



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN FEBRİL NÖTROPENİLİ  
HASTALARDA ERKEN UYARI SKORLARININ  
PROGNOZ ÜZERİNE OLAN ETKİNLİKLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Hanifi AĞIRAĞAÇ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2023







T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN FEBRİL NÖTROPENİLİ  
HASTALARDA ERKEN UYARI SKORLARININ  
PROGNOZ ÜZERİNE OLAN ETKİNLİKLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Hanifi AĞIRAĞAÇ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr.Cahfer GÜLOĞLU

DİYARBAKIR-2023

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi sürecimin sonuna gelirken, bu süre içerisinde eğitimime katkı sağlayan, bilgi birikim ve deneyimlerini benimle paylaşan ve gelişimimde büyük emekleri olan başta Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanımız, aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Cahfer GÜLOĞLU olmak üzere Prof. Dr. Murat ORAK, Prof. Dr. Mehmet ÜSTÜNDAĞ, Prof. Dr. Recep DURSUN, Doç. Dr. Mustafa İÇER, Doç. Dr. Hasan Mansur DURGUN, Doç. Dr. Ercan GÜNDÜZ, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut YAMAN ve Dr. Öğr. Üyesi Abdullah ŞEN'e ve yetişmemde emeği geçen bütün şeflerime teşekkür ederim.

Hastanede birlikte çalışmaktan mutluluk ve huzur duyduğum asistan arkadaşlarım ve tüm intörn doktorlara, acil servis ve yoğun bakımlardaki tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, bilgi işlem uzmanımız Cengiz BARDAKÇI'ya, sekreterimiz Tahsin ZENGİN'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın tüm safhalarında üzerimde emeği geçen kıymetli öğretmenlerime teşekkür ederim.

Hayatım boyunca maddi ve manevi olarak beni destekleyen rahmetli babam Mehmet Emin'e, kıymetli annem Cemile'ye, tez sürecimde büyük bir sabır ve özveriyle beni destekleyen eşim Sevim'e, hayatımı anlamlandıran güzel çocuklarım Yusuf Eymen'e ve Mehmet Emin'e teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Hanifi AĞIRAĞAÇ

DİYARBAKIR -2023

## ÖZET

Nötropenik ateş daha çok kemoterapi alan kanser hastalarında ortaya çıkar. Ciddi enfeksiyonlarla sonuçlanabilen, uzun süreli tedavi gerekebilene ve mortalitesi yüksek klinik bir durumdur. Nötropenik ateşli hastanın ilk başvuru yeri acil servislerdir. Bu nedenle acil servislerde erken tanı koyulması ve hızlı tedavi edilmesi gereken riskli hastalar tespit edilmelidir. Bu amaçla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar febril nötropeniye özgü MASCC ve CISNE skorlarıdır.

Bu çalışmamızdaki amaç febril nötropeni ile acil servise başvuran hastalarda erken uyarı skorlamalarının mortalite öngörmedeki etkinliklerini kıyaslamaktır. Bu amaçla çalışmamızda MASCC, CISNE ve sepsis için kullanılan NEWS, MEWS ve qSOFA erken uyarı skorlarını karşılaştırdık.

Çalışmaya alınan hastaları; Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Yetişkin Acil Servisine 01.01.2018-31.12.2021 tarihleri arasında başvuran hastalar oluşturdu. Çalışma retrospektif olarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.paket programı kullanılarak değerlendirildi ve  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. . Univariate istatistiksel analizler kategorik değişkenler için Man Whitney U Testi kullanılarak yapıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. MASCC, CISNE, NEWS, MEWS ve qSOFA kestirim noktaları ile duyarlılık ve özgüllükleri ROC eğrisi analiziyle hesaplanmıştır.

Çalışmamızda erken uyarı skorlamalarına mortalite açısından baktığımızda MASCC, CISNE, MEWS, NEWS ve QSOFA mortaliteyi belirlemede anlamlı bulunmuşlardır. ROC eğrisi analizi yaptığımızda NPA hastaları içinde AUC değeri en yüksek olarak NEWS görüldü. Daha sonra AUC değeri MEWS, qSOFA, MASCC ve CISNE şeklinde sıralandı. Ayrıca çalışmamızda incelediğimiz PCT ve Laktat gibi biyobelirteçlerin de mortalite öngörmede başarılı olduğu görüldü.

Sonuç olarak çalışmamız amacına uygun sonuçlanmıştır. Febril nötropeni, hem mortalite hem de ekonomik yük oluşturan ciddi klinik bir durum olduğu için çalışmamız başka çalışmalarla desteklenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Acil servis, Nötropenik ateş, Erken uyarı skorları, Mortalite

## ABSTRACT

Neutropenic fever is more common in cancer patients receiving chemotherapy treatment. It is a clinical condition that may result in serious infections, may require long-term treatment, and has a high mortality. The first place of application for the patient with neutropenic fever is the emergency services. For this reason, risky patients who need early diagnosis and prompt treatment should be identified in emergency departments. For this purpose, various scoring systems have been developed. These are febrile neutropenia specific MASCC and CISNE scores.

The patients included in the study; Patients who applied to Dicle University Medical Faculty Hospital Adult Emergency Service between 01.01.2018 and 31.12.2021 consisted of patients. The study was done retrospectively. The data obtained in the study were evaluated using the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21st package program and a p value of  $< 0.05$  was considered statistically significant. . Univariate statistical analyzes were performed using the Man Whitney U Test for categorical variables. A p value of  $< 0.05$  was considered statistically significant. The cut-off points of MASCC,CISNE,NEWS,MEWS and qSOFA and their sensitivity and specificity were calculated by ROC curve analysis.

When we look at the early warning scores in our study in terms of mortality, MASCC, CISNE, MEWS, NEWS and qSOFA were found to be significant in determining morality.

When we performed the ROC curve analysis, NEWS with the highest AUC value was seen among NPA patients. Then, the AUC value was ranked as MEWS, qSOFA, MASCC and CISNE. In addition, biomarkers such as PCT and Lactate, which we examined in our study, were also successful in predicting mortality.As a result, our study was concluded in accordance with its purpose. Since febrile neutropenia is a serious clinical condition that creates both mortality and economic burden, our study should be supported by other studies.

