

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SOLID KANSERLİ HASTALARDA KEMOTERAPİ**  
**SONRASI FEBRİL NÖTROPENİ RİSKİNİN NOMOGRAM**  
**İLE RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Şerife DİKİCİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2018-ANTALYA

**T.C.**  
**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SOLID KANSERLİ HASTALARDA KEMOTERAPİ**  
**SONRASI FEBRİL NÖTROPENİ RİSKİNİN NOMOGRAM**  
**İLE RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Şerife DİKİCİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN**

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2018-ANTALYA

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;**

Bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkolojik Eğitim ve Klinik Araştırmalar Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.  
...../...../.....

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN,  
Akdeniz Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Mustafa YILDIZ  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Ali Murat TATLI  
Akdeniz Üniversitesi



Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

## ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Öğrenci  
Şerife DİKİCİ



Tez Danışmanı  
Prof.Dr. Hasan Şenol COŞKUN



## TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamın planlamasından baőlayarak tamamlanmasına kadar geçen süreçte bana fikir veren, yol gösteren, her aőamada destek olan, tez danıőmanım Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN baőta olmak üzere, bu süreçte bilgi ve deneyimlerini, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU' ya teőekkürü borç bilirim.

Çalışma hayatım boyunca yoldaő, arkadaő ve dost olan Sayın Selda UÇAR ve Sayın Aysel TEKELİ'ye, niversitenin ilk gününden beri yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tez yazım aőamasında değerli bilgilerini benimle paylaőan Sayın Zehra BOZTEPE KAYRAN 'a, bunun yanısıra Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde görev yapan arkadaőlarıma da melek annemi sonsuzluğa uğurlarken ve bu süreçte gösterdikleri ilgi ve desteklerden dolayı çok teőekkür ederim.

Beni yetiőtirip, aldığım her kararda yanımda olan bugünlere gelmemi sağlayan hakkını asla ödeyemeyeceğim melek anneme ve canım babama, varlığı ve desteği için her zaman minnet duyduğum hayat arkadaőım, değerli eőim Armağan DİKİCİ'ye, sevgili kardeőlerim Burcu SUYABATMAZ, Beyza BİLAL ve Őeyda DENİZ'e varlıkları için sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Amaç:** Kemoterapi alan hastalarda febril nötropeni mortalite riski yüksek bir onkolojik acildir. Bu tez projesinde solid kanserli hastalarda kemoterapi sonrası febril nötropeni riskini hesaplamada kullanılan nomogramı retrospektif olarak analiz edebilmek, daha önce sınırlı tanıda geliştirilen nomogramın tüm solid organ kanserlerinde kullanılabilirliğini ölçmek ve nomogram kullanımının günlük klinik pratiğine uygun hale getirebilmek amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 2014-2016 yılları arasında kanser tanısı almış ve kemoterapi uygulanmış hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta verileri dosya taraması ile elde edilmiştir. Her hastanın nomogram ile febril nötropeni riski tayin edilmiştir. Tüm tanı ve tedavi seçim gözetmeksizin değerlendirmeye alınmıştır. Kullanılan kemoterapi özellikleri ve her tedavi kürü ayrı olarak değerlendirmeye alınmıştır. Tek değişkende anlamlı olduğu belirlenen faktörler, lojistik regresyon testine dahil edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 895 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %50,8 (455),’i erkek %49,2 (440)’ si kadındır. Hastaların yaş ortalaması 56,66±11,21, min-max 22-86, medyanı ise 57,5’tir. Bu hastaların 1032 siklus değerlendirmeye alınmıştır. Febril Nötropeni risk analizlerine göre en yüksek rölatif risk hastanın kaç basamak kemoterapi aldığı değişkeninde bulunmuştur. OR: 1,696 (%95 CI=1,263-2,276) ve veriler istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,000). Buna ek olarak, doz azaltımı, LDH değeri ve GCSF kullanımı parametreleri febril nötropeniye etki eden diğer bağımsız prediktif faktörler olarak bulunmuştur (p=0,000).

**Sonuç:** Bu nomogram onkoloji hastalarında febril nötropeni risk oranını hesaplamak ve febril nötropeniye bağlı mortalite ve morbitite oranını azaltmak için yardımcı bir araç olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Febril nötropeni, nomogram, kemoterapi

## ABSTRACT

**Objective:** Febrile neutropenia is an oncological emergency with is high risk mortality in patient receiving chemotherapy. The purpose of this project, to analysis the nomogram which use to calculate febrile neutropenia risk, to measure all solid cancers with using nomogram which is previously limited developed, and use nomogram is intended to adapt to daily clinical practice.

**Method:** Patients enrolled retrospectively the study, who had cancer diagnosis and chemotherapy regimen administered at between 2014-2016 years. Patient data were obtained with scan of file. Risk of each patient was determined by nomogram. All diagnosis and treatment evaluated without selection. Properties of used chemotherapy and each of treatment cure were evaluated by separately. Determined factors that meaningful in one variant was included logistic regression test.

**Results:** 895 patients were included in study. The patient was %50,8 (455) male , %49,2 (440) female. The median age was  $56,66 \pm 11,21$ , min-max 22-86, median was 57,5. 1032 cycles of these patients were evaluated the study. According to analysed risk for febrile neutropenia, the highest relative risk found of how many steps the patients received chemotherapy. OR: 1,696 (%95 CI=1,263-2,276) and the data were statistically significant ( $p=0,000$ ). In addition, parameters that dose reduction, LDH value and using GCSF were found independent predictive factors on febrile neutropenia ( $p=0,000$ ).

**Conclusion:** This nomogram can be use with a tool to calculate the risk ratio of febrile neutropenia and to reduce to mortality and morbidity rate depending on febrile neutropenia in oncology patients.

**Key Words:** Febrile neutropenia, nomogram, chemotherapy

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b>	i
<b>ABSTRACT</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iii
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	v
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	vi
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>	vii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1.Tanımlar	3
2.1.1.Nötrofil	3
2.1.2.Nötropeni	3
2.1.3.Ateş	4
2.1.4.Febril Nötropeni	4
2.1.5.Kemoterapi	4
2.2.Febril Nötropeniye Neden Olabilecek Tedavi Rejimleri	5
2.3.Nötropenik Hastayı Değerlendirme Kriterleri	5
2.3.1.Nötrofil Sayısı	5
2.3.2.Nötropeni Süresi	6
2.3.3.Enfeksiyon Etkeni	7
2.4.Nötropenik Ateşli Hastalarda Risk Değerlendirilmesi	7
2.4.1.MASCC Skorlama	8
2.4.2.SOFA Skorlaması	9
2.4.3.IDSA Kılavuzu	10
2.4.4.ECİL Kılavuzu	13
2.4.5.CISNE Kılavuzu	16
2.4.6.Nomogram	19
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	21



3.1. Olgu Seçimi	21
3.2. Verilerin Toplanması	21
3.3. İstatiksel Hesaplamalar	21
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	22
<b>4. BULGULAR</b>	23
<b>5. TARTIŞMA</b>	33
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	36
<b>KAYNAKLAR</b>	37
<b>EKLER</b>	
<b>EK-1.</b> Febril Nötropeni Hasta Kayıt Formu	
<b>EK-2.</b> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	
<b>EK-3.</b> Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimlik Veri Kullanım İzni	
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Nötrofil sayısına göre CTCAE gradeleri ve risk yönetimi	4
<b>Tablo 2.2.</b> Febril nötropeniye neden olabilecek kemoterapi rejimlerinden bazıları	5
<b>Tablo 2.3.</b> MASCC skollama sistemi	9
<b>Tablo 2.4.</b> SOFA skollaması	10
<b>Tablo 2.5.</b> IDSA 2002 kılavuzu febril nötropenik hastalarda düşük risk kriterleri	12
<b>Tablo 2.6.</b> Febril nötropenik hastalarda IDSA kılavuz önerileri	12
<b>Tablo 2.7.</b> Febril nötropenik hastalarda ECIL kılavuz önerileri	16
<b>Tablo 4.1.</b> Tanı dağılımı tablo	23
<b>Tablo 4.2.</b> Histopatoloji dağılımı verileri	24
<b>Tablo 4.3.</b> Evre dağılımı	24
<b>Tablo 4.4.</b> Hastalık durumu dağılımı	24
<b>Tablo 4.5.</b> ECOG performans statusü dağılımı	25
<b>Tablo 4.6.</b> Komorbite dağılımı	25
<b>Tablo 4.7.</b> Radyoterapi dağılımı	26
<b>Tablo 4.8.</b> GSCF kullanımı, febril nötropeni gelişimi, doz azaltımı ve mortalite dağılımı	26
<b>Tablo 4.9.</b> Laboratuvar verilerinin ortalama hesaplamaları, min-max değerleri, medyan değerleri dağılımı	27
<b>Tablo 4.10.</b> Tek değişkenli verilerin analiz sonuçları	28
<b>Tablo 4.11.</b> Çoklu değişken analizi (lojistik regresyon analizi) sonuçları	29
<b>Tablo 4.12.</b> Febril nötropeni nomogramı için eğri altında kalan alan sonuçları	30

**Tablo 4.13.** Febril n6tropeni nomogramı i7in doğruluk & 1-6zg6ll6k eğrisi koordinat değerleri



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. IDSA hasta değerlendirmesi ve tedavi önerileri	13
Şekil 2.2. ECIL-4 hasta değerlendirmesi ve tedavi önerileri	15
Şekil 2.3. CISNE risk hesaplama tablosu	17
Şekil 2.4. CISNE ile hesaplanan risk kategorisine göre öneriler	18
Şekil 2.5. CISNE nomogram	19
Şekil 2.6. Febril nütropeni risk hesaplama nomogramı	20
Şekil 4.1. Febril nütropeni nomogramı için ROC eğrisi grafiği	28
Şekil 5.1. 2014 Türkiye kanser istatistikleri verisi	35

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ASCO</b>	: American Society of Clinical Oncology
<b>CISNE</b>	: Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (Stabil Febril Nötropeni Klinik İndeksi)
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>CTCAE</b>	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>ECIL</b>	: European Conference on Infections In Leukemia
<b>ECOG</b>	: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Performans Skalası)
<b>EORTC</b>	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
<b>FN</b>	: Febril Nötropeni
<b>GCSF</b>	: Granulocyte colony stimulating factor
<b>HEPA</b>	: High Efficiency Particulate Arresting (Yüksek Etkinlikte Partikül Yakalayıcı)
<b>IDSAs</b>	: Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infections Disease Society of America)
<b>IV</b>	: İntravenöz
<b>İPA</b>	: İnvaziv Pulmoner Aspergilloz
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>MASCC</b>	: Multinational Association for Supportive Care in Cancer
<b>MNS</b>	: Mutlak Nötrofil Sayısı

<b>PA</b>	: Posterior To Anterior
<b>PNL</b>	: Polimorf Nüveli Lökositler
<b>SEOM</b>	: Sürekli Bakım Çalışma Grubu
<b>SOFA</b>	: Sis-related Organ Failure Assessment
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Science



## 1. GİRİŞ

Son yıllarda kanser tedavisinde çok ilaçlı kemoterapi protokollerinin gelişmesi ve daha yüksek dozların kullanılması bir yandan tedavi başarısını arttırmakta, diğer yandan ortaya çıkan immünoşüpresyon ve özellikle nötropeni, hastaları ağır enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir (Hughes ve ark., 2002).

Solid organ maligniteleri, biyolojileri ve davranış modelleri ile oldukça değişken bir kanser grubudur. Son yıllarda solid organ malignitelerinin hem primer hastalığa yönelik hem de destek tedavilerindeki gelişmeler hastaların yaşam sürelerinde pozitif gelişmeler sağlanmıştır. Fakat solid organ maligniteli hastalar, tıp alanında yaşanan gelişmelere rağmen morbidite ve mortalitesi yüksek olan ciddi enfeksiyon sorunları ile karşılaşmaktadırlar. Nötropeni kemoterapinin en ciddi hematolojik toksisitesidir. Kemoterapi alan hastaların çoğunda (>%80) nötropeni süresince en az bir kez ateş atağı ortaya çıkar ve geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı olguların %5-10 'unun kaybedildiği febril nötropeni, enfeksiyon hastalıklarının ve hematoloji-onkolojinin acillerindedir (Tabak, 2005).

Febril nötropeni birçok kemoterapinin ciddi bir yan etkisidir. Kemoterapinin etkinliğini azaltabilecek doz azaltımına ve doz ertelemeye hatta morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Şiddetli nötropeni gelişme riski, kemoterapi ile indüklenen nötropeni derecesine ve süresine, yaş, komorbidite ve serum albumin düzeyleri dahil olmak üzere birtakım hasta faktörlerine bağlıdır (Aapro ve ark., 2006).

