyelerinin mortal seyreden hastalarda daha yüksek olduğu ve 28 günlük mortalitede belirleyici olduğu ifade edilmiştir. Ancak çalışmamızda kıyasla PAR seviyeleri için daha düşük bir tanısal performans bildirmişlerdir ($AUC=0,533$). İzole sepsis olgularını değerlendirmeleri daha düşük AUC değerleri elde etmelerine neden olmuş olabilir. Keskin ve ark'nın (113) 2024 yılında yaptığı çalışmada YBÜ'ye sepsis nedeniyle kabul edilen 86 hastada başvuru PAR seviyesinin mortal seyredenlerde daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bizim bulgularımızda da mortal seyreden olgularda PAR seviyesi daha yüksekti. Li ve ark'nın (71) 2023 yılındaki çalışmasında YBÜ'ye sepsis nedeniyle kabul edilen 340 hastada başvuru PAR seviyesinin mortal seyreden hastalarda daha yüksek olduğunu, PAR seviyeleriyle SOFA skorlarının korelasyon gösterdiği ve $PAR>0,256$ seviyesinin 28 günlük mortalite %43,1 sensitivite, %81,5 spesifite gösterdiği ifade edilmiştir. Çalışmamızda ise hastane içi mortalitede başvuru PAR seviyesinin ($>0,038$) %81.1 sensitivitesi, %75 spesifitesi mevcuttu.

Sepsis hastalarında PAR seviyelerinin prognozda yeterli hassasiyeti olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Şahin ve ark'nın (117) 2023 yılındaki

çalışmasında ise ürosepsis nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen 156 hastada PAR'ın 14 ve 28 günlük mortalitede belirleyici olmadığı ifade edilmiştir. Belirteçlerin YBÜ kabulünde alınan numunelerden hesaplanması PAR'ın prognostik önemini gösterilmesini engellemiş olabilir. YBÜ öncesinde hastaların çoğuna acil serviste agresif sıvı tedavisi ve profilaktik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Bu yüzden YBÜ başvurusunda değerlendirilen belirteçler acil servisteki tedavilerden etkilenmiş olabilir. Daha önce tedavi almamış hastaların dahil edilmesi nedeniyle acil serviste yapılan çalışmalar daha doğru bilgiler sağlayabilir.

Çalışmamızda ise PAR seviyeleri hastaların acil servis başvurusu sırasında değerlendirilmiştir. Nadir ve ark'nın (118) 2024 yılındaki çalışmasında 903 hospitalize kanser hastasında PAR seviyelerinin bakteriyemi tahmininde başarılı olduğu ve prognoz tahmininde kullanılabileceği ifade edilmiştir. Bu bulgular bakteriyemi veya sepsisle ilişkili durumlarda PAR'ın prognostik önemine işaret etmekteydi. Tablo 31'de PAR ve CAR seviyelerinin prognoz tahmininde kullanıldığı güncel çalışmalar özetlenmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla CAR seviyesi daha önce iki çalışmada FEN hastalarının prognoz tahmini için değerlendirilmiştir (119,120). Ancak bu çalışmalarda PAR düzeyleri ve 24.saat ölçümleri dikkate alınmamıştır. Yazıcı ve ark'nın (119) 2022 yılındaki çalışmasında 156 FEN hastasında başvuru CAR seviyesi median 58 değerinden ikiye bölünmüştür. Düşük CAR seviyesindeki hastaların 90 günlük mortalite oranlarının %24, yüksek CAR grubundakilerin ise %45 olduğu bildirilmiştir. Çalışmada CAR seviyelerinin tanısal performans değerleri verilmemiştir. Ancak bu sonuçlar bulgularımızla örtüşmekteydi. Kaçar ve ark'nın (120) 2024 yılında yayınladığı bildiri ise onkoloji servisindeki solid tümörü olan 203 FEN hastasında CAR seviyelerinin 30 günlük mortalitede belirleyici olduğu ifade edilmiştir. CAR için AUC=0,742 bildirilmiştir. Acil servise başvuran hastaların değerlendirilmesi, çalışmamızda FEN için daha genellenebilir sonuçlara ulaşılmasını sağlamıştır. Sadece solid tümöre bağlı olguların değerlendirilmesi prognozu kötü olabilen hematolojik maligniteler hakkında bilgi vermemektedir.