**Keywords:** Emergency department, Neutropenic fever, Early warning scores, Mortality

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|               |                                                         |
|---------------|---------------------------------------------------------|
| <b>NPA:</b>   | Nötropenik ateş                                         |
| <b>KT:</b>    | Kemoterapi                                              |
| <b>MASCC:</b> | Multinational Association for Supportive Care in Cancer |
| <b>CISNE:</b> | Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia            |
| <b>ECOG:</b>  | Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu                          |
| <b>NEWS:</b>  | Nationel Eraly Warning Score                            |
| <b>MEWS:</b>  | Modified Early Warning Score                            |
| <b>KOAH</b>   | Kronik Obsriktik Akciğer Hastalığı                      |
| <b>SKB</b>    | Sistolik Kan Basıncı                                    |
| <b>YBÜ</b>    | Yoğun Bakım Ünitesi                                     |
| <b>qSOFA</b>  | Quick Sequential Organ Failure Assessment               |
| <b>ESH</b>    | Eritrosit Sedimantasyon Hızı                            |
| <b>CRP</b>    | C-Reaktif Protein                                       |
| <b>SAA</b>    | Serum Amiloid A                                         |



|             |                                               |
|-------------|-----------------------------------------------|
| <b>PCT</b>  | Prokalsitonin                                 |
| <b>GKS</b>  | Glaskov Koma Skalası                          |
| <b>AF</b>   | Atriyal fibrilasyon                           |
| <b>WBC</b>  | White Blood Cell (Lökosit)                    |
| <b>AUC</b>  | Area Under The Curve(Eğri altında kalan alan) |
| <b>DKB</b>  | Diyastolik Kan Basıncı                        |
| <b>CK</b>   | Kreatin Kiraz                                 |
| <b>ALT</b>  | Alanin Aminotransferaz                        |
| <b>HGB</b>  | Hemoglobin                                    |
| <b>AB</b>   | Antibiyotik                                   |
| <b>GİS</b>  | Gastrointestinal Sistem                       |
| <b>YB</b>   | Yoğun Bakım                                   |
| <b>GCSF</b> | Granulocyte Colony-Stimulating Factor         |
| <b>SIRS</b> | Systemic Inflammatory Response Syndrome       |

## ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Hastaların belirlenmesi.....                                                                                          | 22 |
| <b>Şekil 2.</b> MEWS, qSOFA, NEWS ve CISNE Skorlarının Roc Eğrisinin mortaliteye göre analizi.....                                    | 32 |
| <b>Şekil 3.</b> MASCC Skorunun Roc Eğrisinin mortaliteye göre analizi.....                                                            | 32 |
| <b>Tablo 1.</b> Nötropeni Sınıflaması.....                                                                                            | 2  |
| <b>Tablo 2.</b> Nötropeni Sebepleri.....                                                                                              | 3  |
| <b>Tablo 3.</b> MASCC Skorlama İndeksi. ....                                                                                          | 8  |
| <b>Tablo 4.</b> CISNE Skorlama İndeksi ....                                                                                           | 9  |
| <b>Tablo 5.</b> Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Skoru.....                                                           | 10 |
| <b>Tablo 6.</b> MEWS Skoru.....                                                                                                       | 11 |
| <b>Tablo 7.</b> qSOFA Skoru.....                                                                                                      | 13 |
| <b>Tablo 8.</b> NEWS Skoru ....                                                                                                       | 14 |
| <b>Tablo 9.</b> Yaşayan ve ölenlere göre yaş ortancası.....                                                                           | 24 |
| <b>Tablo 10.</b> Cinsiyete göre NPA tanısı olan hastaların dağılımı.....                                                              | 24 |
| <b>Tablo 11.</b> Hastaların yaşayan ve ölen olarak dağılımı.....                                                                      | 24 |
| <b>Tablo 12.</b> Cinsiyete göre yaşayan ve ölen hastaların dağılımları.....                                                           | 25 |
| <b>Tablo 13.</b> Hastaların şikâyetlerinin mortalite üzerine etkinliği.....                                                           | 25 |
| <b>Tablo 14.</b> Hastaların vital bulgularının mortalite üzerine etkinliği.....                                                       | 26 |
| <b>Tablo 15.</b> Hastaların fizik muayene bulgularının mortaliteye göre dağılımı.....                                                 | 26 |
| <b>Tablo 16.</b> Hastaların enfeksiyon kaynağına göre mortalite üzerine etkinliği.....                                                | 27 |
| <b>Tablo 17.</b> Hastanede yatışları esnasında veya önceden kullandığı ilaçların mortalite üzerine etkinliği.....                     | 27 |
| <b>Tablo 18.</b> YB yatışı, Entübasyon, Sepsis, Rekkürens, Kültür pozitifliği ve Kan transfüzyonunun mortalite üzerine etkinliği..... | 28 |
| <b>Tablo 19.</b> Laboratuvar değerlerinin mortalite açısından değerlendirilmesi.....                                                  | 28 |
| <b>Tablo 20.</b> Nötropeni sınıflamasının mortalite belirlemede etkinliğinin karşılaştırılması.....                                   | 29 |
| <b>Tablo 21.</b> PCT değerlerinin mortalite üzerine etkinliği.....                                                                    | 29 |
| <b>Tablo 22.</b> MASCC ve CISNE gruplarına göre mortalite üzerine etkinlik.....                                                       | 30 |
| <b>Tablo 23.</b> Erken uyarı skorlamalarının mortalite üzerine etkinliği.....                                                         | 30 |
| <b>Tablo 24.</b> CISNE, MEWS, NEWS, QSOFA VE MASCC skorlarının ROC analizlerinin karşılaştırılması.....                               | 31 |

## İÇİNDEKİLER

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| ÖNSÖZ.....                                             | I  |
| ÖZET.....                                              | II |
| ABSTRACT.....                                          | II |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....                    | IV |
| ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ.....                          | VI |
| İÇİNDEKİLER.....                                       | VI |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....                                   | 1  |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                  | 2  |
| 2.1. Nötropeni Sebepleri.....                          | 3  |
| 2.1.1. Kemoterapi ilişkili nötropeni.....              | 4  |
| 2.2. NPA Risk Sınıflaması.....                         | 5  |
| 2.2.1. Düşük riskli hasta grubu.....                   | 5  |
| 2.2.2. Yüksek riskli hasta grubu.....                  | 6  |
| 2.2.3. MASCC ve CISNE klinik skorları.....             | 7  |
| 2.3.Prognozun Belirlenmesinde Skorlama Sistemleri..... | 10 |
| 2.3.1 MEWS.....                                        | 10 |
| 2.3.2 qSOFA .....                                      | 12 |
| 2.3.3 NEWS.....                                        | 13 |
| 2.4. Nötropenik Ateşli Hastanın Yönetimi.....          | 14 |
| 2.5. Laboratuvar Parametreleri.....                    | 17 |
| 2.5.1. Akut faz reaktanları .....                      | 17 |
| 2.5.2. C-reaktif protein.....                          | 17 |
| 2.5.3. Prokalsitonin.....                              | 18 |
| 2.5.4. Beyaz Küre Sayısı (WBC).....                    | 20 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM.....                                 | 21 |
| 4.BULGULAR.....                                        | 24 |
| 5.TARTIŞMA.....                                        | 33 |
| 6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....                               | 39 |
| 7.KAYNAKLAR.....                                       | 42 |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