Febril nötropeni gelişen her hasta klinik olarak aynı şekilde seyir göstermemektedir. Üzerinde durulan en önemli konulardan bir tanesi hastalarda prognozun önceden tahmin edilmeye çalışılmasıdır. Bazı kılavuzlar febril nötropenik hastaları düşük ve yüksek riskli hasta gruplarına ayırmaktadır. Bu risk grupları içine en fazla kullanılan MASCC skorudur. Febril nötropeni için bilinen risk faktörleri, >65 yaş, düşük performans skoru, daha önce geçirilmiş febril nötropeni atakları, geniş radyoterapi alanları, konkomitan kemoradyoterapi uygulamaları, kemik iliğinin tümoral infiltrasyonları, kötü beslenme durumu, açık yara veya süregelen enfeksiyon varlığı ve ileri evre kanserlerdir. Bu

faktörlerin varlığında, beklenen febril nötropeni riski %20'nin altında dahi olsa GCSF profilaksisi uygulanabilir.

GCSF profilaksisi primer ve seconder profilaksi şeklinde olabilir. Primer profilaksi; kemoterapinin ilk siklusundan itibaren nötropenik komplikasyonları önlemek amacı ile GCSF başlanmasıdır. Verilen kemoterapi rejimi ile beklenen nötropeni riskinin >%20 den çok olması gerekmektedir. Seconder profilaksi ise; kemoterapinin ilk siklusunda nötropenik ateş oluşması saptandıktan sonra, devam eden kemoterapi sikluslarında GCSF verilmesidir. Nötropenik ateş gelişme riskini %50 azaltmaktadır.

Bunun dışında yapılan çalışmalarda kemoterapi sonrası febril nötropeni riskinin tahmin edilmesinde klinik modelleme çalışmaları yapılmaktadır (Pizzo, 2009). Yapılan çok merkezli bir çalışmada akciğer, meme ve kolon kanseri tanısı alan, 1089 hasta ve 3882 kemoterapi küründen toplanan verilerden elde edilen sonuçlarda kullanılan nomogramın febril nötropeni riskini hesaplamada etkin olduğu gösterilmiştir. (Bozcuk ve ark., 2014)

Bu tez projesi kapsamında; daha önce akciğer, meme ve kolon kanseri hastalarında kullanılmış olan bu nomogramın tüm kanser hastalarında kemoterapi sonrası febril nötropeni riskinin hesaplanmasındaki rolünün retrospektif olarak gösterilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanımlar

#### 2.1.1. Nötrofil

Lökositler vücudumuzu hastalıklardan koruyan en önemli savunma hücreleridir. Kanda normal değeri 5000–10000/mm<sup>3</sup> kadardır. Lökositler monositler, lenfositler ve granüositlerden oluşurlar. Granüositler ise eozinofil, bazofil ve nötrofillerden oluşmaktadır. Nötrofiller; bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı vücudun ilk savunma merkezidir. Mikroorganizmaları, ölü dokuları ve artık maddeleri fagosite eder, sindirerek savunma mekanizmasını çalıştırır. Nötrofillerin periferik kanda normal değeri 3.000–7.000/mm<sup>3</sup>'dür. Lökositlerin %70'ini oluşturan nötrofillerin sayısının azalması hastalarda enfeksiyon riskini artırır.

#### 2.1.2. Nötropeni

Nötrofillerin periferik kanda normal değeri 3.000–7.000/mm<sup>3</sup>dür. Amerikan Kanser Birliği (2013) tarafından mutlak nötrofil sayısına göre; hafif nötropeni ( $1000 \leq \text{MNS} < 1500$ ), orta nötropeni ( $500 \leq \text{MNS} < 1000$ ) ve ciddi nötropeni ( $\text{MNS} < 500$ ) şeklinde tanımlanmaktadır.

Nötrofil düzeyi 500/mm<sup>3</sup>'ün altında olan veya nötrofil düzeyi 500-1000/mm<sup>3</sup> arasında olup, 48 saat içinde 500/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesi beklenen durumlar nötropeni olarak tanımlanmıştır.

Nötropenik hastada enfeksiyon gelişme olasılığını arttıran faktörler; derin nötropeni (nötrofil düzeyi  $< 100/\text{mm}^3$ ), nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü, nötropeni süresinin  $> 10$  gün olması olarak belirlenmiştir.

Nötropenin nötrofil sayısına göre CTCAE gradeleri ve risk yönetimi Tablo 2.1 de belirtilmiştir.

**Tablo 2.1.** Nötrofil sayısına göre CTCAE gradeleri ve risk yönetimi

<b>Grade</b>	<b>Nötrofil Sayısı</b>	<b>İnfeksiyöz Risk Yönetimi</b>
1	>1500	Risk yok
2	1000-1500	Risk Yok, Ateş ayaktan tedavi edilebilir
3	500-1000	Düşük Risk, Bazen ayaktan tedavi edilebilir
4	<500	Ciddi Enfeksiyon riski vardır, Hastanede parenteral antibiyotik tedavisi
5	<100	Çok Yüksek Riskli, Hastanede parenteral antibiyotik tedavisi

### **2.1.3. Ateş**

Çevresel nedenlerin etkili olmadığı şartlarda oral veya aksiller tek sefer 38.3 °C ve üstü sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanır (Hughes ve ark., 2002).

### **2.1.4. Febril Nötropeni**

Nötropenik bir hastada herhangi bir çevresel faktör olmaksızın oral ateş ölçümünün 38.3 °C' den daha yüksek ya da en az bir saat süre ile ateşin devam etmesi febril nötropeni olarak adlandırılır (Hughes ve ark., 2002).

Ülkemizde vücut sıcaklığı daha yaygın olarak aksiller yolla ölçülmektedir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA=Infections Disease Society of America) 2002 uluslararası kılavuz kriterleri doğrultusunda febril nötropeni; mutlak nötrofil sayısının 500 mm<sup>3</sup>'den düşük olması veya mutlak nötrofil sayısının 500-1000/mm<sup>3</sup> arasında olup, 24-48 saat içinde mutlak nötrofil sayısının 500/mm<sup>3</sup> altına düşmesi beklenen hastalarda; vücut sıcaklığının aksiller yolla bir kez 38 °C ve üstü veya en az bir saat süreyle 37.5 °C olması olarak tanımlanmaktadır (Kebudi ve ark., 2004).

### **2.1.5. Kemoterapi**

Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek veya bu hücrelerin büyümesini kontrol altına almak için antikanser ilaçlar kullanılarak yapılan tedavidir. Kanser tedavisinde tek başına veya cerrahi ve radyoterapi ile birlikte uygulanabilir.

Kanser tedavisinde kemoterapinin amacı hastalığın tipine ve yaygınlığına göre değişmektedir (<http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-tedavisi/37-kemoterapi.html>).

## 2.2. Febril Nötropeniye Neden Olabilecek Tedavi Rejimleri

Solid organ tümörlerinin tedavisinde çok ilaçlı kemoterapi protokollerinin gelişmesi, daha yüksek dozların kullanılması ve destek tedavisindeki gelişmeler kanser hastalarının iyileşme oranlarını arttırırken sebep oldukları immüsupresyon ve özellikle nötropeni, hastaları beklenenden ağır ve atipik seyirli enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir.

Nötropeni genellikle malign bir hastalık tedavisi sırasında kemoterapinin yan etkisine bağlı ortaya çıkar. Nötropenin şiddeti değişkendir, bazen kemoterapinin geciktirilmesini gerektirecek kadar fazla olabilir. Bazen ise daha sonraki kemoterapilerde doz ayarlamasını gerektirebilir. Kemoterapi seyrinde kullanılan belli ilaçlar nötropeniye yol açmaktadır (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Febril nötropeniye neden olabilecek kemoterapi rejimlerinden bazıları

<p><b>A: Hematolojik Malign Hastalıklar</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Myelodisplastik sendrom: Decitabine</li><li>2. Lenfoma: ICE (ifosfamid, siklofosfamid, etoposid), CHOP-14 (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon), DHAP (deksametazon, sisplatin, sitarabin), BEACOPP (Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizolon)</li><li>3. Akut lösemi tedavisi seyri</li></ol>
<p><b>B: Solid Tümörler</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pankreas: Paklitaksel-Gemsitabine-Docetaksel</li><li>2. Melanom: Dakarbazin içeren kemoterapiler</li><li>3. Over: Topotekan, Paklitaksel ve Docetaksel</li><li>4. Özefagial ve Gastrik: Docetaksel, Sisplatin</li><li>5. Meme: Docetaksel ile transtuzumab, AT (Doksorubisin ve Paklitaksel veya Docetaksel), TAC (Paklitaksel ve doksorubisin ve etoposid)</li><li>6. Testis: VeIP (vinblastin, ifosfamid, sisplatin), VIP (etoposid, vinblastin, sisplatin), BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin), TIP (paklitaksel, ifosfamid, sisplatin)</li><li>7. Akciğer: Topotekan</li><li>8. Sarkom: MAID (Mesna, doksorubisin, ifosfamid, Dakarbazin)</li></ol>

## 2.3. Nötropenik Hastayı Değerlendirme Kriterleri

### 2.3.1. Nötrofil Sayısı

Enfeksiyon gelişme riskini artıran en önemli faktörlerden biri nötropeni şiddetidir. Nötropenik hastalarda nötropenin şiddeti hastanın enfeksiyon açısından taşıdığı riski

belirlemede yol göstericidir. Nötropeni mutlak nötrofil sayısına (MNS) göre hafif, orta ve şiddetli nötropeni olmak üzere 3 sınıfa ayrılır.

#### **Hafif Nötropeni (MNS= 1.000–1.500)**

Hafif nötropenili hastalar enfeksiyon için düşük risk taşırlar. Düşük dozlarda steroid tedavisi alan hastalar hafif nötropeniye giren gruplardır. İmmun sistem baskılanması en az düzeydedir.

#### **Orta Nötropeni (MNS= 500–1.000)**

Bu grup hastalar enfeksiyon için orta derecede risk taşırlar. Orta nötropenide diğer gruba göre immün sistem baskılanması daha fazladır. Hastalarda enfeksiyonu önlemeye yönelik hastanın cilt bütünlüğünün korunması, yeterli ve dengeli beslenmesi ve immün sisteminin destelenmesi gerekmektedir (Abbasoğlu, 1997).

#### **Şiddetli(Ağır) Nötropeni (MNS <500)**

Ağır nötropenisi olan hastalar enfeksiyon için yüksek risk taşırlar. Ağır nötropenideki hastada bağışıklık sistemi şiddetli bir biçimde baskılanmıştır. Çevrede ve vücut florasında bulunan çok az sayıdaki etkenler (C.ochracea, Anaeroplara, E.coli vb.) bile hastada enfeksiyona neden olabilir. Hastalar mümkün olduğunca mikroorganizmalardan arınmış, kontaminasyonun olmayacağı bir çevrede örneğin, HEPA (High Efficiency Particulate Arresting-Yüksek Etkinlikte Partikül Yakalayıcı) filtreli odalarda tutulmalıdır. Bu grup hastalar için koruyucu izolasyon yöntemleri uygulanır (Soycan, 2004).

#### **2.3.2. Nötropenin Süresi**

Nötropenin şiddetinin yanı sıra süresi de enfeksiyon riskini belirlemede önemlidir. Nötrofil sayısının düşmesi ile enfeksiyon riski artar bunun yanı sıra nötropeni süresinin uzaması ile hastalarda ilk 4 gün sadece bakteriyel enfeksiyon riski varken, 7. güne doğru atipik bakteri enfeksiyonu, 10. günde fungal enfeksiyon gelişme riski, 10–14 günlerde viral enfeksiyon ve daha da uzaması halinde fırsatçı enfeksiyon gelişme riski olur.

### **2.3.3. Enfeksiyon Etkeni**

Nötropenik hastada ölümcül enfeksiyonların çoğu bakteriyel kökenlidir. 1960–1980 yıllarında aerobik gram negatif bakteriler enfeksiyon etkenleri iken 1980 den sonra gram pozitif bakteriler daha çok etken olmuş, enfeksiyon görülen vakaların %60-70'ini gram pozitif bakteriler oluşturmaya başlamıştır (Vento ve Canelli, 2003).

Gram pozitif bakterilerin sebep olduğu febril nötropenik hasta sayısının artmasından değişik faktörler sorumludur. Bunlar; güçlü kemoterapik ilaçların kullanılması sonucu oral mukozit gelişmesi, uzun süreli nötropeni, intravenöz (IV) kateterin uzun süre damar içinde kalması, florokinolon ve kotrimoksazol profilaksisi, antiasit ve histamin 2 blokerlerin kullanılmasıdır. Türkiye’de febril nötropeni grubunun 2000–2001 yılları arasında yaptığı çalışmada en sık rastlanan izolatlar sırası ile Escherichia Coli %32, Candida %19,2 ve Koagulaz Negatif Stafilokok %17 olarak bulunmuştur. Bu etkenlere bağlı enfeksiyonların en sık görüldüğü vücut alanları ise sırasıyla; Orofarenks %25, solunum sistemi %25, deri-yumuşak doku ve IV katater %15, perianal bölge %10, idrar yolu %5–10, burun ve paranazal sinüsler %5 ve gastrointestinal sistem %15’dir.