Tablo 31. PAR ve CAR oranlarının prognoz tahmininde kullanıldığı çalışmaların özeti

Yazar	N	Hastalık	Sonlanım	Sonuç
PAR				
Li ve ark 2023 (71)	340	Sepsis	28 günlük mortalite	PAR (0,256) için AUC=0,720 %43,1 sensitivite %81,5 spesifite
Wang ve ark 2023 (80)	128	Sepsis	28 günlük mortalite	PAR (0,830) için AUC=0,835 %70,8 sensitivite %92,5 spesifite
Yoo ve ark 2024 (116)	3499	Sepsis	28 günlük mortalite	PAR (4,51) için AUC=0,533 %60,1 sensitivite %46,1 spesifite
Chen ve ark 2021 (115)	171	Akut böbrek yetmezliği	Hastane içi mortalite	PAR (0,682) için AUC=0,864 %79,7 sensitivite %83,2 spesifite
Keskin ve ark 2024 (113)	86	Sepsis	Hastane içi mortalite	PAR için AUC=0,860 %79,2 sensitivite %81,8 spesifite
Şahin ve ark 2023 (117)	156	Ürosepsis	28 günlük mortalite	PAR (0,077) için AUC=0,579
Ayrancı ve ark 2023 (12)	855	Hospitalize COVID-19	Hastane içi mortalite	PAR (0,04) için AUC=0,804 %74,8sensitivite %73,4 spesifite
CAR				
Yoo ve ark 2024 (116)	3499	Sepsis	28 günlük mortalite	CAR (5,40) için AUC=0,585 %60,3 sensitivite %53,4 spesifite
Yu ve ark 2021 (121)	196	Yanık hastaları	Sepsis gelişimi (30 günlük)	CAR (1,66) için AUC=0,793, %74,3 sensitivite %72,2 spesifite
Turcato ve ark 2024 (122)	962	Acil servise başvuran enfeksiyon hastaları	30 günlük mortalite	CAR (1,66) için AUC=0,718
Kaçar ve ark 2024 (120)	203	Onkoloji servisindeki FEN hastaları	30 günlük mortalite	CAR (97) için AUC=0,742
Yazıcı ve ark 2022 (119)	156	Onkoloji servisindeki FEN hastaları	90 günlük mortalite	CAR>58
Kaplan ve ark 2020 (123)	228	Sepsis	Hastane içi mortalite	CAR için AUC=0,504
Park ve ark 2018 (124)	875	YBÜ hastaları	28 günlük mortalite	CAR (34,3) için AUC=0,594, %64,2 sensitivite %52,7 spesifite
Wang ve ark 2023 (125)	163	Travmatik beyin hasarı	Hastane içi mortalite	CAR (3,3) için AUC=0,779, %73,5 sensitivite %72,1 spesifite
Özcan ve ark 2022 (126)	256	Akut pulmoner emboli	6 aylık mortalite	CAR (5,3) için AUC=0,763, %65,3 sensitivite %65,6 spesifite
Ayrancı ve ark 2023 (12)	855	Hospitalize COVID-19	Hastane içi mortalite	CAR (>20,5) için AUC=0,762, %62,6 sensitivite %77,7 spesifite

Yu ve ark'nın (121) 2021 yılındaki çalışmasında ciddi yanık hastalarında CAR seviyeleri sepsis tahmini için kullanılmıştır. Başvuru CAR seviyelerinin (>1,66) sepsis gelişimi için %74,3 sensitivite %72,2 spesifite gösterdiği görülmüştür. Çalışmada CAR seviyeleri 1,66'ya göre ayrıldığında CAR>1,66 olan hastaların 28 günlük mortalitesinin CAR<1,66 olanlardan daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Liu ve ark'nın (127) yaptığı meta-analizde 9 çalışma ve toplamda 3224 sepsis hastası değerlendirilmiş, yüksek CAR seviyelerinin mortalite artışıyla ilişkili olduğu kaydedilmiştir. CAR seviyelerinin prognoz tahmininde kullanışlı olmadığını ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır. Kaplan ve ark'nın (123) çalışmasında ise YBÜ'ye kabul edilen 228 hastada CAR seviyelerinin hastane içi mortalitede tek başına belirleyici olmadığı, presepsin/albumin oranının prognoz açısından daha üstün olduğu ifade edilmiştir.

YBÜ'ye kabul edilen FEN hastalarında mortalite riskinin %80'e kadar artış gösterdiği bilinmektedir. Çalışmamızda bu nedenle prognoz değerlendirmesinde mortalite haricinde YBÜ kabulü de değerlendirildi. Bulgularımız diğer çalışmalardan farklı olarak hem başvuru hem de 24.saat PAR ve CAR seviyelerinin YBÜ kabulünde belirleyici olduğunu gösterdi. PAR ve CAR seviyeleri yüksek olan hastaların prognozu kötü olacağı düşünülerek daha agresif tedavi ve yakın takip açısından YBÜ'ye kabul edilmeleri dikkate alınabilir. Tam tersine YBÜ kabulü açısından düşük riskli değerlendirilen hastaların ise acil serviste veya yatan hasta servislerinde tedavisi düşünülebilir.