NPA(Nötropenik ateş) ciddi enfeksiyonlarla sonuçlanabilen, uzun süre antibiyotik kullanımı gerektirebilen, erken tanı ve tedavi edilmediği sürece mortalitesi ve morbiditesi çok yüksek klinik bir durumdur (1–3). Özellikle nötrofil işlevinin önemli olduğu enfeksiyonlarda nötrofil düşüklüğü olması mortalite ile sonuçlanıyor. Bu durum uzun süreli hastane yatışı, çoklu antibiyoterapi, dirençli enfeksiyon gelişmesi, hastaların tedavilerinin aksaması gibi pek çok olumsuz durumu da beraberinde getirmektedir (4,5).

Yaşanabilecek kötü sonuçları azaltmak ve etkili bir tedavi planı oluşturmak için birçok araştırmacı NPA'lı hasta hakkında erken antibiyotik tedavisi, hastaneye kabul, yoğun bakım yatışı ya da taburculuk gibi kararların alınması konusunda düşük ve yüksek riskli hastaları tespit edebilmek için risk sınıflamaları kullanmıştır. Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk index score (MASCC) ve Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) klinik skorlama sistemleri bu amaçla geliştirilen ve düşük risk grubunda yer alan hastaları tespit etmede kullanılmış skorlamalardandır(6,7).

NPA özellikle malignitesi olan hasta grubunda kemoterapi (KT) verildikten sonra karşımıza çıkan önemli bir problemdir. Bu araştırmada NPA hastalarının risk sınıflamasında kullanılan MASCC ve CISNE ile beraber Natonel Early Warning Score (NEWS), Modified Early Warning Score (MEWS) ve Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) gibi erken uyarı skorlamalarının prognoz üzerine etkinliğinin araştırılması planlandı. Araştırma sonucunda elde edilecek verilerle etkin tanı, tedavi ve izlem süreci oluşturarak mortalitede azalmaya katkı sağlamak amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### Nötropeni Tanımı

Nötropenin tanımı, Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) ve Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) gibi yapılar içinde farklı olmakla beraber genelde; mutlak nötrofil sayısının 1000 hücre/mikrolitre'nin altında olması şeklinde tanımlanır. Şiddetli nötropeni mutlak nötrofil sayısının 500 hücre/mikrolitrenin altında görüldüğü veya 48 saat içinde 500 hücre/mikrolitrenin altına inmesi öngörülen nötropeni şeklindedir. Derin nötropeni, mutlak nötrofil sayısının 100 hücre/mikrolitre'nin altında görülmesi durumudur (8). Hematolojik malignitesi olan kişilerde nötrofil miktarı normal olabilir, fakat nötrofillerin fagositoz ve patojenlerin öldürülmesi gibi işlerinde işlevsizlik meydana gelir. Bu durum “Fonksiyonel Nötropeni” şeklinde tanımlanır ve nötrofil miktarı az olmamasına rağmen enfeksiyon olasılığı yüksektir (9).

**Tablo 1.** Nötropeni Sınıflaması

| Nötropeni Sınıflaması | MNS (Hücre sayısı/mm <sup>3</sup> ) |
|-----------------------|-------------------------------------|
| <b>Hafif</b>          | 1000-1500                           |
| <b>Orta</b>           | 500-999                             |
| <b>Ciddi</b>          | 100-500                             |
| <b>Derin</b>          | <100                                |

### NPA Tanımı

Nötropenisi olan hastada ateş; 1 saatten uzun süren 38,0 °C üzeri veya tek ölçümde 38,3 °C üzeri oral sıcaklığın tespit edilmesi şeklinde tanımlanır(8). Vücut sıcaklığını ölçmede en geçerli yöntem rektal ölçmedir. Fakat termometrenin rektal yerleştirilmesi esnasında bakteri translokasyonunun yükselme olasılığı sebebiyle nötropenisi olan hastalarda vücut sıcaklığının oral ölçümü öneriliyor(9).

## 2.1. Nötropeni Sebepleri

Nötropeniye neden olan birçok durum vardır. En fazla neden olan durum özellikle kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçlarıdır. Daha sonra konjenital, enfeksiyöz ve romatolojik durumlar takip eder. Konjenital nedenlerde olduğu gibi insanlar nötropeniye genetik yatkınlık gösterebilirken, otoimmün nedenler ve ilaçlarda oluşan durum gibi nötrofillerin yıkım ihtimali yükselmiş olabilir. Bazı ilaçlar immün hapten görevi görerek immün aracılı sitotoksosite ile nötropeniye neden olurken, ilaçlardan bazıları miyeloid progenitor hücrelerin üretiminin azalması ve hematopoezi negatif etkileyerek immünsupresif etkiye neden olabilir.(3,4).Tablo-2 de nötropeni sebepleri vardır(12).

**Tablo 2.** Nötropeni Sebepleri

### **A. İlaçlar**

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

### **B. Enfeksiyöz sebepler**

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

### **C. İmmün sistem ilişkili**

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

### **D. Beslenme ilişkili**

- B12 veya folat eksikliği

### **E. Konjenital sebepler**

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

#### **2.1.1. Kemoterapi ilişkili nötropeni**

Kanser hastaların tedavilerinde sadece kanser değil antineoplastik tedavilerin de normal çoğalan hücreler üstündeki sitotoksik yan etkisi ve oluşturacağı sonuçlar takip ve tedavi edilmelidir(29). KT ilişkili nötropeni, sitotoksik ilaç tedavisi alan kanserli hastalarda meydana gelen ve hayat konforunda eksilme ile beraber mortalite, morbidite, sağlık maliyetinde artma ile sonuçlanan önemli bir durumdur. KT nedeniyle oluşan NPA daima kötü bir durum olmakla birlikte sadece nötropeni gelişmesi her zaman kötü bir durum demek değildir. Farklı kanser çeşitlerinde yapılan bazı araştırmalar sitotoksik tedaviye cevabın ve hastalıksız sağ kalımın bir göstergesi olarak tedavi esnasında meydana gelen nötropenin kullanılabilirliğini ortaya koymuştur(30,31).