Nötropenik hastada en çok bilinen fungal enfeksiyonlar Aspergillus spp. ve Candida Albicans’dır. Fungal enfeksiyonların epidemiyolojisindeki artışın nedenlerin; kemoterapi, kemik iliği nakli ve immonosupresif tedavi alınmasına bağlı invaziv mikotik enfeksiyon için risk altındaki hasta sayısının artması ve intravasküler kateter uygulanması, konakçının savunma sistemini baskılayan ilaçların kullanımınıdır (İliçin ve Ark., 1996). Nötropenik hastalarda cilt ve mukozadaki enzimatik etki, sekresyon salgılama ve asidik pH ile fungal enfeksiyonlara bariyer oluşturan anatomik yapı, cerrahi ve kateter uygulama işlemleri ile bozulabilmektedir. Özellikle immünsupresyon ve anatomik bariyerlerin ortadan kalkması ve bunlara ağır ve uzamış nötropeni eklenmesi fungal enfeksiyon riskini artırmaktadır. Fungal enfeksiyonun mortalite oranı %73–84’dür.

### **2.4. Nötropenik Ateşli Hastalarda Risk Değerlendirilmesi**

Nötropenik hastaların izleminde hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Beklenen nötropeni süresi birkaç günü geçmeyecek, nispeten

düşük dozda kemoterapi almış bir solid organ kanseri olan hastadan başlayıp, akraba dışı vericiden hematopoetik kök hücre nakli yapılan, ağır kemoterapi ve vücut ışınlaması alan, beklenen nötropeni süresi haftalarla ölçülen hastaya kadar değişen bir sınıflama söz konusudur. Bu tip hastalarda en önemli konulardan bir tanesi prognozun önceden tahmin edilmeye çalışılmasıdır. Son 10-15 yılda febril nötropenik hastaların tedavisinde hastanın enfeksiyon riskinin belirlenmesi ve tedavinin buna göre düzenlenmesi yaklaşımı benimsenmiştir. Bu hasta grubunda risk belirlemek için skora sistemleri geliştirilmiştir. Bu risk değerlendirilmeleriyle hastane izlemi gereksinimi ve seçilecek antibiyotiklerin cins ve veriliş yolu açısından farklı yaklaşımlara olanak sağlayacak şekilde febril nötropenik hastaları düşük ve yüksek riskli hasta gruplarına ayırmak mümkündür. Var olan değişik risk belirleme yaklaşımları henüz istenen duyarlılıkta değildir.

#### **2.4.1. MASCC skora**

Klastersky ve arkadaşları tarafından geliştirilen MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skora sistemi 2000 yılında Journal of Clinical Oncology’de yayınlanmış ve febril nötropeni hastalarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu sisteme göre yapılan puanlama sonucu hastalar “düşük riskli olan” ve “olmayan” olmak üzere iki grupta incelenmektedir.

Tablo 2.3’de görülen değerlere göre hastaya puan verilmekte, toplam puanı 21 ve üzerinde olan hastalar “düşük riskli”, 21’den düşük olanlar ise “yüksek riskli febril nötropeni” olarak kabul edilmektedir. MASCC skora sisteminde, klinik parametreler kullanılmaktadır. Bu kriterlere bir laboratuvar maddesi eklemek için yapılan çalışmalarda mutlak monosit sayısı, C-reaktif protein, sitokin düzeyleri gibi parametreler incelenmişse de anlamlı sonuçlar bulunamamıştır (Akan, 2003).

Pozitif prediktif değeri %91, negatif prediktif değeri %36; duyarlılığı %71 özgüllüğü %68’dir. Yapılan bir çalışmada MASCC skoru; solid tümörlü hastalarda hematolojik malignitesi olan hastaya göre daha yararlı bulunmuştur (Klastersky ve ark., 2000).

**Tablo 2.3.** MASCC skorlama sistemi

Kriterler	Puan
Yaş <60 olması	2
Hastanede yatıyor olma	3
Başvuru anında klinik durumu	
Hipotansiyon (sistolik KB:<90 mmHg) olmaması	5
Parenteral destek gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Hastalığa bağlı semptomlar*	
Semptom yok veya hafif semptom var	5
Orta derecede semptomlar var	3
KOAH olmaması	4
Hastanın altta yatan hastalığı*	
Solid tümör olması	4
Hematolojik hastalığı olup öyküde İPA olmaması	4
*Bu başlık altındaki kriterlerden hangisine uyarsa onun puanını alır.	

#### **2.4.2. SOFA Skorlaması**

Yoğun bakımda takip edilen febril nötropenik hastaların prognozunu belirlemede SOFA (Sis-related Organ Failure Assessment) skorunun kullanılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda SOFA skorunun <12 olmasının sağkalım üzerinde olumlu katkısı olduğu gösterilmiştir. SOFA skorunun >12 olduğu hastalarda sağkalım görülmemiştir. Bu skorlama sistemi başlangıçta sepsis ile ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak belirlenmiş olmakla birlikte, sepsis dışı hastalarda da eşit bir şekilde uygulanabileceği görülünce ardışık organ yetersizliği değerlendirmesi olarak yeniden adlandırılmıştır. Skorlama sistemi tasarlanırken sistem sayısının altı ile sınırlandırılması öngörülmüştür. Normal fonksiyonlar için 0, en kötü fonksiyonlar için 4 olmak üzere puanlama yapılmış ve hergün en kötü değerler kayıt edilmiştir (Tablo 2.4). Febril nötropenik hastalarda yapılan çalışmalarda, hastanın yoğun bakıma kabul edildiğinde hesaplanan skor SOFA skorudur (Klastersky ve ark., 2000).

**Tablo 2.4.** SOFA skorlaması

	0	1	2	3	4
*Solunum PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	301-400	201-300	101-200*	<200*
*Böbrek Kreatinin veya idrar çıkışı	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3-4.9 veya <500ml/gr	≥5 veya <200 ml/gr
*Karaciğer Bilirubin	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	≥12
*Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP <70 mmHg	Dopamin<5/ dobutamin	Dopamin>5/ Epinefrin<0.1	Dopamin>15/ Epinefrin<0.1
*Hematolojik Trombosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	>150	100-150	50-100	20-50	<20
*Nörolojik Glaskow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
*Ventilatör desteği ile					

### 2.4.3. IDSA ( Infectious Diseases Society of America) Kılavuzu

IDSA, 1990 yılında açıklanamayan ateşi olan nötropenik hastalarda antimikrobiyal tedavi kullanımı konusunda bir kılavuz yayınlamış, 1997 ve 2002 yıllarında bu önerilerini güncellemiş ve genişletmiştir. Yeni antimikrobiyal tedavilerin kullanıma girmesi, artan klinik deneyimler ve literatüre yeni çalışma bulgularının eklenmesiyle kılavuz 2010 yılında tekrar güncellenmiş ve daha kapsamlı ve net bir profilaksi ve tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. Fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve kan kültürü alınma kuralları, hematopoietik büyüme faktörlerinin (granülosit koloni stimülan faktör veya granülosit makrofaj koloni stimülan faktör) rolü ile ilgili görüşler de bu kılavuzda yer almaktadır. Ayrıca febril nötropenik hastaların tedavisi sırasında el hijyeni, izolasyon ve bariyer önlemleri, yemek sağlığı, odanın havalandırılması, hastanın deri ve ağız bakımı, bitki ve hayvanlar, sağlık çalışanları ve ziyaretçiler ile enfeksiyon kontrol sürveyansı gibi çevresel faktörler için de bir bölüm ayrılmıştır.

IDSA kılavuzu tüm antimikrobiyal profilaksi ve tedavileriyle ilgili önerileri içerir. Nötropenik hastalarda enfeksiyonun önlenmesi, IDSA kılavuzunun odak noktasıdır.



IDSA kılavuzunda bakteriyel, fungal ve viral infeksiyonların önlenmesi için profilaksi önerilerinde bulunulmuştur. Etkili bir infeksiyon koruması sağlanması ile antibiyotiklerin aşırı kullanımından kaynaklanan dirençli infeksiyon riskinin azaltılması arasında bir denge sağlamayı merkezine alan antibakteriyel profilaksi yaklaşımı benimsenmiştir. Sadece yüksek riskli hastalarda kinolon profilaksisi, seçilmiş hasta grubunda ise antifungal ve antiviral profilaksi önerilmiştir. IDSA kılavuzu ampirik antibiyotik tedavisini belirlemeden önce hastalarda risk değerlendirmesi yapar. Hastalar “düşük riskli” ve “yüksek riskli” olarak iki gruba ayrılır. Risk değerlendirmesi ampirik antibiyotik tedavisinin tipini [oral veya intravenöz (IV)], yerini (poliklinik veya servis) ve tedavi süresini belirlemede yardımcıdır. Uzamış (> 7 gün) derin nötropenisi [mutlak nötrofil sayısı (MNS) < 100 hücre/mm<sup>3</sup>] olan ve/veya hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı veya nörolojik değişiklikler gibi anlamlı tıbbi komorbid durumları olan hastalar yüksek riskli hastalar olarak kabul edilmektedir. Nötropeni süresinin yedi günden kısa sürmesi beklenen hastalar, hiç komorbiditesi olmayan veya çok az komorbiditesi olan hastalar düşük riskli olarak kabul edilmektedir (Tablo 2.5). Yüksek riskli hastaların IV ampirik tedavi için hastaneye yatışı gerekmektedir. Düşük riskli hastalarda ise kısa bir yatan hasta sürecinden sonra oral antibiyotik tedavisinin kullanılabilmesi belirtilmektedir (Maertens ve ark., 2011). IDSA kılavuzunun hasta sınıflandırması şematik olarak Şekil 2.1’de özetlenmiştir.

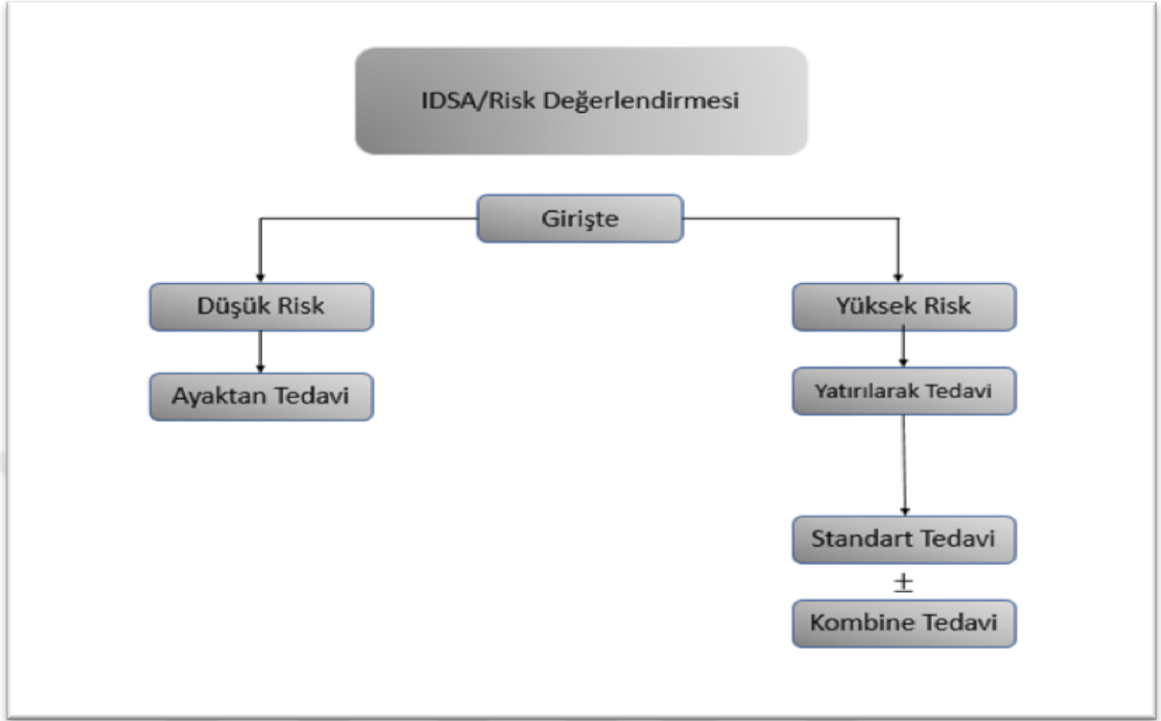
IDSA kılavuzunda komplikasyonların tedavisinde, dirençli mikroorganizmalar ile infeksiyondan şüphelenilmesi veya enfeksiyonun kanıtlanması halinde ilk antibiyotik rejimine başka antimikrobiyallerin eklenebileceği belirtilmiştir. IDSA kılavuzunda dirençli patojen ile önceki kolonizasyon kombine tedavi başlanması için bir gereklilik arz etmemektedir. Her ne kadar dirençli bakterilerle kolonizasyon kombine tedaviler için bir gereklilik olarak sayılsa da hastalarda rutin gastrointestinal kolonizasyon taraması yapılması için bir öneri yapılmamıştır (Tablo 2.6).