Çalışmamızda başvuru değerlerinde olduğu gibi 24.saat değerlerinin de prognostik açıdan önemli olduğu görüldü. FEN hastalarının acil servise başvuru süreleri farklılık göstermektedir. Bu nedenle acil servis başvurusu sırasında değerlendirilen belirteçler homojen bir zamanlamayı yansıtmamaktadır. Ancak 24.saat bulgularının da başvuru seviyelerine yakın performans göstermesi PAR ve CAR oranlarının semptom süresi ile başvuru süresi arasındaki zamandan etkilenmediğine ve aynı zamanda hastaların izleminde de kullanılabilmesine işaret etmekteydi. Wang ve ark'nın (80) 2023 yılındaki çalışmasında 128 sepsis hastasında başvuru değerlerine ek olarak, 3.gün ve 5.gün değerlerinin de hastaların takibinde ve prognozunda önemli olduğu ifade edilmiştir. Anush ve ark'nın (128) 2019 yılındaki çalışmasında sepsis hastalarında 0, 2 ve 5.günlerdeki CRP seviyeleri değerlendirilmiştir. Sağ kalan

hastalarda CRP seviyesinde özellikle ikinci günde bir azalma olduğu, mortal seyredenlerde ise bu azalmanın görülmediği bildirilmiştir. Çalışmada sepsis hastalarında başvuru değerlerinde olduğu gibi takip ölçümlerinin de prognoz açısından değerli olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda da bu doğrultuda mortal seyreden hastalarda 24.saat CRP seviyeleri daha yüksek bulunmuştu ve 24.saat CRP seviyelerinin mortaliteyle ilişkili olduğu görülmüştü.

ROC analizlerinde 24.saat albumin seviyelerinin hastane içi mortalite için AUC seviyelerinin (0,755), başvuru AUC (0,808) seviyelerinden düşük olduğu izlendi. Bu bulgular albüminin nutrisyonel durumla ilişkili olmasıyla açıklanabilir. FEN hastalarının hospitalizasyonu sonrasında 24. Saate kadar verilen tedaviler albumin seviyelerini etkilemiş olabilir. Albumin seviyelerinin tedaviden etkilenmesi albüminin tanısallığını kötü etkilemiş olabilir. Başvuru albumin seviyeleri prognoz hakkında daha doğru bilgiler sağlayabilir.

Çalışmamızda hastane içi mortalite tahmininde PAR ve CAR değerlerinin AUC seviyelerinin tek başına PRC veya CRP değerlerinin AUC seviyelerinden daha yüksek olduğu izlendi. CAR değerinin tek başına CRP'den PAR değerinin ise tek başına PRC'den daha kullanışlı olduğu çeşitli hastalıklarda bildirilmiştir. Wang ve ark'nın (80) çalışmasında sepsis hastalarında PAR değerinin septik şok ve 28 günlük mortalite tahmininde tek başına PRC ve tek başına albüminden daha önemli olduğu ifade edilmiştir. Çakırca ve ark'nın (129) çalışmasında COVID-19 şiddetinin gösterilmesinde PAR seviyesinin tek başına PRC'den üstün olduğu bildirilmiştir. Akkeçeci ve ark'nın (130) çalışmasında ise Takayasu arteritinde CAR seviyesinin hastalık şiddetinin gösterilmesinde tek başına CRP'den daha üstün olduğu belirtilmiştir. Ranzani ve ark'nın (131) çalışmasında ise sepsis ve septik şok nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen hastalarda CAR seviyesinin 90 günlük mortalite tahmininde sadece CRP'den daha başarılı olduğu ifade edilmiştir. Diğer hasta gruplarıyla yapılan bu çalışmalardaki bulgular bizim bulgularımızla örtüşüyordu. FEN olan hastalarda tek başına PRC ve CRP bakmak yerine PAR değerinin ve CAR değerinin hesaplanmasının mortalite tahmininde daha başarılı olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Retrospektif dizayndaki çalışmamız bu dizaynın tüm sınırlılıklarını içermektedir. Çalışmamızda febril nötropeni hastaları