Sitotoksik KT almak kanserli hastaların miyeloid progenitör hücreye verilen direk etki ile nötrofillerin hasarlanması ve gastrointestinal sistemin epitel hücrelerine verilen direkt sitotoksik etki üzerinden yüksek enfeksiyon olasılığı ile karşı karşıya kalmasına neden olur. Bozulmuş miyelopoez sonucunda oluşan sitopeni potansiyel patojenler ile mücadelede zayıf bir doğal immun cevapla neticelenir. Nötrofillerin savunma hattının ilk hücreleri olarak hem mikropları fagositoz ile yok etme yeteneği azalmış hem de salgıladıkları sitokin ve kemokinlerin azalmasıyla diğer immun sistem hücrelerinin savunma hattına ilerlemesi zorlaşmış olur. Gastrointestinal sistem mukoza bütünlüğünün bozulması sonucunda ise potansiyel patojenleri engellemeye yarayan bariyer ortadan yok olmuş olur. Bunun neticesinde nötropenili hastalarda yoğun olarak oral mukozit ile önümüze çıkan, tüm gastrointestinal sistem bütününde

gözlemlenebilen ve hafif olgulardan sepsis, septik şok ve ölüme dek gidilebilen mukozit oluşur(11,32).

Üstte bahsi geçen yan etkiler ve komplikasyonların oluşmaması amacıyla doz düşürülmesi veya tedavi zamanlarında başka tarihe bırakmalar görülmektedir. Granülosit koloni uyarıcı faktörlerin (G-CSF) kullanılmasıyla hastaların nötropeni risklerinden korunup tedavi sürecine devam etmesine çalışılmaktadır.

## **2.2. NPA Risk Sınıflaması**

Klinik olarak enfeksiyon kaynağı belirlendiği takdirde muhtemel patojene karşı etkin bir tedaviye başlanmalıdır. Klinik değerlendirme sonrasında enfeksiyon kaynağı belirlenemezse; cevaplanması gerekli iki soru vardır:

1- Hastane yatışı gerekir mi?

2-Ampirik antibiyotik tedavisi gerekli mi?

Bu süreçte hastaları yüksek ve düşük risk grubu olarak sınıflandırmak gerekmektedir.

### **2.2.1. Düşük riskli hasta grubu**

Aşağıdaki özellikleri barındıran hasta popülasyonu febril nötropeni esnasında ciddi komplikasyon oluşma riski az olup, hastane yatışı gerekmeyen, ayaktan oral antibiyotik tedavi ile taburcu edilebilen hasta grubunu tanımlamaktadır.

- ☐ Genel klinik olarak iyi durumda görünen hastalar.
- ☐ Muayenede herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmayan hastalar.
- ☐ Akciğer grafisinde herhangi bir bulgu olmayan hastalar.
- ☐ Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde herhangi bir anormallik olmayan hastalar.
- ☐ Nötrofil sayısı <500 hücre/ $\mu$ L olduğu gün sayısının  $\leq 7$  gün olması öngörülen hastalar.
- ☐ Değerlendirmelerinde MASCC skoru  $\geq 21$  puan olanlar veya CISNE skoru 0 puan olan hastalar.
- ☐ Komorbid hastalık öyküsü bulunmayanlar.



Bu hasta grupları üzerinde, randomize çalışmalarda iyi seviyede çalışılmış ve önemli komplikasyonlar için düşük riskli olarak gruplandırılmıştır (13). Solid tümör nedeniyle kemoterapi alan birçok hasta, hastaneye yatış ya da yatış gerektiren komplikasyonlar için düşük risk grubunda sayılmaktadır.

### 2.2.2. Yüksek riskli hasta grubu

Aşağıda gösterilen özellikleri olan hasta kişilerin febril nötropeni süresince önemli komplikasyon oluşma riski daha yüksek olup hastane yatışının sağlanıp tedavi edilmesi önerilmektedir(14).

- ☐ Nötropeni döneminin 7 günden daha uzun süreceği tahmin edilen hastalar
- ☐ Akut hepatik yetmezlik (aminotransferaz düzeyinin normal seviyenin 5 kat veya üzerinde olması) ya da akut renal hasarı (kreatinin klirensi <30 mL/dk) mevcut hastalar
- ☐ Komorbid hastalıklarının mevcut olması
- ☐ >7 gün sürede ciddi nötropeni beklenen hastalar (ANC <500 hücre/ $\mu$ L)
- ☐ Değerlendirme sırasında MASCC skoru <21 olan ve CISNE skoru  $\geq 3$  puan olan hastalar

CISNE skoru (1-2 puan) olan hastalarda, hekimin hastaneye yatırma, IV antibiyoterapi veya ayaktan oral antibiyoterapi seçeneklerinden hangisinin daha güvenli olduğuna karar vermesi gerekebilir. Komorbid hastalığı var olan ve önemli seviyede hepatik-renal disfonksiyonu var olan hastalar, nötropenin süresinden ayrı olarak, medikal komplikasyonlar nedeniyle yüksek riskli hasta olarak kabul edilmiştir. Klinisyenlerden bazıları, >7 gün içinde ağır nötropeni (ANC  $\leq 100$  hücre/ $\mu$ L) oluşması beklenen hastaların, ciddi komplikasyonlar açısından risk altında olduklarını görmüşlerdir(13).

Genelde, solid tümörlü hastaların %5-10'unda sitotoksik kemoterapi sonrasında febril nötropeni gelişir(15). Medikal komplikasyonlar bakımından bu

grup; non-lösemik hematolojik malignite ve akut lösemi hasta grubuyla kıyaslandığında medikal komplikasyonlar açısından risk olarak daha düşüktür(16).

### 2.2.3. MASCC ve CISNE klinik skorları

İlk klinik değerlendirme, ciddi komplikasyon risklerini belirlemek olmalıdır. Bu risklerin değerlendirmesi, IV antibiyoterapi ve uzun süreli hastane yatışı olmak üzere hastaya yaklaşımlarını belirler. Gelişebilecek komplikasyon riskini öngörmek için kullanılan kanıtlanmış puanlama sistemleri olan MASCC ve CISNE skorlama sistemlerini içerir(6,7).