**Tablo 2.5.** IDSA 2002 kılavuzu febril nütropenik hastalarda düşük risk kriterleri

-Mutlak PNL>100/mm <sup>3</sup> olması -Mutlak monosit >100/mm <sup>3</sup> -PA akciğer grafisinin normal olması -Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olması -Nötropeni süresinin <10 günde sonlanmasının beklenmesi -Katater giriş yeri enfeksiyonu olmaması -Kemik iliğinin erken dönemde düzelmesi -Maling hastalığının remisyonda olması -Nörolojik veya mental değişiklik olmaması -Hastalığa ait belirti olmaması -Karın ağrısı olmaması -Şok, hipotansiyon, pnömoni veya diğer organ enfeksiyonları, bulantı ve kusma olmaması
IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

**Tablo 2.6.** Febril nütropenik hastalarda IDSA kılavuz önerileri

Kılavuz	Düşük Riskli Hasta	Yüksek Riskli Hasta
Ateş düştü, hasta stabil	*MNS>500 oluncaya kadar tedaviye devam et *Hasta düşük riskli ise kombine oral tedaviye geç	* MNS>500 oluncaya kadar tedaviye devam et
Ateş devam ediyor, hasta stabil	*Yüksek riskli hasta grubuna dönüştür	*Kontrolsüz antibiyotik ilaveleri veya değişimleri yapma *Bir ampirik monoterapiden diğerine geçiş veya tedavi rejimine bir aminoglikozidin eklenmesi yararlı değil *Ampirik vankomisin eklenmesinin kanıtlanmış bir avantajı yok *Başlangıçta vankomisin başlandı ve gram-pozitif enfeksiyon bulgusu yoksa 2 gün sonra kes *Ampirik antifungal düşün
Ateş devam ediyor, hasta kötüleşiyor	*Yüksek riskli hasta grubuna dönüştür	*Dirençli gram-negatif, gram-pozitif ve anaerop bakteriler ve mantarları kapsayan bir spektruma genişlet *Vankomisin+aminoglikozid/siprofloksasin veya aztreonam eklenebilir *Vankomisin+ birinci basamak rejimdeki sefalosporinden antipsödomonal karbapeneme geçilebilir
Belgelenmiş İnfeksiyon	*Bölgeye ve izole edilen organizmanın duyarlılığına göre uygun antibiyotik ver	*Bölgeye ve izole edilen organizmanın duyarlılığına göre uygun antibiyotik ver
MNS: Mutlak Nötrofil Sayısı		



Şekil 2.1. IDSA hasta değerlendirilmesi ve tedavi önerileri

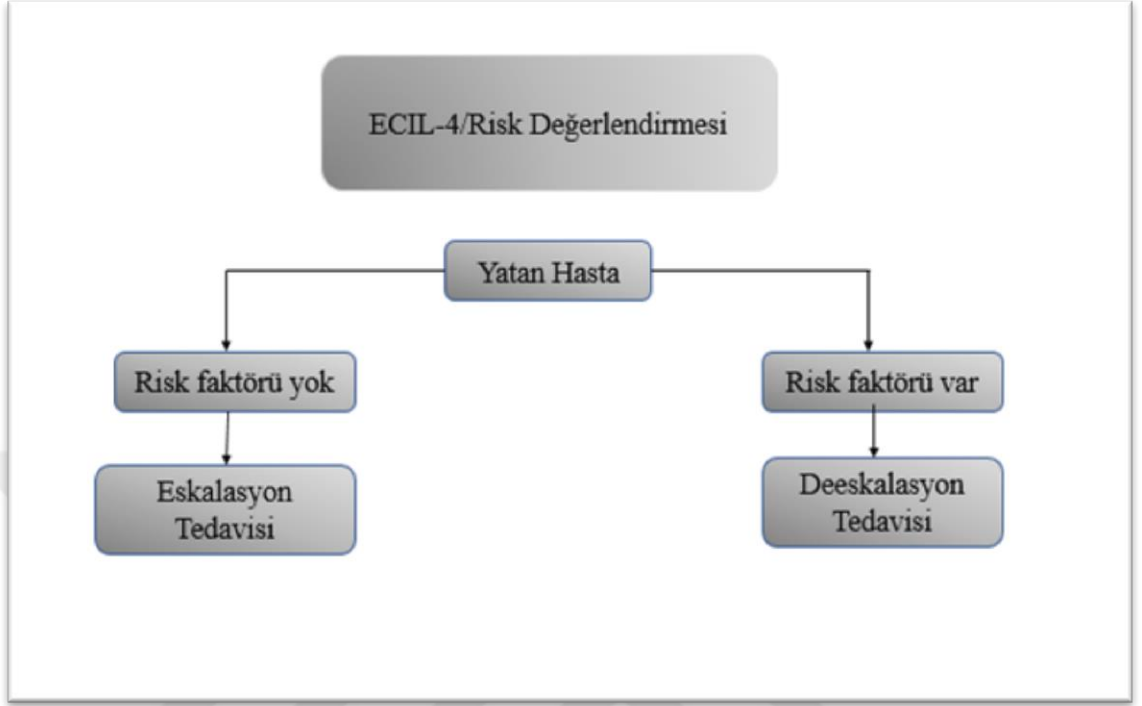
#### 2.4.4. ECIL Kılavuzu

Avrupa Kan ve İlik Nakli Grubu (European Group for Blood and Marrow Transplantation), Kanser Araştırma ve Tedavisi Avrupa Organizasyonu [The European Organization for Treatment and Research of Cancer (EORTC)], Avrupa Lösemi Ağı (The European Leukemia Net) ve İmmün yetmezlikli Konak Topluluğu (Immunocompromised Host Society) 2005 yılında biraraya gelerek lösemide ve kök hücre nakli yapılan hastalarda infeksiyonların yönetimi için önerilerde bulunmak ve kılavuzlar hazırlamak üzere ECIL uzman grubu toplantısının ilkinin organize etmişlerdir. Grup, 2006 yılında da ilk ECIL slayt setlerini hazırlamış, 2007 yılında önerilerini yayınlamış, 2009 yılında 3. ECIL toplantısı sonrasında önceki önerilerini güncellemiştir (Kayaaslan, 2016). Son olarak 2011 yılında 4. ECIL toplantısında artan direnç sorununa da dikkat çekilerek febril nötropenik hastalardaki antibakteriyel tedavi önerileri tekrar güncellenmiş ve 2013 yılında yayınlanmıştır.

ECIL kılavuzu, febril nötropenik hastalara sadece antibakteriyel tedavi ile ilgili önerilerde bulunur. ECIL’de antimikrobiyal profilaksi ile ilgili öneriler yer almaz. ECIL

kılavuzunda hasta sınıflandırılması eskalasyon (genişletme) ve deeskalasyon (daraltma) tedavisi alacak hastaları belirlemek için yapılmaktadır. Her iki tedavi grubu da yatan hastaları içermektedir, ayrıca ayaktan hasta grubu tanımlanmamıştır. ECIL'deki eskalasyon ve deeskalasyon tedavi grupları IV tedavi alan, hastaneye yatan hastalardır. Deeskalasyon tedavisi, yani karbapenem ve kombinasyonlarını içeren rejimler ancak belirli risk faktörü olan hastalarla sınırlandırılmıştır. Standart antibiyotiklere direncin artması sonucu karbapenem ve kombinasyonlarını içeren geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında artışa bağlı gelişen, kollateral hasar olarak da tanımlayabileceğimiz, karbapeneme ve çok ilaca dirençli patojenlerin seçilmesi, fungal infeksiyonlara ve Clostridium difficile ilişkili ishale yatkınlık, 4. ECIL uzman grubunu harekete geçirmiş ve güncel ECIL kılavuzu artan direnç sorunu zemininde şekillendirilmiştir. Kılavuzun primer hedefi ampirik karbapenem ve kombinasyon tedavilerinin kullanımını en az düzeye indirmektir. Bu nedenle karbapenem ve kombinasyon tedavilerini ampirik tedavide alacak hastalar belirli endikasyonlarla sınırlandırılmıştır (Tablo 2.7). ECIL kılavuzunun hasta sınıflandırması şematik olarak Şekil 2.2'de özetlenmiştir.

Deeskalasyon tedavisi için risk faktörleri; önceden dirençli patojenlerle infeksiyon/kolonizasyon, komplike klinik seyir ve febril nötropeni başlangıcında dirençli patojenlerin görüldüğü merkezlerde bulunma olarak belirlenmiştir. Dirençli bakteriyel infeksiyon şüphesi ise yüksek endemik hastanede tedavi, geçmişte dirençli patojenle infeksiyon geçirme veya şu an kolonize olma şartlarına bağlanmıştır. Ayrıca, ECIL kılavuzunda dirençli patojenlerle kolonizasyonu belirlemek için dirençli patojen prevalansı yüksek olan merkezlerde hastaneye yatışta ve daha sonra haftada bir veya iki kez gastrointestinal kolonizasyon taraması yapılması önerilmektedir. Dirençli patojenlerin sık görüldüğü hastaneleri tanımlamak için kılavuzda da bir eşik değeri bildirilmemiştir.



Şekil 2.2. ECIL-4 hasta değerlendirilmesi ve tedavi önerileri

**Tablo 2.7.** Febril nötropenik hastalarda ECIL kılavuz önerileri

<b>Kılavuz</b>	<b>Eskalasyon Yaklaşımı</b>	<b>Deeskalasyon Yaklaşımı</b>
Ateş düştü, hasta stabil	*Nötrofil sayısına bakılmaksızın >48 saat ateşsiz ve >72 saat antibiyotik alıyorsa tedaviyi kes	*Nötrofil sayısına bakılmaksızın >48 saat ateşsiz ve >72 saat antibiyotik alıyorsa tedaviyi kes *Kombinasyon ajanını kes Beta-laktam ajanı daralt
Ateş devam ediyor, hasta stabil	*Antibiyotik değişikliği yapma *Tanısal test yap	* Tanısal test yap, hatta fungal ve diğer etyolojiyi düşün *Gram-pozitif ve gram-negatif ajanlara yönelik verilen kombinasyon tedavilerini kes *Daha dar spektrumlu beta-laktam ajanlara deeskale et *Ampirik antifungal düşün
Ateş devam ediyor, hasta kötüleşiyor	* Tanısal test yap *Dirençli gram-negatif düşün: karbapenem ± aminoglikozid /kinolon/ kolistin *Dirençli gram-pozitif düşün, muhtemelse uygun ajan ekle *Fungal, viral ve diğer etyolojiyi düşün	* Tanısal test yap, hatta fungal ve diğer etyolojiyi düşün * Dirençli gram-negatif düşün: kolistin veya gram-negatife yönelik diğer ajan ekle *Dirençli gram-pozitif düşün: klinik dökümanite infeksiyondan uygun ajan ekle *Fungal, viral ve diğer etyolojiyi düşün
Belgelenmiş İnfeksiyon	*Antibiyotik tedavisinin uygunluğunu gözden geçir	Febril Hasta: *Antibiyotik tedavisinin uygunluğunu gözden geçir Afebril Hasta: *Antibiyotik tedavisinin uygunluğunu gözden geçir *Kombinasyon ajanlarını kesmeyi düşün

MNS: Mutlak Nötrofil Sayısı

#### **2.4.5. CISNE Kılavuzu**

İspanyol Onkoloji Derneği' nin Sürekli Bakım Çalışma Grubu (SEOM), geçmiş febril nötropeni hikayesi olmayan stabil ve solid tümörlü hastalarda kullanılmak üzere Stabil Febril Nötropeni Klinik İndeksi (CISNE) olarak adlandırılan prognostik bir sınıflandırma geliştirdi.

CISNE, stabil hastaları ciddi komplikasyon ve ölüm risklerine göre daha önceki ölçeklerden daha doğru bir şekilde sınıflandırabilir.

CISNE modeli karar vermede yardımcı bir araç olarak tasarlandı ve daha önce sözü edilenler gibi belirgin risk ölçütlerinin bulunmamasına rağmen ciddi komplikasyonların gelişimini bireysel olarak öngörmeyi mümkün kıldı (Carmona-Bayonas ve ark., 2015).

CISNE 1996 ve 2004 yılları arasında tedavi edilen klinik olarak stabil FN epizotlarının tek merkezli retrospektif kohortundan geliştirilen prognostik bir modeldir (Şekil 2.5) (Carmona-Bayonas ve ark., 2011).

CISNE derivasyon kohortu, % 7'lik bir komplikasyon oranı ile 692 hastadan oluşuyordu. Risk tahmin modeli, vaka ve kontroller için 1: 3 oranı kullanılarak, yukarıda belirtilen kohortta iç içe geçmiş bir vaka kontrol tasarımı kullanılarak oluşturulmuştur.

CISNE modeli, komplikasyonlarla ilişkili altı açıklayıcı değişken içermektedir: ECOG performans durumu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik kardiyovasküler hastalık, 2. derece mukozit, monosit sayımı ve stres kaynaklı hiperglisemi (Şekil 2.3). Risk hesaplamasından sonra belirlenen risk grubuna göre öneri kılavuzu Şekil 2.4'te anlatılmaktadır.