tespit edilirken başvuru sırasında ateşi olmayıp evde ölçölen 38,0 °C ve üzeri ölçölen ateşlerde doğru kabul edilip dahil edilmişti. Çalışmamız tek merkezli bir çalışmaydı ve hasta sayımız kısıtlı olduğundan genellenebilir sonuçlar elde etmek için daha büyük popölasyonlu çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmasına rağmen FEN hala önemini korumaktadır. Hastaların ilk başvuru yeri olan acil serviste hızlı ve doğru prognoz tahmini için kullanılacak belirteçlere ihtiyaç vardır. Nötropenik ateşli hastanın ilk değerlendirmesindeki laboratuvar tetkiklerinden oluşan biyobelirteçler ile prognoza ilişkin öngöründe bulunmak, klinik pratikte avantajlı olabilir. Bu objektif biyobelirteçler hastaların takibinde seçilecek doğru yaklaşımlarla mortalite ve morbiditeyi azaltmaya katkı sunabilir.

Çalışmamızda hem başvuru hem de 24.saatte değerlendirilen PAR ve CAR seviyelerinin hastane içi mortalite ve YBÜ kabulünde önemli olduğu görüldü. Acil servise kabul edilen FEN hastalarında risk değerlendirmesinde PAR ve CAR önemli bir potansiyele sahip olabilir. Mevcut risk skorlama sistemlerine PAR ve CAR seviyelerinin entegrasyonu prognozda olduğu gibi, hospitalizasyon veya YBÜ kabulünde de kullanışlı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Cossey J, Cote MCB. Evaluation and management of febrile neutropenia in patients with cancer. *JAAPA*. 2024;37(8):16-20.
2. Seltzer JA, Frankfurt O, Kyriacou DN. Association of an emergency department febrile neutropenia intervention protocol with time to initial antibiotic treatment. *Acad Emerg Med*. 2022;29(1):73-82.
3. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2019;15(1):19-24.
4. Gould Rothberg BE, Quest TE, Yeung S-CJ, et al. Oncologic emergencies and urgencies: a comprehensive review. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(6):570-93.
5. Long B, Koyfman A. Oncologic emergencies: the fever with too few neutrophils. *J Emerg Med*. 2019;57(5):689-700.
6. Monuszko KA, Albright B, Katherine Montes De Oca M, et al. Evaluation of the clinical Index of Stable febrile neutropenia risk stratification system for management of febrile neutropenia in gynecologic oncology patients. . *Gynecol Oncol Rep*. 2021;37:100853. .
7. Bhardwaj PV, Emmich M, Knee A, et al. Use of MASCC score in the inpatient management of febrile neutropenia: a single-center retrospective study. *Support Care Cancer*. 2021;29(10):5905-14.
8. 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;26(5):1465-70.
9. Wu CW, Wu JY, Chen CK, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile

neutropenia? A systematic review and meta-analysis. . Support Care Cancer. 2015;23(10):2863-72.

10. Dimitrijević J, Čalamać M, Đurmez O, Krstić D, Stojanović M. Serum Albumin as a Prognostic Biomarker for Febrile Neutropenia Outcome and Complications: A Prospective Observational Trial. Clin Med Insights Oncol. 2024;18:11795549241281330.

11. Kurniawan RB, Oktafia P, Saputra PBT, et al. The roles of C-reactive protein-albumin ratio as a novel prognostic biomarker in heart failure patients: A systematic review. Curr Probl Cardiol. 2024;49(5):102475.

12. Ayrancı MK, Küçükceran K, Koçak S, Girişgin AS, Dündar ZD. The Role of Procalcitonin/Albumin Ratio and CRP/Albumin Ratio in Predicting In-hospital Mortality in COVID-19 Patients. J Acute Med. 2023;13(4):150-8.

13. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2016; 14: 882–913.

14. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2016; 27: 111–8.

15. Keck JM, Wingler MJB, Cretella DA, et al. Approach to fever in patients with neutropenia: a review of diagnosis and management. Ther Adv Infect Dis. 2022;9:20499361221138346.

16. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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):56-93.

17. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. J Infect Dis. 1990;161(3):397-401.