MASCC skoru, çok uluslu bir işbirliği ile 2000 yılında, kemoterapinin tetiklediği febril nütropenide önemli tıbbi komplikasyon oluşması bakımından düşük ve yüksek riskli hasta belirlemesi için geliştirilmiştir. 2002'den beri de Infectious Diseases Society of America tarafınca onaylanmış ve kullanılmaktadır. MASCC'a göre 21 puan ve üstünde olanlar düşük risk grubu sayılırlar ve oral antibiyotiklerle ayaktan tedavi edilmesinde sakınca görülmeyebilir. Ancak durumlarının netlik kazanması ve tedavi şekilleri, onkoloji doktoru ile beraber verilmelidir(13). Nütropenik ateş risk değerlendirmesinde kullanılan başka bir yöntem de CISNE 'dır. Hastalar 0-8 arası puan alacak şekilde gruplandırılır.

MASCC VE CISNE skorlama sistemleri hastalarda nütropeni ve ateş var olduğunu baz alırlar ve nütropenin şiddeti ya da nütropeni süresinin tıbbi komplikasyon ya da hastanın yatış süresinin üzerinde prediktif etkilerine odaklanmaz. Sadece CISNE skoru monosit sayısını kullanır ve komplikasyon riskini belirler.

CISNE skorunun önemli bileşenlerinden biri de, fonksiyonel durumunu saptamaya yardımcı olan Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Durumu'dur (Tablo 5). Ayrıca; CISNE skoru, ciddi komplikasyon riskinin 3 seviyesini belirler: düşük risk (skor=0), orta risk (skor=1-2), yüksek risk (skor $\geq$ 3). Bu skorlama sistemleri, mükemmel derecede olmasa bile, hastane yatışı ve taburculuk, oral ya da parenteral antibiyoterapi gibi klinik karar esnasında hekime yardımcı olabilir(Tablo 3 ve 4 ).

**Tablo 3.** MASCC Skorlama İndeksi (düşük risk hastasını öngören skor  $\geq 21$ )

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

**Tablo 4. CISNE Skorlama İndeksi**

| <b>ÖZELLİK</b>                       | <b>SKOR</b> |
|--------------------------------------|-------------|
| ECOG PS $\geq$ 2                     | 2           |
| Stres kaynaklı hiperglisemi*         | 2           |
| Kronik obstrüktif akciğer hastalığı¶ | 1           |
| Kronik kardiyovasküler hastalık■     | 1           |
| Grade $\geq$ 2 mukozit olması        | 1           |
| <200 monosit saptanması              | 1           |

\*Hiperglisemi; Diyabetik/steroid kullanımı olan hastalarda başvuru anındaki kan şekeri  $\geq$ 250 mg/dL olması, bu grup dışında olan hastalarda  $\geq$ 121 mg/dL olması biçiminde tanımlanır.

¶KOAİ tanılı olan ve bronkodilatör, steroid veya oksijen desteğine ihtiyacı olan hasta grubunu göstermektedir.

■Kardiyovasküler hastalık tanımı içinde izole hipertansiyon ve komplikasyona yol açmamış sadece bir AF atağı,

Öyküsü mevcut olanlar dahil edilmemektedir.

|                       |               |
|-----------------------|---------------|
| CLASS I düşük risk    | 0 puan        |
| CLASS II orta risk    | 1-2 puan      |
| CLASS III yüksek risk | $\geq$ 3 puan |

**Tablo 5.** Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) Performans Skoru

| SKOR | KARAKTER                                                                  |
|------|---------------------------------------------------------------------------|
| 0    | Aktiftir.                                                                 |
| 1    | Zor fiziksel aktivite kısıtlıdır.                                         |
| 2    | Semptomatiktir, fakat günlük aktivitelerini yerine getirebilir.           |
| 3    | Günün yarısından fazlası yatakta geçer ve günlük aktiviteleri kısıtlıdır. |
| 4    | Yatağa bağımlıdır.                                                        |

### 2.3.Prognozun Belirlenmesinde Skorlama Sistemleri

#### 2.3.1 MEWS

Early Warning Score (Erken Uyarı Skoru) (EWS) sistemi oksijenizasyon ve organ perfüzyonunu klinik değerlendirme ve hastaların fizyolojik durumunu gözlemlemeye yarayan bir skorlama sistemidir (17). Ayrıca basit vital değerler ve şuur durumuna göre değerlendirilen bir sistem olduğu için yatak başı kullanılabilen bir skorlama sistemidir. Fizyolojik anormal durum varlığı ve mortalite arasında var olan ilişki, belirlenen spesifik fizyolojik değişkenlikler esas alınıp kurulduğundan rasyonel olacağı düşünülmektedir. EWS sistemi yoğun bakım ihtiyacı duyabilecek hastaları belirlemede de kullanılabilir (18,19).

Stenhouse ve arkadaşları 1999 yılında genel cerrahi servisindeki kritik hastalar üstünde yaptıkları çalışmalarda EWS skorunu modifiye ederek MEWS skorlama sistemini kullanmışlardır(20). Subbe ve arkadaşları MEWS skorlama sistemini düzenleyip cerrahi branşlardaki kritik hastalarla sınırlı kalmayarak bütün

durumu kritik hastalarda takip açısından kullanılabilecek bir skarlama sistemi şekline getirmişlerdir(17). MEWS skarlama sisteminde fizyolojik parametreler olarak solunum sayısı, kalp atım hızı, sistolik kan basıncı, vücut ısısı, parmak ucu oksijen satürasyonu (SpO2); şuur durumu açısından AVPU sistemi kullanılıyor (Tablo 6) (21,19). AVPU; şuur durumuna göre belirlenen dört grubun baş harflerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir kısaltma biçimindedir. Bu sınıflandırmada; A, Alert (uyanık)/ V, Verbal (sesli uyarana yanıt)/ P, Pain (ağrılı uyarana yanıt)/ U, Unresponsive (yanıtsız) olacak şekildedir. Alert grubundaki hastalarda dış uyarılara tepki verebilir, bilinç açıktır ve yer zaman kişi oryantasyonu vardır. Verbal grubundaki hastalarda genellikle uyku hali var olup sadece sorulan sorulara cevap verir, onun dışında dış uyarılara tepki yoktur. Pain grubundaki hastalarda uyku hali var olup sesli uyarıya yanıt olmayıp, ağrılı uyarılara tepki gösterir. Örneğın; ağrılı uyarılar verildiğinde kendisini çekmeye çalışır, yüzünü buruşturup, sizi itmek için çaba gösterir. Unresponsive grubup hastalarında sesli veya ağrılı uyarılara yanıt olmayıp hasta dış uyarılara tamamıyla tepkisiz olur(Tablo 6).