	0 puan	1 puan	2 puan
ECOG Performance Statusu	<2	--	≥2
Stres Kaynaklı Hiperglisemi	Hayır	--	Evet
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	Hayır	Evet	--
Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü	Hayır	Evet	--
Grade ≥2 Mukozit	Hayır	Evet	--
Monosit	≥200/μL	<200/μL	--

Şekil 2.3. CISNE risk hesaplama tablosu

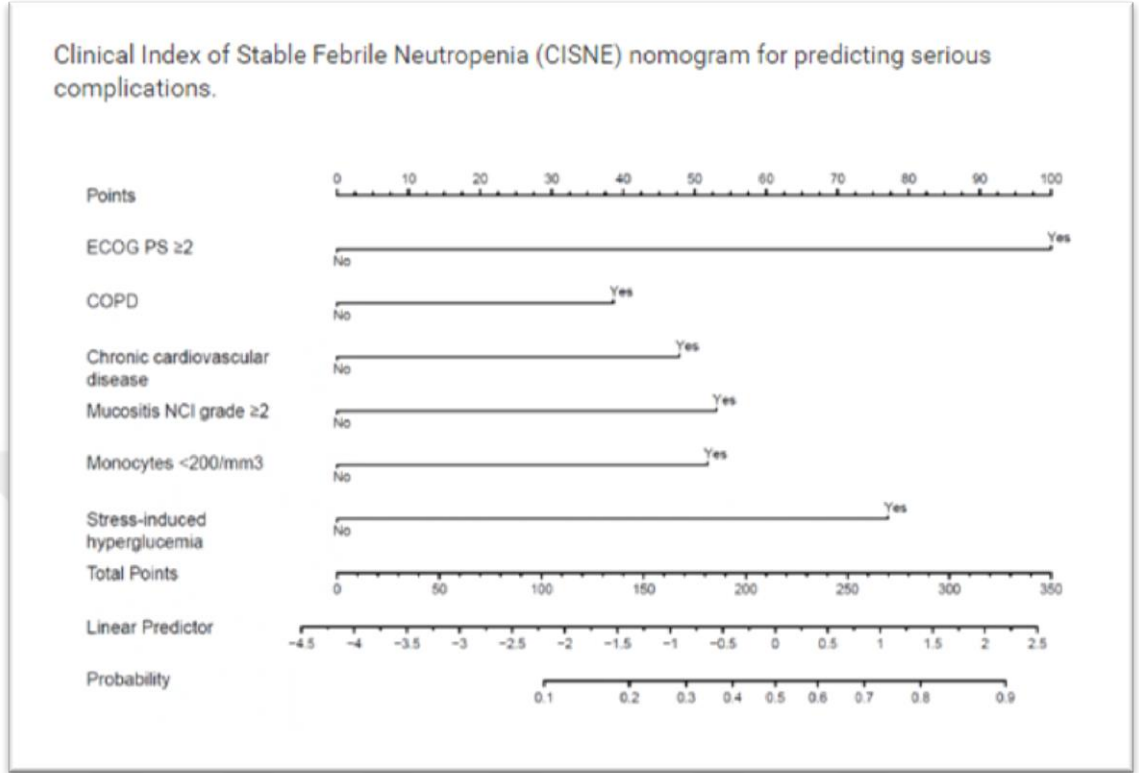
18 yaş üstü solid tümörlü hastalarda, en az 1 saat 38 °C ve üstü ateşi olan nütropenik hastalarda kullanılır. Akut organ yetmezliği olan, septik şokta ve ciddi enfeksiyonu olan, hipotansif olan ve bilinen ciddi komplikasyonu olan hastalarda bu nomogram kullanılmamalıdır.

İlk çalışmasında sadece solid tümörler yer alırken, doğrulama çalışmalarında düşük riskli hem solid hem de hematolojik malignitelerin birbirinden anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir.

CISNE	Risk Kategorisi	Komplikasyon Riski*	Öneriler
0	I (Düşük)	1.1%	Onkolojiye danıştıktan sonra oral antibiyotikle taburcu
1-2	II (Orta)	6.2%	Hastanın klinik durumuna bakın Onkoloji konsültasyonu düşünün
≥3	III (Yüksek)	36%	Kan kültürü de dahil olmak üzere araştırma yapın

Şekil 2.4. CISNE ile hesaplanan risk kategorisine göre öneriler





Şekil 2.5. CISNE nomogram

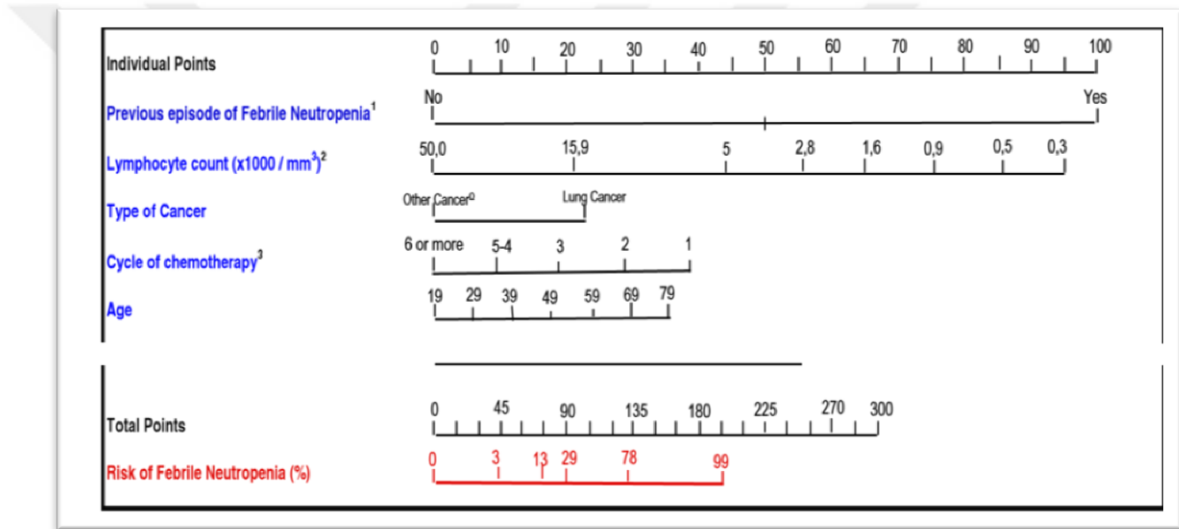
#### 2.4.6. Nomogram

Hematopoyetik GCSF' lerin kullanımını hakkında 2006 ASCO güncellemesi, büyüme faktörü profilaksisinin etkinliğini ve maliyet etkinliğini arttırmak için doğru bir risk modelinin geliştirilmesi ve prospektif olarak doğrulanması için ileri çalışmaların gerekliliğinin altını çizmiştir. Febril nötropeni riskini tahmin etmek için bir öngörü modelinin kullanılmasının temel nedeni, bazı koruyucu önlemleri başlatabilmektir: GCSF kullanımı, doz azaltma veya profilaktik antibiyotikler.

Buradan yola çıkılarak 2010-2011 yılları arasında akciğer kanseri, meme kanseri ve kolon kanseri tanısı olan 1089 hastanın herhangi bir sıra ya da siklus ayrımı yapılmadan, hangi evrede olduğuna bakılmaksızın 3882 kemoterapi siklusu verileri toplanarak öncelikle nomogram oluşturulmuştur. Sonrasında model prospektif olarak 960 hastanın yine aynı koşullarda 1444 siklusu incelenerek test edilmiştir. Hem ayaktan hem de yatarak tedavi alan hastalar çalışmalara dahil edilmiştir.

Hastalık ve hasta özelliklerinin yanı sıra, şimdiki ve geçmiş tedavinin detayları, kemoterapi protokolünün özellikleri, döngü sayısı, febril nütropeni öyküsü ve GCSF kullanımı kaydedilmiştir (Şekil 2.6).

Bu çalışmada febril nütropeni riskini tahmin etmek için prospektif olarak doğrulanmış bir model açıklanmıştır. Bu modeli kullanarak, febril nütropenin gelişmesine karşı ek önleyici tedbirler almak ve sonuç olarak ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak mümkün olabilir (Bozcuk ve ark., 2014).



Şekil 2.6. Febril nütropeni risk hesaplama nomogramı

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1.Olgu Seçimi

Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde; 2014-2016 yılları arasında kanser tanısı almış ve kemoterapi uygulanmış hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm tanılar seçim göstermeksizin değerlendirmeye alınmıştır. Kullanılan tedavilerden ise oral tedaviler dışındaki tüm tedavi çeşitleri değerlendirmeye alınmıştır. Kullanılan kemoterapi özellikleri, her tedavi kürü ve bir hastanın her siklusu değerlendirmeye alınmıştır.

#### 3.2. Verilerin Toplanması

Hasta verileri retrospektif olarak dosya taraması ile elde edilmiştir. Hasta verileri Febril Nötropeni Kayıt formuna kayıt edilmiştir (Ek-1). Her hastanın nomogram ile riski tayin edilmiş ve nötropeni ya da febril nötropeni gelişip gelişmediği incelenmiştir. Bağımsız değişkenler olarak; hasta, hastalık, tedavi özellikleri, önceki tedavi toleransı, GCSF kullanımı, hematolojik ve biyokimyasal değişkenler, CRP düzeyleri ve sonlanım noktaları olarak; incelenen kür ardından FN, toksik mortalite gelişip gelişmediği irdelenmiştir. 895 hastanın 1032 siklusu değerlendirilmeye alınmıştır. Bu hastaların rutinde değerlendirilen 10. gün (+/-3 gün) hematolojik ve biyokimyasal değişkenleri çalışma verilerine dâhil edilmiştir.

#### 3.3. İstatiksel Hesaplamalar

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlardan Ortalama, Standart Sapma, yüzde değerler, min ve max değerler ve medyan değerler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, numerik verilerin karşılaştırılmasında ise student t testi ve one-way Anova analizleri kullanıldı. Bu analizler doğrultusunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen parametrelere çoklu değişken analizi için lojistik regresyon analizi uygulandı ve tüm bu hesaplamalar için SPSS ver 18.0 programı kullanıldı.

Nomogram için ROC grafiği çizildi ve eğri altında kalan alan hesaplandı. Ayrıca nomogramın doğruluk ve özgüllük koordinatları hesaplandı. Bu analizler için Medcalc ver. 18.2.1 programından yararlanıldı.

#### **3.4. Araştırmanın Etik Yönü**

Araştırma için, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi “Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan etik kurul onayı (EK-2), verilerin kullanım izni için “Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği’nden (EK-3) gerekli izin belgesi alındı.



#### 4. BULGULAR

Bu tez kapsamında 2014 ile 2016 yılları arasında kanser tanısı almış ve Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde kemoterapi uygulanmış 895 hasta dosyası incelenmiştir. Toplam 895 hastanın %50,8 (455),’i erkek %49,2 (440) ‘si kadındır. Hastaların yaş ortalaması 56,66±11,21, min-max 22-86, medyanı ise 57,5’tir.

Bu çalışmaya alınan hastaların tanısal özelliklerinde en sık karşılaşılan tanılar; %28,9 (259) Meme kanseri, %25,6 (229) Akciğer kanseri, %22,3 (200) Kolon kanseri şeklindedir. Tablo 4.1’ de tanı dağılımları gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Tanı dağılımı

TANI	N	%
Akciğer Kanseri	229	25,6
Safra Yolları Kanseri	3	,3
Mesane Kanseri	15	1,7
Serviks Kanseri	15	1,7
Baş Boyun Kanseri	25	2,8
Rektum Kanseri	18	2,0
Over Kanseri	23	2,6
Prostat Kanseri	12	1,3
Primeri Bilinmeyen Kanseri	8	0,9
Pankreas Kanseri	14	1,6
Sarkoma	8	,9
Meme Kanseri	259	28,9
Hepatoselüler Karsinom	2	,2
Kolon Kanseri	200	22,3
Mide Kanseri	29	3,2
Gastroözefageal Kanseri	1	,1
Cilt Kanseri	3	,3
Testis Kanseri	10	1,1
Diğer	21	2,3

<b>TANI</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Akciğer Kanseri	229	25,6
Safra Yolları Kanseri	3	,3
Mesane Kanseri	15	1,7
Serviks Kanseri	15	1,7
Baş Boyun Kanseri	25	2,8
Rektum Kanseri	18	2,0
Over Kanseri	23	2,6
Prostat Kanseri	12	1,3
Primeri Bilinmeyen Kanseri	8	0,9
Pankreas Kanseri	14	1,6
Sarkoma	8	,9
Meme Kanseri	259	28,9
Hepatoselüler Karsinom	2	,2
Kolon Kanseri	200	22,3
Mide Kanseri	29	3,2
Gastroözefageal Kanseri	1	,1
Cilt Kanseri	3	,3
Testis Kanseri	10	1,1
Diğer	21	2,3
Toplam	895	100,0

Hastaların histopatolojik olarak dağılımlarında ise Adenokarsinom ilk sırada yer alırken (%48,9(438)), ikinci sırada İnvaziv Duktal Karsinom yer almaktadır (Tablo 4.2). Bu hastaların %48,2 (431)'i Evre 4, %28,5 (255)'i Evre 3 (Tablo 4.3), tedavi yanıtlarının oranı %35,5 (318) hastaliksız, %23,7 (212) progresif hastalık şeklindedir (Tablo 4.4).