18. Ba Y, Shi Y, Jiang W, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges. Cancer Biol Med. 2020;17(4):896-909.

19. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(30):3043-54.
20. Montassier E, Batard E, Gastinne T, et al. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(7):841-50.
21. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. 2014;68(4):321-31.
22. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(2):200-10.
23. Kern WV, Weber S, Dettenkofer M, et al. Impact of fluoroquinolone prophylaxis during neutropenia on bloodstream infection: Data from a surveillance program in 8755 patients receiving high-dose chemotherapy for haematologic malignancies between 2009 and 2014. *J Infect*. 2018;77(1):68-74.
24. Lamoth F, Chung SJ, Damonti L, Alexander BD. Changing Epidemiology of Invasive Mold Infections in Patients Receiving Azole Prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2017 ;64(11):1619-21.
25. Tsay SV, Mu Y, Williams S, et al. Burden of Candidemia in the United States, 2017. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):449-53.
26. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10020):760-9.
27. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021;397(10273):499-509.

28. Habel LA, Ray GT, Silverberg MJ, et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(1):82-90.
29. Langerbeins P, Hallek M. COVID-19 in patients with hematologic malignancy. *Blood.* 2022;140(3):236-52.
30. Campbell AP, Guthrie KA, Englund JA, et al. Clinical outcomes associated with respiratory virus detection before allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Clin Infect Dis.* 2015;61(2):192-202.
31. Fontana L, Strasfeld L. Respiratory Virus Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(2):523-44.
32. Sereepaphinan C, Kanchanasuwan S, Julamanee J. Mortality-associated clinical risk factors in patients with febrile neutropenia: A retrospective study. *IJID Reg.* 2021;1:5-11.
33. Stephens RS. Neutropenic fever in the intensive care unit. In: Nates JL, Price KJ, eds. *Oncologic Critical Care.* Springer International Publishing; 2020:1297-1311.
34. Barré S, McElwee J, Calhoun C, et al. Review of hematological and oncological emergencies. *Adv Emerg Nurs J.* 2022;44(2):84- 102.
35. Wingard J. Diagnostic approach to the adult cancer patient with neutropenic fever. In: UpToDate. Bow E, White N, Eds. 2024. URL: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-adult-cancer-patient-with-neutropenic-fever>. AD: 09.01.2025.
36. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 1.2018. Available at: <http://www.nccn.org>. AD: 09.08 2025.
37. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, 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.

38. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.* 1988;148(12):2561-8.
39. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):3038-51.
40. Taj M, Nadeem M, Maqsood S, et al. Validation of MASCC Score for Risk Stratification in Patients of Hematological Disorders with Febrile Neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017;33(3):355-60.
41. Zheng B, Toarta C, Cheng W, et al. 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 neutropen. A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;149:102922.
42. Mohindra R, Mathew R, Yadav S, Aggarwal P. CISNE versus MASCC: Identifying low risk febrile neutropenic patients. *Am J Emerg Med.* 2020;38(11):2259-63.
43. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5:649.
44. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, 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(5):465-71.
45. Gerritsen MG, Willemink MJ, Pompe E, et al. Improving early diagnosis of pulmonary infections in patients with febrile neutropenia using low-dose chest computed tomography. *PLoS One.* 2017;12(2):0172256.
46. Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(3):260-71.

47. Xia R, Zhang X. Neutropenic enterocolitis: A clinico-pathological review. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2019;10(3):36-41.
48. Bartholomew F, Aftandilian C, Andrews J, et al. Evaluation of febrile, nonneutropenic pediatric oncology patients with central venous catheters who are not given empiric antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166(1):157-62.
49. Tölle D, Hentrich M, Pelzer BW, et al. Impact of neutropenia on central venous catheter-related bloodstream infections in patients with hematological malignancies at the time of central venous catheter insertion: A matched-pair analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(10):1204-6.
50. Maddy AJ, Sanchez N, Shukla BS, Maderal AD. Dermatological manifestations of fungal infection in patients with febrile neutropaenia: A review of the literature. *Mycoses.* 2019;62(9):826-34.
51. Gonzaga Y, Jeunon T, Machado J, Nucci M. Ecthyma gangrenosum in neutropenic patients and the importance of an early skin biopsy for direct examination. *An Bras Dermatol.* 2022;97(4):534-6.
52. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(6):981-93.
53. Wang S. Timing of Blood Cultures in the Setting of Febrile Neutropenia: An Australian Institutional Experience. *Turk J Haematol.* 2021;38(1):57-63.
54. Robinson ED, Keng MK, Thomas TD, et al. Reducing Repeat Blood Cultures in Febrile Neutropenia: A Single-Center Experience. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(11):521.
55. Sauerbrei A. Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(5):723-34.
56. Henze L, Buhl C, Sandherr M, et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: . update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes

- simplex virus type 2, and varicella zoster virus, *Cilt Ann Hematol.* 2022;101(3):491-511.
57. El Majzoub I, El Zakhem A, Cheaito R, et al. The utility of chest X-ray vs. computed tomography in febrile neutropenia patients presenting to the emergency department. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(10):1178-84.
58. Heussel CP. Diagnostic Radiology in Hematological Patients with Febrile Neutropenia. *Infections in Hematology.* 2014:113–35.
59. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40:253.
60. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(12):573-83.
61. Perkins J, Waasdorp CP. The Immunocompromised Patient. In: *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice.* 2023. 182: 2348-60.
62. Meidani M, Baniasadi M, Khorvash F. Prevalence of fungemia in pediatric patients with febrile neutropenia. *Adv Biomed Res.* 2018; 7: 88.
63. Mian A, Becton D, Saylor R, et al. Biomarkers for risk stratification of febrile neutropenia among children with malignancy: a pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(2):238-45.
64. Moman RN, Gupta N, Varacallo MA. Physiology, Albumin. 2022 Dec 26. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29083605.
65. Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. 2023 Jul 10. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 28722873.
66. Nahar A, Jamal CY, Refat R, et al. Procalcitonin versus C-Reactive Protein as a Biomarker for Prediction of Bacterial Infection in Children with Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Mymensingh Med J.* 2023;32(1):76-82.

67. Carcò D, Markovic U, Castorina P, et al. C-Reactive Protein Monitoring and Clinical Presentation of Fever as Predictive Factors of Prolonged Febrile Neutropenia and Blood Culture Positivity after . Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Single-Center Real-Life Experience. *J Clin Med.* 2022;11(2):312.
68. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev.* 2017;38(2):59-68.
69. Coyne CJ, Castillo EM, Shatsky RA, Chan TC. Procalcitonin as a Predictive Tool for Death and ICU Admission among Febrile Neutropenic Patients Visiting the Emergency Department. *Medicina.* 2022;58(8):985.
70. Yadav S, Mathew R, Sahu AK, et al. Prognostic Value of Serum Procalcitonin Levels in Patients With Febrile Neutropenia Presenting to the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2021;60(5):641-7.
71. Li F, Ye Z, Zhu J, et al. Early Lactate/Albumin and Procalcitonin/Albumin Ratios as Predictors of 28-Day Mortality in ICU-Admitted Sepsis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit.* 2023;29:940654.
72. Seringec Akkececi N, Yildirim Cetin G, Gogebakan H, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Med Sci Monit.* 2019;25:1401-9.
73. Borgeaud M, Perano S, Addeo A, Tsantoulis P. Rates of febrile neutropenia and its causes in the real world. *Future Oncol.* 2024;20(29):2203-12.
74. Halabi S, Owzar K. The importance of identifying and validating prognostic factors in oncology. *Semin Oncol.* 2010;37(2):9-18.
75. Fujiwara T, Kenmotsu H, Naito T, et al. The incidence and risk factors of febrile neutropenia in chemotherapy-naïve lung cancer patients receiving etoposide plus platinum. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(6):1229-37.
76. Pal KV, Othus M, Ali Z, et al. Identification of factors predicting low-risk febrile neutropenia admissions in adults with acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2024;8(24):6161-70.

77. Anderson Z, Plowman K, Ahsan M, et al. The predictive value of the MASCC score in patients with febrile neutropenia. *J. Clin. Oncol.* 2024; 42(16):1.
78. 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.
79. Jantunen E, Hämäläinen S, Pulkki K, Juutilainen A. Novel biomarkers to identify complicated course of febrile neutropenia in hematological patients receiving intensive chemotherapy. *Eur J Haematol.* 2024;113(4):392-9.
80. Wang X, Jing M, Li L, Xu Q. The Prognostic Value of Procalcitonin Clearance and Procalcitonin to Albumin Ratio in Sepsis Patients. *Clin Lab.* 2023;69(3): 1.
81. Szwajcer D, Czaykowski P, Turner D. Assessment and management of febrile neutropenia in emergency departments within a regional health authority-a benchmark analysis. *Curr Oncol.* 2011;18(6):280-4.
82. Alsharawneh A, Maddigan J, Gaudine A, Etchegary H, Gao Z. The impact of emergency department triage on the treatment outcomes of cancer patients with febrile neutropenia: A retrospective review. *Int Emerg Nurs.* 2020;51:100888.
83. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(9):623-9.
84. Stohs EJ, Abbas A, Freifeld A. Approach to febrile neutropenia in patients undergoing treatments for hematologic malignancies. *Transpl Infect Dis.* 2024;26(2):14236.
85. Bachlitzanaki M, Aletras G, Bachlitzanaki E, et al. Evaluation of Febrile Neutropenia in Hospitalized Patients with Neoplasia Undergoing Chemotherapy. *Microorganisms.* 2023;11(10):2547.
86. Siddika A, Chowdhury S, Hasan MR, et al. Clinicopathological Patterns of Malignant Solid Tumors in Adult Patients: A Hospital-Based Study From Bangladesh. *Cureus.* 2023;15(2):34925.