**Tablo 6.** MEWS Skoru

|              | 3   | 2     | 1      | 0       | 1       | 2       | 3    |
|--------------|-----|-------|--------|---------|---------|---------|------|
| SKB          | <70 | 71-80 | 81-100 | 101-199 |         | >199    |      |
| Kalp Hızı    |     | <40   | 41-50  | 51-100  | 101-110 | 111-129 | >129 |
| Solunum Hızı |     | <9    |        | 9-14    | 15-20   | 21-29   | >29  |
| Sıcaklık     |     | <35   |        | 35-38,4 |         | >38,4   |      |

|                                                                                                                                             |  |  |  |   |   |   |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|---|---|---|---|
| AVPU<br>Skoru                                                                                                                               |  |  |  | A | V | P | U |
| SKB, sistolik kan basıncı<br>A, Alert (uyanık)/ V, Verbal (sesli uyarana yanıt)/ P, Pain (ağrılı uyarana yanıt)/ U, Unresponsive (yanıtsız) |  |  |  |   |   |   |   |

### 2.3.2. qSOFA

qSOFA skoru YB dışında erken dönem sepsis hastalarını belirlemek için “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) tarafından önerilmiştir (22,23). qSOFA ‘nın klinik önemi değerlendirmeye alınan 3 belirtecin laboratuvar incelemesine ihtiyaç olmaması ve hızlıca hesaplanılabiliyor olmasıdır. Hastaların yatak başı kolayca değerlendirilecek üç özelliğinden 2 ve üzerinde puan almasının kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (Tablo 8).

qSOFA 'da şuur muayenesinde GKS (Glaskov Koma Skalası) kullanılıyor. GKS’de 3 belirteç değerlendiriliyor. Hastanın uyarılara karşı göz yanıtı, motor yanıt ve sözel yanıt puanlandırılır. Her parametrede en kötü yanıt 1 puan alır. En iyi göz yanıtı 4 puan, en iyi sözel yanıt 5 puan ve en iyi motor yanıt 6 puan alır. GKS puanı 3 ile 15 puan arasında değişmekte olup 3 puan en kötü bilinç durumunu, 15 puan en iyi bilinç durumunu göstermektedir (24). qSOFA 'da GKS puanı 14 ve 15 olan hastalar 0 puan, 13 ve altında olan hastalar 1 puan almaktadır (Tablo 7). qSOFA skorunun hasta yatak başı değerlendirmesinde kolaylıkla hesaplanabiliyor olması sepsiste tanı ve tarama için kullanılıyor olmaktan ziyade, sepsis tanısı alan hastalarda prognoz belirlemede kullanılabileceği ileriye sürülmüştür (25).

**Tablo 7. qSOFA Skoru**

| <b>FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER</b>        | <b>PUAN</b> |
|--------------------------------------|-------------|
| Hipotansiyon ( SKB $\leq$ 100 mmHg ) | 1           |
| Bilinç bozukluğu ( GKS $\leq$ 13 )   | 1           |
| Takipne ( $\geq$ 22 soluk / dk )     | 1           |

### **3.3.3. NEWS**

Ulusal Erken Uyarı Sistemi Skoru (NEWS) ilk kez 2012 yılında, Birleşik Krallık 'ta hasta bakımında standartları yükseltmek, mortaliteyi en aza indirmek ve hastaların hastalıklarının değerlendirilmelerinin düzenlenmesi için ortaya çıkmıştır(26). O zamanlardan bu yana Birleşik Krallık dışına da yayılmış ve hem acil servis kliniklerinde hem de hastaların hastane öncesi değerlendirmelerinde kullanılmaya başlanmıştır (27,28).

NEWS, fizyolojik parametreleri barındıran bir skorlama sistemidir. Solunum sayısı, oksijen doygunluğu, ateş, sistolik kan basıncı, nabız ve bilinç durumu NEWS'in temel parametrelerini oluşturmaktadır (Tablo 8).



**Tablo 8. NEWS Skoru**

| Parametre                | 3     | 2      | 1         | 0         | 1         | 2       | 3     |
|--------------------------|-------|--------|-----------|-----------|-----------|---------|-------|
| Solunum Sayısı           | <8    |        | 9-11      | 12-20     |           | 21-24   | ≥25   |
| Oksijen Doygunluğu(SaO2) | ≤91   | 92-93  | 94-95     | ≥96       |           |         |       |
| Oksijen Desteği          |       | EVET   |           | HAYIR     |           |         |       |
| Vücut ısısı              | ≤35.0 |        | 35.1-36.0 | 36.1-38.0 | 38.1-39.0 | ≥39.1   |       |
| Sistolik Kan Basıncı     | ≤90   | 91-100 | 101-110   | 111-129   |           |         | ≥220  |
| Kalp hızı                | ≤40   |        | 41-50     | 51-90     | 91-110    | 111-130 | ≥131  |
| Bilinç düzeyi            |       |        |           | A         |           |         | V,P,U |

A: Aktif, alert V: Sadece sözel uyarıya yanıt var P: Sadece ağırlı uyarana yanıt var U:

Sözel ve ağırlı uyarana yanıt yok

Toplamda; 0-4 puan alanlar düşük riskli, 5-6 puan alanlar ve/veya bir kriterden tek başına 3 puan alanlar orta riskli, 7 puan ve üzeri puan alanlar yüksek riskli hasta grubuna girerler.

#### 2.4. Nötropenik Ateşli Hastanın Yönetimi

NPA önemli onkolojik acil bir durumdur. Vakit kaybı olmadan hasta değerlendirilmeli ve tedavi hemen başlanmalıdır. Tedaviyi belirlemede yardımcı olması amacıyla onkolojik hastalık varlığı, komorbid hastalıklar, KT tedavisi varlığı, ilaç kullanım öyküsü, özellikle bakteriyel dirençli mikroorganizmalarla ve daha

önceki enfeksiyon öyküsü ve alerji varlığıyla başvuru yapan hastaların ayrıntılı bir şekilde öyküleri not edilmelidir(32).

Ayrıntılı bir şekilde yapılan fizik muayene sonrasında kan kültürü almak gerekir. Klinik olarak endikasyonu varsa enfeksiyon kaynağına yönelik inceleme ve araştırmalar (katater, sürüntü, yara yeri kültürü, idrar kültürü alınması, toraks-abdomen görüntülemeleri yapılması vb.) yapılmalıdır. Kültür sonucu beklenmeden ilk 1 saat içerisinde ampirik antibiyoterapi başlanılmalıdır.