**Tablo 4.2.** Histopatoloji dağılımı verileri

<b>HİSTOPATOLOJİ</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Adenokarsinom	438	48,9
Yassı	114	12,7
Diğer	168	18,8
Klasik Seminom	4	,4
İnvaziv Duktal Karsinom	169	18,9
Bilinmiyor	2	,2

Total	895	100,0
-------	-----	-------

**Tablo 4.3.** Evre dağılımı

EVRE	N	%
Evre 1	50	5,6
Evre 2	151	16,9
Evre 3	255	28,5
Evre 4	431	48,2
Bilinmiyor	8	,9
Total	895	100,0

**Tablo 4.4.** Hastalık durumu dağılımı

HASTALIK DURUMU	N	%
Hastaliksız	318	35,5
Progresif	212	23,7
Stabil	70	7,8
Parsiyel	167	18,7
Değerlendirilmiyor	117	13,1
Bilinmiyor	11	1,2
Total	895	100,0

Hastaların ECOG performans statüleri Tablo 4.5’ de gösterilmiştir. Buna göre hastaların %52,2’sinin ECOG performansının 1 olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.5.** ECOG performans statusü dağılımı

ECOG STATUS	N	%
0	329	36,8
1	467	52,2
2	77	8,6
3	20	2,2
4	1	,1
Bilinmiyor	1	,1
Total	895	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların %59,1 ’inin komorbid hastalığı olmadığı, %40,9 (366)’unun komorbid en az bir hastalığı olduğu ve bu komorbid hastalıkların %40,8 (258)’inin hipertansiyon olduğu belirlenmiştir. (Tablo 4.6)

**Tablo 4.6.** Komorbite dağılımı

<b>KOMORBİTE</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Yok	529	59,1
Var	366	40,9
Hipertansiyon	258	40,8
Diyabet	141	22,3
KOAH	62	9,8
Hiperlipidemi	49	7,8
Koroner Arter Hastalığı	31	4,9
Astım	22	3,5
Kronik Böbrek Yetmezliği	15	2,4
Diğer	54	8,5

Hastaların radyoterapi verileri analiz edildiğinde %69,5 (622)' inin radyoterapi almadığı saptanmıştır. Radyoterapi alanlarında; %14,6'sı (43 hasta) beyin, %11,5'i (34 hasta) Meme, %10,8'i (32 hasta) Akciğer bölgesine uygulama yapılmıştır (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Radyoterapi dağılımı

<b>RADYOTERAPİ</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Almadı	622	69,5
Aldı	273	30,5
Beyin	43	14,6
Meme	34	11,5
Akciğer	32	10,8
Pelvis	30	10,2
Toraks	29	9,8
Rektum	20	6,8
Kolon	17	5,8
Diğer	90	30,5

Hastaların çalışmaya alındığı kürde GSCF kullanımının olup olmadığı, bu sırasında veya daha önceki kemoterapi sıralarında febril nötropeni gelişip gelişmediği, doz azaltımı ve



mortalite ile ilgili veri tablosu Tablo 4.8’ de gösterilmiştir. Buna göre, hastaların %29,7’sinde GCSF kullanımı olduğu görülmüştür. Daha önce febril nötropeni gelişen hasta sayısı ise 58’dir. Bu hastaların 44’ünde doz redüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Febril nötropeni nedeniyle mortalite görülen hasta sayısı ise 4’tür.

**Tablo 4.8.** GSCF kullanımı, febril nötropeni gelişimi, doz azaltımı ve mortalite dağılımı

	<b>VAR</b>	<b>YOK</b>
GSCF Kullanımı	310 (%29,7)	733 (%70,3)
Daha Önce FN Gelişimi	58 (%5,7)	984 (%94,4)
Doz Azaltımı	44 (%4,2)	999 (%95,8)
Bu KT de FN Gelişimi	27 (%2,6)	1016 (%97,4)
Mortalite	4 (%0,4)	1039 (%99,6)

Çalışmaya dahil edilen hastaların toplanan laboratuvar verilerinin ortalama değerleri±standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ve medyan değerleri Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.** Laboratuvar verilerinin ortalama hesaplamaları, min-max değerleri, medyan değerleri dağılımı

	<b>N</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Min-Max</b>	<b>Medyan</b>
LDH	940	346,26±251,98	17-3622	291
ALT	1022	24,24±21,38	3-223	18
CRP	937	3,035±6,76	0,003-127,00	0,92
Kreatinin	1018	1,038±6,53	0,05-183,00	0,73
Albumin	923	4,26±3,47	0,73-101,0	4,17
Hemoglobin	1036	11,97±1,65	6,90-17,50	11,9
Nötrofil	1035	5,14±3,34	0,8-30,31	4,43
Trombosit	1032	316,20±133,52	53-1175	297
Monosit	1032	0,59±0,65	0,03-10,64	0,49
Lenfosit	1034	1,75±0,75	0,05-5,57	1,67
MPV	1030	8,05±1,09	2,0-11,5	8,00

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri incelenirken toplanan veriler; hastalık faktörleri, hasta faktörleri, laboratuvar faktörleri ve tedavi faktörleri olarak gruplara ayrılmıştır. Sonrasında her grup kendi içinde de alt gruplara ayrılarak incelenmiştir (Tablo 4.10).

Hastalık faktörleri olarak; tanı, evre ve hastalık durumu incelenmiş olup sonuçları değerlendirilmiştir. Verileri toplanan hastalarda en sık görülen üç tanı sırasıyla; akciğer kanseri, meme kanseri ve kolon kanseri olduğu için veriler bu tanıları karşı diğer tüm tanıları ele alınarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Evre ise evre 1-3 ve evre 4 şeklinde gruplandırılarak değerlendirmeye alınmıştır. Hastalık durumu verilerinde ise hastaliksız veya progresyonsuz hastalara karşı progresyon görülen hastalar karşılaştırılmıştır.

Hasta faktörleri olarak; cinsiyet, sigara kullanımı, ECOG performans durumu, komorbid hastalık durumu ve yaş verileri değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirmeye alınan verileri Tablo 4.10'daki gibi gruplandırılarak analiz edilmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Laboratuvar faktörlerinde ise febril nötropeni kayıt formunda toplanan tüm laboratuvar parametreleri değerlendirmeye alınmıştır. Yapılan analizlerde LDH ve albümin dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır.

**Tablo 4.10.** Tek değişkenli verilerin analiz sonuçları

DEĞİŞKENLER	GRUP 1	GRUP 2	P*
<b>Hastalık faktörleri</b>			
Kanser tanısı			
Akciğer vs. diğerleri	265 (%25,7)	767 (74,3)	0,424
Meme vs. diğerleri	299 (%29,0)	733 (%71,0)	0,541
Kolon vs. diğerleri	210 (%20,3)	822 (%79,7)	0,131
Evre (Evre 1-3 vs. 4)	541 (%52,4)	491 (%47,6)	0,061
Hastalık durumu (Hastaliksız veya progresyonsuz vs. progrese)	754 (%73,1)	278 (%26,9)	0,043
<b>Hasta faktörleri</b>			
Cinsiyet (erkek vs. kadın)	522 (%50,6)	510 (%49,4)	0,824
Sigara kullanımı (Kullanmamış veya bırakmış vs. kullanıyor)	887 (%85,9)	146 (%14,1)	0,528
ECOG (0-1 vs. 2-4)	928 (%89,8)	105 (%10,2)	0,059

Komorbite (var vs. yok)	615 (%59,5)	418 (%40,5)	0,617
Yaş			0,368
<b>Laboratuvar faktörleri</b>			
<b>LDH</b>			<b>0,000</b>
ALT			0,705
CRP			0,175
Kreatinin			0,706
<b>Albumin</b>			<b>0,000</b>
Hemoglobin			0,070
Nötrofil			0,758
Trombosit			0,822
Monosit			0,981
Lenfosit			0,622
MPV			0,497
<b>Tedavi faktörleri</b>			
Radyoterapi (var vs. yok)	308 (%29,8)	725 (%70,2)	0,825
<b>Kemoterapi basamak sayısı</b>			<b>0,000</b>
<b>Toplam alınan kür sayısı</b>			<b>0,015</b>
<b>Mevcut tedavideki kür sayısı</b>			<b>0,041</b>
<b>GCSF kullanımı (var vs.yok)</b>	<b>304 (%29,7)</b>	<b>726 (%70,3)</b>	<b>0,000</b>
FN gelişimi bu KT'de	27 (%2,6)	1002 (%97,4)	0,593
<b>Doz azaltımı (var vs. yok)</b>	<b>44 (%4,3)</b>	<b>985 (%95,7)</b>	<b>0,000</b>

\*P<0,05

Son olarak tedavi faktörleri; radyoterapi, kemoterapi basamak sayısı, toplam alınan kür sayısı, mevcut tedavideki kür sayısı, GCSF kullanımı, mevcut tedavide FN gelişmesi ve doz azaltımı alt gurupları şeklinde incelenmiştir. Kemoterapi basamak sayısı, hastanın toplam aldığı kür, hastanın mevcut kemoterapi rejiminde aldığı kür, GCSF kullanımı, önceden febril nötropeni öyküsünün olması yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir.

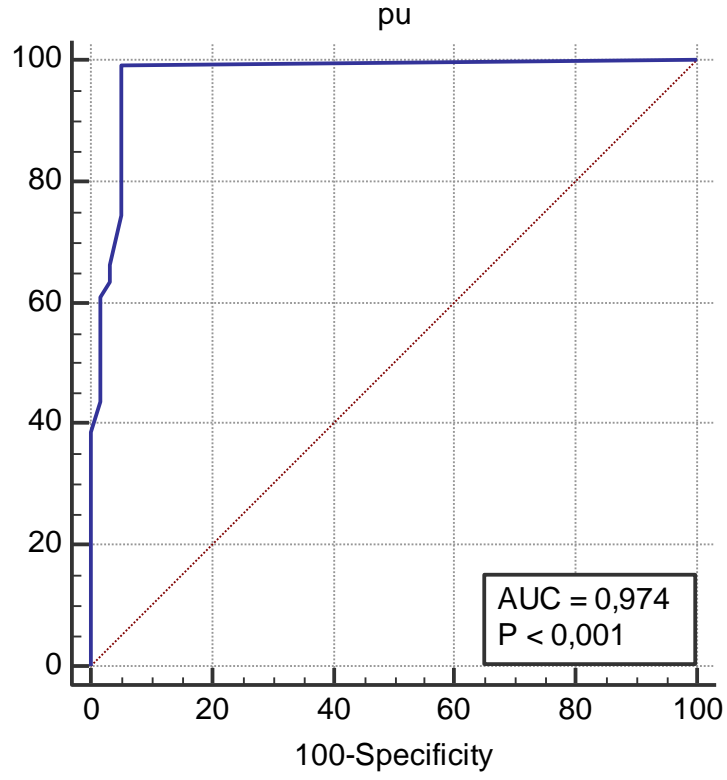
Sonuç olarak; hastalık durumu, kemoterapi basamak sayısı, hastanın toplam aldığı kür, hastanın mevcut kemoterapi rejiminde aldığı kür, GCSF kullanımı, önceden febril nötropeni öyküsünün olması, laboratuvar testlerinden LDH ve albumin değişkenleri karşılaştırıldığında, febril nötropeni gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta olduğu saptanmıştır (p<0,05).

Tek değişkende anlamlı olduğu belirlenen faktörler, lojistik regresyon testine dahil edilmiştir (Tablo 4.11). Analiz sonuçlarına göre en yüksek rölatif risk hastanın kaç basamak kemoterapi aldığı değişkeninde bulunmuştur. OR: 1,696 (%95 CI=1,263-2,276) ve veriler istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,000). Buna ek olarak, doz azaltımı, LDH değeri ve GCSF kullanımı parametreleri febril nötropeniye etki eden diğer bağımsız prediktif faktörler olarak bulunmuştur (p=0,000).

**Tablo 4.11.** Çoklu değişken analizi (lojistik regresyon analizi) sonuçları

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
<b>Doz azaltımı</b>	-1.868	.423	19,484	1	.000	.154	.067	.354
<b>Aldığı basamak sayısı</b>	.528	.150	12,347	1	.000	1,696	1,263	2,276
Toplam kür sayısı	-.042	.026	2,503	1	.114	.959	.911	1,010
Aldığı KT sayısı	-.034	.070	.234	1	.628	.967	.842	1,109
<b>LDH</b>	.001	.000	14,143	1	.000	1,001	1,001	1,002
ALT	.000	.005	.001	1	.975	1,000	.990	1,010
<b>GCSF</b>	-1.868	.423	19,484	1	.000	.154	.067	.354
Hastalık durumu	.345	.333	1,075	1	.300	1,412	.736	2,711
Constant	-2,710	.688	15,514	1	.000	.067		

Çalışmamızda febril nötropeni gelişen hastalar baz alınarak nomogram için ROC eğrisi çizildi (Şekil 2.7.). Eğri altında kalan alan için 0,974 olarak hesaplandı. (Tablo 4.12.) ve bu değer istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p<0.001). Buna ek olarak febril nötropeni nomogramı için doğruluk ve özgüllük koordinatları hesaplandı. ROC eğrisi grafiği koordinatlarına göre, sensivite % 99,07; spesifite ise %94,83 olarak hesaplanmıştır.