87. Baugh CW, Faridi MK, Mueller EL, Camargo CA Jr, Pallin DJ. Near-universal hospitalization of US emergency department patients with cancer and febrile neutropenia. *PLoS One*. 2019;14(5):0216835.
88. 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;23(7):1889-93.
89. 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;20(3):190-8.
90. Calik S, Ari A, Bilgir O, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J*. 2018;39(9):878-85.
91. Hosiriluck N, Klomjit S, Rassameehiran S, et al. Prognostic factors for mortality with febrile neutropenia in hospitalized patients. *SRCCC*. 2015; 3(9): 1.
92. Hatamabadi H, Arhami Dolatabadi A, Akhavan A, Safari S. Clinical Characteristics and Associated Factors of Mortality in Febrile Neutropenia Patients; a Cross Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med*. 2019 27;7(1):39.
93. Pathak R, Giri S, Aryal MR, Karmacharya P, Bhatt VR, Martin MG. Mortality, length of stay, and health care costs of febrile neutropenia-related hospitalizations among patients with breast cancer in the United States. *Support Care Cancer*. 2015;23(3):61.
94. Reyes Mondragón AL, Cantú-Rodríguez OG, Garza-Acosta AC, et al. Performance of serum procalcitonin as a biochemical predictor of death in hematology patients with febrile neutropenia. *Blood Cells Mol Dis*. 2021;90:102586.
95. Osmani AH, Jabbar AA, Gangwani MK, Hassan B. Outcomes of High Risk Patients with Febrile Neutropenia at a Tertiary Care Center. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(10):2741-5.
96. Aslan M, Öz Y, Akay MO, Akşit F. Evaluation of Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancy Patients. *MJIMA*. 2014; 3(3): 20.

97. Shakinah S, Nelwan EJ, Lubis AM, Sinto R, Lie KC. Comparison of CISNE and MASCC Score in Predicting Complications on Post Chemotherapy Febrile Neutropenia. *Acta Med Indones.* 2024;56(3):341-8.
98. Günalp M, Koyunoğlu M, Gürler S, et al. Independent factors for prediction of poor outcomes in patients with febrile neutropenia. *Med Sci Monit.* 2014;20:1826-32.
99. 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(10):2258-66.
100. Mamandipoor B, Yeung W, Agha-Mir-Salim L, et al. Prediction of blood lactate values in critically ill patients: a retrospective multi-center cohort study. *J Clin Monit Comput.* 2022;36(4):1087-97.
101. Sauer CM, Gómez J, Botella MR, et al. Understanding critically ill sepsis patients with normal serum lactate levels: results from U.S. and European ICU cohorts. *Sci Rep.* 2021;11(1):20076.
102. Chung H, Lee JH, Jo YH, Hwang JE, Kim J. Circulating Monocyte Counts and its Impact on Outcomes in Patients With Severe Sepsis Including Septic Shock. *Shock.* 2019;51(4):423-9.
103. Sáenz JJ, Izura JJ, Manrique A, Sala F, Gaminde I. Early prognosis in severe sepsis via analyzing the monocyte immunophenotype. *Intensive Care Med.* 2001;27(6):970-7.
104. Schinkel C, Sendtner R, Zimmer S, Faist E. Functional analysis of monocyte subsets in surgical sepsis. *J Trauma.* 1998;44(5):743-8.
105. Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat.* 2011;43(3):176-80.
106. Secmeer G, Devrim I, Kara A, et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(2):107-11.