Hasta MASCC ve CISNE skorlama sistemlerine göre gruplandırılıp eğer düşük riskli grupta ise oral antibiyotik tedavisi başlanabilir. Hasta mutlaka riskler açısından uyarılmalı, kötüleşmesi durumunda acil servis kliniğine başvurması hususunda bilgilendirilmelidir. Yüksek riskli hasta grubunda ise hastane yatışı yapılarak izlem ve intravenöz antibiyoterapi yapılması uygundur. Düşük riskli hasta grubunda oral tedavi ve ayaktan izlem amacıyla klinik semptomların bütüncül şekilde değerlendirilmesiyle karar verilmeli, gerek görülürse hastaneye yatırılıp kısa süre de olsa takibi yapılmalıdır(9,34).

Solid tümörü olan hastalarda oluşan NPA epizodlarının %65'inde tanımlanabilir bir klinik odak vardır. Ancak mikrobiyolojik dökümantasyon, vakaların sadece %20-30'unda olup bunların da sadece %10-25'inde kan kültür sonucu pozitifdir(35,36).

En sık görülen mikroorganizmalar gram pozitif kok ve gram negatif basillerdir. Solid tümörü olan hastalarda hematolojik malignitesi olan hastalardan farklı olarak santral venöz katater, profilaktik olarak kinolon kullanma, grade 3-4 mukozit varlığı gibi gram pozitif bakteri enfeksiyonu predispoze eden faktörler daha az sıklıkla olacak şekilde karşımıza çıkabilmektedir. Yine anaerobik bakteriler, polimikrobiyal enfeksiyonlar solid tümörü olan hastalarda nadiren saptanmaktadır(36,37). İnvaziv mantar enfeksiyonları solid tümörü olan hastalarda önceden antibiyotik kullanımı, yüksek doz steroid kullanım öyküsü, santral kataterizasyon, çoklu KT almış olması, yaygın mukozit ve 7 günden daha uzun süreli nötropeni gibi faktörler bulunmuyorsa %8'den daha az olacak şekilde karşımıza

çıkılmaktadır(38). Mevsimsel solunum yolu virüsleri enfekte kişi ile temas var ise sıklıkla görülmekle beraber diğer viral patojenlerin akut lösemi veya kemik iliği nakilli hastalarda olduğu gibi enfeksiyon riski oluşturması beklenmiyor(39).

Oral antibiyotik tedavisindeki ilaç seçiminde beta-laktam (amoksisilin+klavulanat) ve kinolon (moksifloksasin/siprofloksasin) kombinasyonu tercih edilmesi uygundur. Ayaktan oral antibiyotik tedavi ile takip edilen hastada 48 saat boyunca ateş düşmesi ile ilgili yanıt alınmadıysa tedavi genişletilmeli ve hastane yatışı yapılarak izlenmelidir(9,34).

Yüksek riskli hastada seçilecek olan ampirik antibiyotik tedavisi öncelikli olarak psödomonasa karşı etkili ajanlar (sefepim, piperasilin-tazobaktam, karbapenemler) olmalıdır. Gram pozitif ampirik antibiyotik tedavisi ilk aşamada predispozan faktör yoksa önerilmiyor. NPA hastalarında tespit edilen en sık mikroorganizma koagülaz negatif stafilokok (KNS) olmasına rağmen kliniği hızlıca kötüleştirmedüğinden ampirik tedavi önceliği gram negatif bakterilere yönelik olmalıdır. Vankomisin, deri / yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoni, kateterle ilişkili enfeksiyonlar ya da hemodinamisi instabil hastalar dahil olmak üzere spesifik endikasyonlar için ampirik intravenöz antibiyotik tedavisi olarak önerilir. İlk tedavi ile tedavi cevabı alınmamış hastalarda dirençli veya anaerop bakteriler, mantar etkenleri veyahut gerekirse antiviral tedavisi de orderlanması düşünülmelidir.

Ampirik tedavi başladıktan sonra tedavi cevabı, süresi, enfeksiyona veya tedaviye ikincil oluşabilecek komplikasyon ve yan etkiler bakımından değerlendirme yapılması için günlük değerlendirmeler ve takip yapılmalıdır. Tedaviye cevap alındığını düşünmemiz için hasta en az 48 saattir ateşsiz bir periyotta olmalı, mutlak nötrofil sayısı en az 500 hücre/mikrolitrenin üstüne çıkmalı ve negatif kan kültürü görülmüş olması gerekmektedir. Nihai tedavi süresi hastanın risk durumuna, enfeksiyon kaynağına ve etkenin tipine göre belirlenmelidir(9).

Antibiyotik tedavisine ek olarak G-CSF kullanımı düşünülebilir. Tedavi ortamında G-CSF kullanımı tartışmalı olmakla beraber yapılan bir çalışmada intravenöz antibiyotik süresinin ve hastanede yatış süresinin kısaldığı fakat sağ

kalımda değişiklik olmadığı görülmüştür(39). Özellikle sepsis, pnömoni, mantar enfeksiyonu, mutlak nötrofil sayısının 100 hücre/mikrolitrenin altında olması, daha önce NPA öyküsünün olması gibi durumlarda, mutlaka antibiyoterapiye ek G-CSF kullanımını önerilmektedir(34).

## **2.5. Laboratuvar Parametreleri**

### **2.5.1. Akut faz reaktanları**

Serum akut faz reaktanlarının düzeyi, inflamatuvar sürecin varlığını ve yoğunluğunu gösterdiği için faydalıdır. Bununla beraber, klinik kullanımda olan akut faz reaktanları; herhangi bir hastalığa özgü değildir ve enfeksiyonu diğer akut ve kronik iltihaplanma nedenlerinden ayırmaz. Akut faz cevabının yaygın şekilde kullanılan en yaygın belirteçleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve c-reaktif protein (CRP)dir. Ayrıca; serum amiloid A (SAA), haptoglobulin, hemopeksin, alfa-1 antitripsin, hepsidin, fibrinojen diğer akut faz reaktanlarıdır.

### **2.5.2. C-reaktif protein**

Her birinin moleküler ağırlığı aşağı yukarı 23 kiloDalton olan, merkez bir por çevresinde simetrik şekilde dizilmiş, non-kovalent bağlı 5 özdeş alt gruptan oluşan bir proteindir(40). CRP ve diğer birçok akut faz reaktanı, inflamasyonun birden fazla düzeyini etkileyebilir; CRP'nin birincil etkisi antiinflamatuvar olmasıdır, fakat hem antiinflamatuvar hem de proinflamatuvar etkisi de vardır.