**Şekil 4.1.** Febril nötropeni nomogramı için ROC eğrisi grafiği

**Tablo 4.12.** Febril nötropeni nomogramı için eğri altında kalan alan sonuçları

Area under the ROC curve (AUC)	0,974
Standard Error <sup>a</sup>	0,0128
95% Confidence interval <sup>b</sup>	0,962 to 0,983
z statistic	36,882
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001
Optimal criterion	≤99
Sensitivity	99,07
Specificity	94,83

**Tablo 4.13.** Febril nötropeni nomogramı için doğruluk & 1-özellik eğrisi koordinat değerleri

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	-LR	+PV	-PV	Cost
<28	0,00	0,0 - 0,4	100,00	93,8 - 100,0		1,00		5,6	1,887
≤28	0,10	0,003 - 0,6	100,00	93,8 - 100,0		1,00	100,0	5,6	1,885
≤29	0,21	0,02 - 0,7	100,00	93,8 - 100,0		1,00	100,0	5,6	1,883
≤30	0,51	0,2 - 1,2	100,00	93,8 - 100,0		0,99	100,0	5,7	1,878
≤31	0,82	0,4 - 1,6	100,00	93,8 - 100,0		0,99	100,0	5,7	1,872
≤32	1,03	0,5 - 1,9	100,00	93,8 - 100,0		0,99	100,0	5,7	1,868
≤33	1,34	0,7 - 2,3	100,00	93,8 - 100,0		0,99	100,0	5,7	1,862
≤34	1,85	1,1 - 2,9	100,00	93,8 - 100,0		0,98	100,0	5,7	1,852
≤35	2,27	1,4 - 3,4	100,00	93,8 - 100,0		0,98	100,0	5,8	1,845
≤38	2,78	1,8 - 4,0	100,00	93,8 - 100,0		0,97	100,0	5,8	1,835
≤41	3,30	2,3 - 4,6	100,00	93,8 - 100,0		0,97	100,0	5,8	1,825
≤44	3,60	2,5 - 5,0	100,00	93,8 - 100,0		0,96	100,0	5,8	1,819
≤47	4,02	2,9 - 5,4	100,00	93,8 - 100,0		0,96	100,0	5,9	1,811
≤50	4,63	3,4 - 6,2	100,00	93,8 - 100,0		0,95	100,0	5,9	1,800
≤53	5,56	4,2 - 7,2	100,00	93,8 - 100,0		0,94	100,0	5,9	1,782
≤55	6,28	4,8 - 8,0	100,00	93,8 - 100,0		0,94	100,0	6,0	1,769
≤56	7,93	6,3 - 9,8	100,00	93,8 - 100,0		0,92	100,0	6,1	1,738
≤57	12,56	10,5 - 14,8	100,00	93,8 - 100,0		0,87	100,0	6,4	1,650
≤58	15,04	12,8 - 17,4	100,00	93,8 - 100,0		0,85	100,0	6,6	1,603
≤59	16,79	14,5 - 19,3	100,00	93,8 - 100,0		0,83	100,0	6,7	1,570
≤60	18,74	16,3 - 21,3	100,00	93,8 - 100,0		0,81	100,0	6,8	1,534
≤61	21,73	19,2 - 24,5	100,00	93,8 - 100,0		0,78	100,0	7,1	1,477
≤62	24,20	21,5 - 27,0	100,00	93,8 - 100,0		0,76	100,0	7,3	1,431
≤64	26,78	24,0 - 29,7	100,00	93,8 - 100,0		0,73	100,0	7,5	1,382
≤65	28,42	25,6 - 31,4	100,00	93,8 - 100,0		0,72	100,0	7,7	1,351
≤66	30,90	28,0 - 33,9	100,00	93,8 - 100,0		0,69	100,0	8,0	1,304
≤67	33,78	30,8 - 36,9	100,00	93,8 - 100,0		0,66	100,0	8,3	1,250
≤68	36,05	33,0 - 39,2	100,00	93,8 - 100,0		0,64	100,0	8,5	1,207
≤69	38,83	35,7 - 42,0	100,00	93,8 - 100,0		0,61	100,0	8,9	1,155
≤70	43,67	40,5 - 46,9	98,28	90,8 - 100,0	25,33	0,57	99,8	9,4	1,064
≤71	51,60	48,4 - 54,8	98,28	90,8 - 100,0	29,93	0,49	99,8	10,8	0,914

**Tablo 4.13.** Febril nötropeni nomogramı için doğruluk & 1-özgüllük eğrisi koordinat değerleri (devamı)

≤72	54,38	51,2 - 57,5	98,28	90,8 - 100,0	31,54	0,46	99,8	11,4	0,862
≤73	57,16	54,0 - 60,3	98,28	90,8 - 100,0	33,15	0,44	99,8	12,1	0,810
≤74	58,91	55,7 - 62,0	98,28	90,8 - 100,0	34,17	0,42	99,8	12,5	0,776
≤75	61,07	57,9 - 64,2	98,28	90,8 - 100,0	35,42	0,40	99,8	13,1	0,736
≤76	63,54	60,4 - 66,6	96,55	88,1 - 99,6	18,43	0,38	99,7	13,7	0,690
≤77	65,29	62,2 - 68,3	96,55	88,1 - 99,6	18,94	0,36	99,7	14,2	0,657
≤78	66,32	63,3 - 69,3	96,55	88,1 - 99,6	19,23	0,35	99,7	14,6	0,638
≤80	74,56	71,7 - 77,3	94,83	85,6 - 98,9	14,42	0,27	99,6	18,2	0,483
≤81	78,68	76,0 - 81,2	94,83	85,6 - 98,9	15,21	0,22	99,6	21,0	0,405
≤82	82,90	80,4 - 85,2	94,83	85,6 - 98,9	16,03	0,18	99,6	24,9	0,326
≤83	84,14	81,7 - 86,4	94,83	85,6 - 98,9	16,27	0,17	99,6	26,3	0,302
≤84	86,92	84,6 - 89,0	94,83	85,6 - 98,9	16,80	0,14	99,6	30,2	0,250
≤85	88,67	86,5 - 90,6	94,83	85,6 - 98,9	17,14	0,12	99,7	33,3	0,217
≤86	92,28	90,4 - 93,9	94,83	85,6 - 98,9	17,84	0,081	99,7	42,3	0,149
≤87	94,85	93,3 - 96,2	94,83	85,6 - 98,9	18,34	0,054	99,7	52,4	0,100
≤88	95,47	94,0 - 96,7	94,83	85,6 - 98,9	18,46	0,048	99,7	55,6	0,0884
≤89	96,40	95,0 - 97,5	94,83	85,6 - 98,9	18,64	0,038	99,7	61,1	0,0709
≤90	97,73	96,6 - 98,6	94,83	85,6 - 98,9	18,90	0,024	99,7	71,4	0,0457
≤91	97,84	96,7 - 98,7	94,83	85,6 - 98,9	18,92	0,023	99,7	72,4	0,0437
≤92	98,35	97,3 - 99,1	94,83	85,6 - 98,9	19,01	0,017	99,7	77,5	0,0340
≤93	98,66	97,7 - 99,3	94,83	85,6 - 98,9	19,07	0,014	99,7	80,9	0,0282
≤95	98,87	98,0 - 99,4	94,83	85,6 - 98,9	19,11	0,012	99,7	83,3	0,0243
≤98	98,97	98,1 - 99,5	94,83	85,6 - 98,9	19,13	0,011	99,7	84,6	0,0224
≤99	99,07	98,2 - 99,6	94,83	85,6 - 98,9	19,15	0,0098	99,7	85,9	0,0204
≤100	100,00	99,6 - 100,0	0,00	0,0 - 6,2	1,00		94,4		0,0564

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda solid organ malignitelerin hem primer hastalığa yönelik hem de destek tedavilerindeki gelişmeler hastaların yaşam sürelerinde pozitif gelişmeler sağlanmıştır. Fakat solid organ maligniteli hastalar, tıp alanında yaşanan gelişmelere rağmen morbidite ve mortalitesi yüksek olan ciddi enfeksiyon sorunları ile karşılaşmaktadırlar. Nötropeni kemoterapinin en ciddi hematolojik toksisitesidir. Kemoterapi alan hastaların çoğunda (>%80) nötropeni süresince en az bir kez ateş atağı ortaya çıkar ve geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı olguların %5-10 'unun kaybedildiği febril nötropeni, enfeksiyon hastalıklarının ve hematoloji-onkolojinin acillerindendir (Tabak, 2005).

Febril nötropeni birçok kemoterapinin ciddi bir yan etkisidir. Kemoterapinin etkinliğini azaltabilecek doz azaltımına ve doz ertelemeye hatta morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Şiddetli nötropeni gelişme riski, kemoterapi ile indüklenen nötropeni derecesine ve süresine, yaş, komorbidite ve serum albumin düzeyleri dahil olmak üzere birtakım hasta faktörlerine bağlıdır (Aapro ve ark., 2006).

Febril nötropeni gelişen her hasta klinik olarak aynı şekilde seyir göstermemektedir. Üzerinde durulan en önemli konulardan bir tanesi hastalarda prognozun önceden tahmin edilmeye çalışılmasıdır. Bazı kılavuzlar febril nötropenik hastaları düşük ve yüksek riskli hasta guruplarına ayırmaktadır.

Bu tez kapsamında 2014 ile 2016 yılları arasında kanser tanısı almış ve Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde kemoterapi uygulanmış 895 hasta dosyası incelenmiştir. Toplam 895 hastanın %50,8 (455), 'i erkek %49,2 (440) 'si kadındır. Hastaların yaş ortalaması  $56,66 \pm 11,21$ , min-max 22-86, medyanı ise 57,5'tir. Çalışmaya alınan hastaların tanısal özelliklerinde en sık karşılaşılan tanılar; %28,9 (259) Meme kanseri, %25,6 (229) Akciğer kanseri, %22,3 (200) Kolon kanseri şeklindedir. Hastaların histopatolojik olarak dağılımlarında ise Adenokarsinom ilk sırada yer alırken (%48,9 (438)), ikinci sırada İnvaziv Duktal Karsinom yer almaktadır. Bu hastaların %48,2 (431)'i Evre 4, %28,5 (255)'i Evre 3, tedavi yanıtlarının oranı %35,5 (318) hastaliksız, %23,7 (212) progresif hastalık şeklindedir. Hastaların ECOG performans statüleri 0



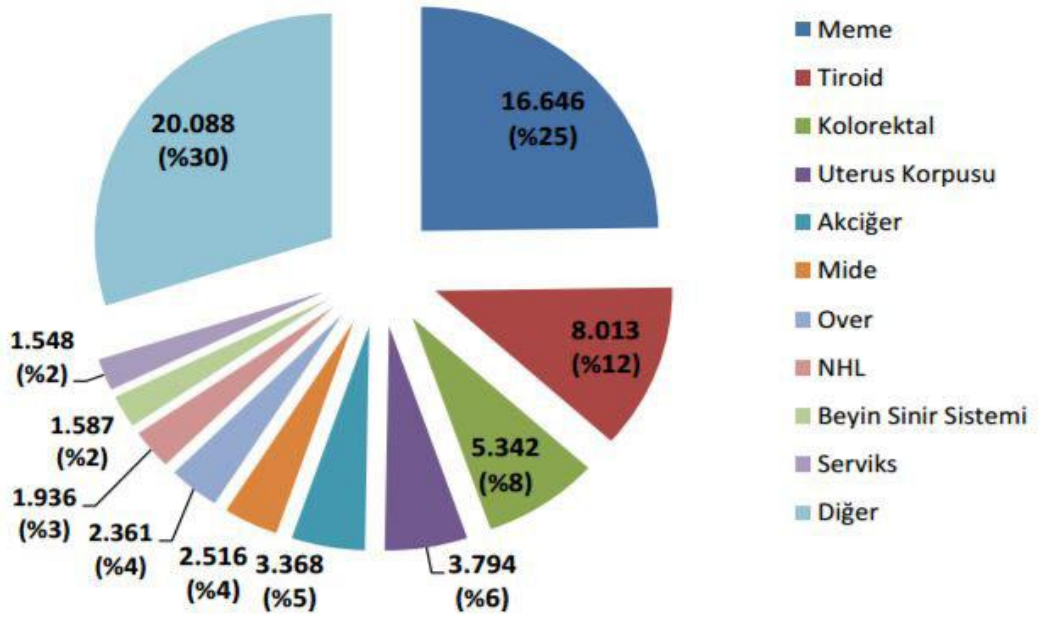
%36,8 (329),1 %52,2 (467) ,2 %8,6 (77), 3 %2,2 (20),4 %0,1(1)şeklinde dağılım göstermiştir. %59,1 'inde komorbid hastalığı olmadığı, %40,9 (366) komorbid en az bir hastalığı olduğu ve bu komorbid hastalıkların %40,8 (258) hipertansiyon olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu hastaların %69,5 (622)' si radyoterapi almamıştır. Radyoterapi alanlarda ise %14,6'sı (43) Beyin, %11,5'i (34) Meme, %10,8'i (32) Akciğer bölgelerine şeklinde sıralanmaktadır.