107. Halder R, Seth T, Chaturvedi PK, et al. Comparison of CRP and procalcitonin for etiological diagnosis of fever during febrile neutropenia in hematology patients-an experience from a tertiary care center in Northern India. . *Blood Cells Mol Dis.* 2020;84:102445.
108. Ahn S, Lee YS, Chun YH, et al. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2011;19(8):1151-8.
109. Fujita M, Tokunaga S, Ikegame S, Harada E, Matsumoto T, Uchino J, Watanabe K, Nakanishi Y. Identifying risk factors for refractory febrile neutropenia in patients with lung cancer. *J Infect Chemother.* 2012;18(1):53-8.
110. Kayauchi N, Nakagawa Y, Oteki T, Kagohashi K, Satoh H. Change in Body Weight and Serum Albumin Levels in Febrile Neutropenic Lung Cancer Patients. *Asian Pac Isl Nurs J.* 2020;5(3):120-7.
111. Header DA, Aboelwafa RA, Elkeleny MR, Bedewy ES, Ellakany AI. C-reactive protein/albumin ratio (CAR) as a marker for detecting acute severe ulcerative colitis in Egyptian patients. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2022;87(4):447-54.
112. Yoon JH, Choi WS, Lim YS, Jang JH. Comparison of Prognostic Performance between Procalcitonin and Procalcitonin-to-Albumin Ratio in Post Cardiac Arrest Syndrome. *J Clin Med.* 2023;12(14):4568.
113. Keskin A, Aci R. Procalcitonin to Albumin Ratio as A Biomarker for Predicting Mortality in Sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2024; 34(03):360-3.
114. Liu S, Qiu P, Luo L, et al. Serum C-reactive protein to albumin ratio and mortality associated with peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2020;42(1):600-6.
115. Chen L, Wu X, Qin H, Zhu H. The PCT to Albumin Ratio Predicts Mortality in Patients With Acute Kidney Injury Caused by Abdominal Infection-Evoked Sepsis. *Front Nutr.* 2021;8:584461.
116. Yoo KH, Choi SH, Suh GJ, et al. The usefulness of lactate/albumin ratio, C-reactive protein/albumin ratio, procalcitonin/albumin ratio, SOFA, and qSOFA in

predicting the prognosis of patients with sepsis who presented to EDs. *Am J Emerg Med.* 2024;78:1-7.

117. Şahin A, Bayrakçı S, Aslan S. An analysis of lactate/albumin, procalcitonin/albumin, and blood urea nitrogen/albumin ratios as a predictor of mortality in uroseptic patients. *Rev Assoc Med Bras.* 2023;69(11):20230422.

118. Nadir Y, Kiran P, Erturk D, et al. Optimal cut-off value of procalcitonin and procalcitonin/albumin ratio for predicting bacteremia among patients living with cancer: a test-negative case-control study. *Curr Med Res Opin.* 2024;40(7):1179-85.

119. Yazıcı O, Sütçüoğlu O, Rustamova N, et al. The role of C-reactive protein/albumin ratio in predicting 90- day mortality in patients with febrile neutropenia. *Ann. Oncol.* 2022; 33(7):1275 .

120. Kaçar İA, Kahraman Ö, Uzun M, Ünek İT. CRP/Albümin ve RDW/Albümin Oranlarının Nötropenik Ateşli Kanser Hastalarında Prognoza Etkisi. *Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi.* 2024; Sunum no:S-044. .

121. Yu Y, Wu W, Dong Y, Li J. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio Predicts Sepsis and Prognosis in Patients with Severe Burn Injury. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:6621101.

122. Turcato G, Zaboli A, Sibilio S, Brigo F. Prognostic role of albumin, lactate-to-albumin ratio and C-reactive protein-to-albumin ratio in infected patients. *Am J Emerg Med.* 2024;78:42-7.

123. Kaplan M, Duzenli T, Tanoglu A, et al. Presepsin:albumin ratio and C-reactive protein:albumin ratio as novel sepsis-based prognostic scores : A retrospective study. *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(7-8):182-7.

124. Park JE, Chung KS, Song JH, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *J Clin Med.* 2018;7(10):333.

125. Wang Y, Gong Y, Chen D, Xu F, Yang P. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Is Associated with Mortality in Patients with Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2023;173:234-40.

126. Özcan S, Dönmez E, Yavuz Tuğrul S, et al. The Prognostic Value of C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Acute Pulmonary Embolism. *Rev Invest Clin.* 2022;74(2):097-103.
127. Liu Y, Gao Y, Liang B, Liang Z. The prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male.* 2023;26(1):2261540.
128. Anush MM, Ashok VK, Sarma RI, Pillai SK. Role of C-reactive Protein as an Indicator for Determining the Outcome of Sepsis. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(1):11-4.
129. Çakırca TD, Çakırca G, Torun A, et al. Comparing the predictive values of procalcitonin/albumin ratio and other inflammatory markers in determining COVID-19 severity. *Pak J Med Sci.* 2023;39(2):450-5.
130. Seringec Akkececi N, Yildirim Cetin G, Gogebakan H, Acipayam C. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Med Sci Monit.* 2019;25:1401-09.
131. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One.* 2013;8(3):59321.