Yapılan analizlerde febril nötropeni gelişme riskinin hastaların hastalık durumuna, kür sayısına, kaç basamak KT aldığına, GCSF kullanımına bağlı olarak değiştiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Daha önceki yapılan çalışmalarda ise bu değişkenler akciğer kanseri tanısı olan hastalar, hastalık durumu sigara kullanımı, ECOG performans statüsü, yaş, bazı komorbideler, RT tedavisi, aldığı kemoterapide kür sayısı, kaç basamak tedavi aldığı, GCSF kullanımı, daha önce FN öyküsü varlığı, lenfosit sayısına bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir. Bu çalışma verileri ile bazı bulgular benzer özelliktedir.

İlk analiz sonuçlarına göre yapılan çoklu değişken analizlerinde ise doz azaltımı, aldığı basamak sayısı LDH ve GCSF kullanımının yine febril nötropeni riskini etkilediği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Önceki çalışma verilerinde ise akciğer kanseri tanısı, febril nötropeni öyküsü, lenfosit sayısı ve aldığı kemoterapide kür sayısı anlamlı bulunmuştur.

Yapılan ROC analizinde eğrinin altında kalan kısmın AUC: 0.924 olması nomogramın febril nötropeni risk tayini gücünün fazla olduğunu göstermiştir.

Çalışmada kullanılan nomogramın geçerlilik ve güvenilirlik analizleri akciğer kanseri, meme kanseri ve kolon kanseri tanısı olan hastalarda yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı nomogramın tüm tanılarda kullanılabilirliğini analiz etmektir. Ancak çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğu yine akciğer kanseri, meme kanseri ve kolon kanseri tanısındadır. Bu verilerimizde Türkiye kanser tanı dağılımını yansıtmaktadır (Şekil 5.1). (kanser.gov.tr)



Şekil 5.1. 2014 Türkiye kanser istatistikleri verisi

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlara göre;

- Yapılan ROC analizinde eğrinin altında kalan kısmın fazla olması nomogramın febril nütropeni risk tayini gücünün fazla olduğunu göstermiştir.
- Çalışmamızın sınırlılıklarından biri tanı gruplarının dağılımının heterojen olmasıdır. Daha homojen bir gruplamayla nomogramın geçerliliğini tekrar sınanabilir.
- Literatüre bakıldığında bu nomogram ile yapılmış çok az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Bu çalışma gelecek araştırmalar için bir basamak niteliği taşımaktadır.
- Febril nütropeni onkolojide çok sık karşılaşılan ve yönetimi hassas olan bir yan etkidir. Böyle bir nomogramın kullanılmasıyla febril nütropeni riski öngörülerek profilaktik tedaviler ile bu yan etki oranı azaltılabilir.

## KAYNAKLAR

Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433–2453

Abbasoğlu A. Hemşireleri kemoterapi nedeniyle kemik iliği baskılanan hastaların bakımına ilişkin bilgileri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Hemşirelik Programı. Yayınlanmış Bilim Uzmanığı Tezi; 1997

Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98:1826-35

Bastug A, Kayaaslan B, Kazancioglu S, But A, Aslaner H, Akinci E, et al. Emergence of multidrug resistant isolates and mortality predictors in patients with solid tumors or hematological malignancies. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9:1100-7.

Carmona-Bayonas A, Gómez J, Gon'zalez- Billalabeitia E, et al: Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105:612-617.

Demirkazık A. Febril nötropenide risk değerlendirmesi. 3. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu.

Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *FLORA* 2004;9:5-28.

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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 IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2011; 52:56-93.

Görak G. İmmun suprese hastalarda infeksiyonu önleme ve hemşirelik yaklaşımı. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 1994; 2(1):9-14

H Bozcuk, M Yıldız, M Artaç, M Kocer, Ç. Kaya, E. Ulukal, S. Ay, M. P. Kılıç, E. H. Şimşek, P.Kılıçkaya, S. Uçar, H. S. Coskun, B. Savas; A prospectively validated nomogram for predicting the risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia: a multicenter study, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID* 2002; 734: 230-751.

İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. Temel iç hastalıkları. Cilt 1. Güneş Kitabevi. Ankara;1996.

Kayaaslan B, The guidelines for Febrile Neutropenic Patients: The comparison of Guidelines Of IDSA and ECIL, *Review Flora* 2016;21(1)1-9

Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. Tanımlar ve tanı yöntemleri. *Flora* 2004; 9(1):1-6.

Klaassen RJ, Allen U, Doyle JJ. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low- risk with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:405-11.

Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multi national association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.

Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stine W, Helmerking M, et al. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol* 1994; 69:231-43.

Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Fluckiger U, Frere P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 Update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:709-18.

Pizzo PA. Where do we go from here? *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63:16–17.

Santolaya ME, Villarroel M, Avendano L, Cofre J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis* 1997; 25:92-7.

Shelton B. Evidence-Based care for the neutropenic patient with leukemia. *Seminars in Oncology Nursing* 2003; 19(2): 133-141

Slobbe L, Waal L, Jongman LR, Lugtenburg PJ, Rijnders BJ. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropenia in hematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. *Eur J Cancer* 2009; 45:2810-7.

Soycan L. Nötropenik çocuklarda infeksiyonun önlenmesi. *Flora* 2004; 9(1):1–7

Tabak F; Febril Nötropenik Hastalarda Tedavi Yaklaşımları, Hematolog Olmayanlar İçin Hematolojik Maligniteler, Sempozyum Dizisi No:45 Kasım 2005; S 115-124

Uys, A., Rapoport, B.L., Anderson, R., Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk-index score, *Support Care Cancer* 12:555-560, 2004

Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention and treatment. *The Lancet Oncology* 2003; 4:595-601

Virizuela JA, Carratalà J, Aguado JM, Vicente D, Salavert M, Ruiz M, et al. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer. Clin Transl Oncol 2016;18:557-70.



## EKLER

### EK-1. Febril nötropeni kayıt formu

FEBRİL NÖTROPENİ KAYIT FORMU						
Tarih:		Hastanın Baş Harfleri:				
Dosya No						
Hastalık Türü						
Evresi	1	2	3	4	Erken Evre Ancak Evresi Bilinmiyor	
Histopatolojik Adı	Yassı Hücre	Adenok.	Diğer			
Sigara Paket Yıl Sayısı						
Yaş						
Cinsiyet	Erkek	Kadın				
Performans Statüsü(ECOG)	0	1	2	3	4	
Hastalığın Durumu	HASTALIKSIZ	PROGRESİF	STABİL	PARSİYEL	DEĞ.MİYOR	
kronhst1d(ASKH-KKY)	YOK	VAR				
kronhst2d(HT)	YOK	VAR				
kronhst3d(DM)	YOK	VAR				
kronhst4d(BY)	YOK	VAR				
kronhst5d(KOAH)	YOK	VAR				
kronhst6d(DİĞ.HAST.)	YOK	VAR				
LDH	Kreatinin					
ALT	Albumin					
CRP						
Hb	Monosit					
Notrofil	Lenfosit					
Trombosit	MPV					
Radyoterapi	ALMADI	ALDI				
Rtbolge						
Kemoterapi	ALMADI	ALDI				
Kaç Basamak KT Aldı						
Total Kür Sayısı(Tüm KT için)						
Aldığı Rejimden Kür Sayısı						
Almakta Olduğu Tedavi(Protokol adı)						
CSF Kullanımı(O Kür için)	YOK	VAR				
Önceden FN Geliştiği(Herhangi KT Aldığında)	GELİŞMEMİŞ	GELİŞMİŞ				
Doz Azaltımı (O KT Protokolü için)	YOK	VAR				
FN Gelişimi (O KT Protokolü için)	YOK	VAR				
Mortalite (O KT Protokolü için)	YOK	VAR				
Yattığı Gün (O KT Protokolü için)						
Hesaplanan Skor						
10.gün Hb						
10.gün Monosit						
10.gün Notrofil						
10.gün Lenfosit						
10.gün Trombosit						
10.gün MPV						



**EK-2. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

100


Sayı : 70904504/31  
Konu :

25/01/2016

Sayın  
Prof.Dr.Hasan Şenol COŞKUN  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz,  
“Solid Kanserli Hastalarda Kemoterapi Sonrası Febril Nötropeni Riskinin Nomogram ile  
Retrospektif Analizi” adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

  
Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

**Eki:** Etik Kurul Kararı

---

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA  
Tel : (242)249 69 54  
Faks : (242) 249 69 03  
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

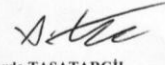
**EK-2.** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı  
(devamı)

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

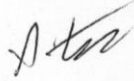
2016

**KARAR**

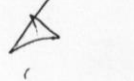
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Hasan Şenol COŞKUN	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Solid Kanserli Hastalarda Kemoterapi Sonrası Febril Nötropeni Riskinin Nomogram ile Retrospektif Analizi	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 33	Tarih: 20.01.2016
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	
	Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

  
Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL  
Başkan



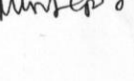
Öğr.Gör.Dr.M. Levent ÖZGÖNÜL  
Başkan Yardımcısı



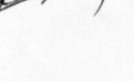
Prof.Dr.Can ERVİKOL  
Üye



Prof.Dr.Murat CANPOLAT  
Üye



Prof.Dr.Dilam İNAN  
Üye



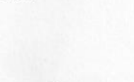
Prof.Dr.Necmiye HADİMOĞLU  
Üye



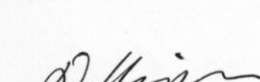
Prof.Dr.Gülay ÖZBİLİM  
Üye (Izinli)



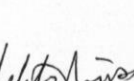
Doç.Dr. Yeşim ŞENOL  
Üye (Izinli)



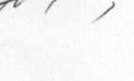
Doç.Dr.Gülşah Özge BAYSAL  
Üye



Doç.Dr.Doğa TÜRKKAHRAMAN  
Üye (Izinli)



Doç.Dr.Ahmet Berkant AVCI  
Üye



Doç.Dr.Dijle KIPMEN KORGUN  
Üye



Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY  
Üye



Av.Mustafa AÇIKEL  
Üye (Izinli)



Turgut ALTUN  
Üye



# EK-3.Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimlik Veri Kullanım İzni

## AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

**Çalışmanın Adı:** Solid Kanserli Hastalarda Kemoterapi Sonrası Febril Nötropeni Riskinin Nomogram İle Retrospektif Analizi

**Yürütücü** : Prof. Dr. Hasan Şenol Coşkun

**Çalışmanın Amacı:** Kemoterapi alan hastalarda febril nötropeni mortalite riski yüksek bir onkolojik acildir. Bu tez projesinde solid kanserli hastalarda kemoterapi sonrası febril nötropeni riskini hesaplamada kullanılan nomogramı retrospektif olarak analiz edebilmek, daha önce sınırlı tanıda geliştirilen nomogramın tüm solid organ kanserlerinde kullanılabilirliğini ölçmek ve nomogram kullanımını günlük klinik pratiğine uygun hale getirebilmek amaçlanmıştır.

**Çalışmanın Süresi** : 1 yıl

**Veri Kullanım Süre Aralığı** : Ocak 2016 - Eylül 2016

Yürütücülüğünü yapmakta olduğum yukarıda ismi yazılı proje ile ilgili olarak belirttiğim tarihler arasında hastane veri arşivini kullanmak istiyorum.

Gereğinin yapılmasını arz ederim.

Yürütücünün

Adı /Soyadı

İmza

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi  
Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN  
Dip. No: 79450  
İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji Uzm.

051011206

## BAŞHEKİMLİK

Sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Hasan Şenol COŞKUN tarafından yürütülecek olan yukarıda adı yazılı çalışma için belirtilen tarihler aralığında hastane veri kullanım izni verilmiştir.

Başhekim

İmza

Tarih

Doç. Dr. MURHAN

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Şerife	Uyruğu	TC
Soyadı	DİKİCİ	Tel no	05077727778
Doğum tarihi	Emirdağ	e-posta	serifebilal@gmail.com

### Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	Hacı Malike Mehmet Bileydi Anadolu Lisesi	2005
Lisans	Akdeniz Üniversitesi,Fen-Edebiyat Fakültesi	2009
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi,İç Hast. Anabilim Dalı	Devam ediyor
Doktora		

### İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Saha Koordinatörü	CRM Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu	2010-2016
Saha Koordinatörü	MediSmart Ltd.	2016-Devam

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	ÜDS	38.75

### Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

**Burslar-Ödüller: Yoktur**

**Yayınlar ve Bildiriler: Yoktur**