Çoğu inflamatuvar durumda, eritrosit sedimentasyon hızı gibi, CRP de akut faz cevabının bir bileşeni olarak yükselir. Belirgin olarak yükselmiş CRP, enfeksiyonla güçlü bir ilişki içindedir. Enfeksiyonlarda, özellikle de bakteriyel enfeksiyonlarda, hastaların yaklaşık %80'inde CRP düzeyi 10 mg/dL (100 mg/L) üzerinde, % 88-94 oranında CRP düzeyi 50 mg/dL (500 mg/L) üzerinde olduğu tespit edilmiştir(41,42). CRP viral patojen enfeksiyonlarında da yükselebilir, fakat bakteriyel enfeksiyonlardaki kadar yükseklik seviyelerine ulaşmaz. Normal CRP düzeyleri: Bazı laboratuvarlar CRP sonucu verirken birim olarak mg/dL kullanırken, bazıları

mg/L kullanır. Yüksek duyarlılığa sahip ölçüm yapıldığında, ‘yüksek-duyarlılık CRP’ birim olarak rutinde mg/L kullanılır.

Referans değerler, laboratuvarların birbirleri arasında ve ölçüm teknikliğine göre değişmektedir. >1 mg/dL (>10 mg/L) değerinin kliniği önemli olan hastalarda inflamasyonu ciddi bir şekilde gösterdiğini, 0,3-1 mg/dL (3-10 mg/L) değerinin de düşük düzeydeki inflamasyonu işaret ettiği kabul edilebilir(43). Düşük düzeydeki inflamasyona klasik inflamasyon bulguları eşlik etmez ve ateroskleroz, obezite, obstruktif uyku apnesi, insülin direnci, hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi metabolik stres oluşturan durumların sonucu olarak görülebilir(44,45). Düşük fiziksel aktivite seviyesi, prehipertansiyon, sağlıksız diyet, sosyal izolasyon ve hatta bekar olmak gibi birçok durum ve yaşam tarzı ve kalitesi farklılığı da düşük düzeyli inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur (46).

### 2.5.3. Prokalsitonin

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan, tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenen ve kalsiyum hemostazına dâhil olan kalsitoninin prohormon hali olarak da bilinen bir peptiddir. Preprokalsitoninin endopeptidazla parçalanması ile elde edilir. Sentezin temeli ve fonksiyonu henüz tam olarak bilinmese de, bakteriyel menenjit veya sepsisli hastalarda prokalsitoninin konsantrasyon olarak arttığı bilinmektedir.

Yetişkinlerde ve 3 günden daha büyük yenidoğanlarda, PCT düzeyi 0,15 ng/mL ya da daha düşüktür. Yarı ömrü 25-30 saattir (böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde önemli ölçüde değişmez.)(47).

**Hafif yükselmiş PCT düzeyleri (0,15-2,0 ng/mL) ile ilişkili durumlar aşağıdaki gibidir:**

- ☐ Lokalize hafif-orta dereceli bakteriyel enfeksiyon
- ☐ Enfeksiyöz olmayan sistemik inflamatuvar yanıt tablosu
- ☐ Tedavi edilmemiş son dönem kronik böbrek yetmezliği

**Yüksek serum PCT düzeyleri (>2 ng/mL) ile ilişkili durumlar aşağıdaki gibidir:**

- ☐ Bakteriyel sebepli sepsis
- ☐ Şiddetli lokalize bakteriyel enfeksiyon (büyük yanıklar, şiddetli travma, akut çoklu organ yetmezliği, major abdominal veya kardiyotorasik cerrahi)
- ☐ Medüller tiroid karsinomu (düzeyi 10.000 ng/mL yi aşabilir.)

Prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyonlara karşı vücudun göstermiş olduğu, sistemik inflamatuvar yanıtı gösteren yeni bir markerdir(48,49). İnflamasyon esnasında PCT üretimi, bakteriyel bir endotoksin ve inflamatuvar sitokinlerle (TNF, IL-6) ilişkilidir. İnflamasyon sırasında plazmada ölçülebilen PCT, tiroidin C hücrelerinde üretilmez. İnflamasyon sırasında muhtemel PCT üretim kaynağı, akciğerlerdeki ya da gastrointestinal sistemdeki nöroendokrin hücrelerdir. Kalsitonin hücresel reseptörlerine PCT bağlandığına dair herhangi bir kanıt yoktur ve sepsisemi esnasında kalsiyum ve fosfat metabolizmasında prokalsitoninin rolü belirgin değildir. Prokalsitoninin diğer tahmini rolleri (sitokin ağ düzenlemesi, endojen bir non-steroid antiinflamatuvar ilaç olması) araştırılmaya devam edilmektedir(48).

Klinik durum ile prokalsitonin arasındaki korelasyon Giamarellou ve arkadaşlarının çalışmasında aşağıdaki şekilde belirlenmiştir(50):

- ☐ PCT<0,5 ng/ml-Sebebi bilinmeyen ateş
- ☐ 0,5 ng/ml≤PCT<1 ng/ml-Lokalize enfeksiyon
- ☐ 1,0 ng/ml≤PCT<5,0 ng/ml-Bakteremi ya da muhtemel sepsis
- ☐ PCT≥5,0 ng/ml-Ciddi sepsis

#### 2.5.4. Beyaz Küre Sayısı (WBC)

Beyaz küre sayısı (WBC), tam kan sayımı (CBC)'nin bir parçası olup tam kandaki beyaz kan hücrelerinin sayımıdır. Beyaz kan hücreleri (lökositler), fagosit ya da miyeloid seri dediğimiz; nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit ve immunosit ya da lenfoid seri dediğimiz; lenfositlerin hepsinin tümüdür.

WBC nin  $4 \times 10^9/L$  den düşük olması lökopeni;  $11 \times 10^9/L$  dan yüksek olması lökositoz şeklinde tanımlanır. Azalan WBC sayısı, lökopeni, enfeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine sekonder veya miyelodisplastik sendrom ya da lösemi gibi kemik iliği içinde normal büyüme/olgunlaşmaya izin vermeyen hematopoetik kök hücre anormalliklerinde ortaya çıkar. Yüksek WBC, lökositoz, enfeksiyona, strese, inflamatuvar bozukluklara veya lösemide görüldüğü gibi anormal üretime bağlı olarak görülür.

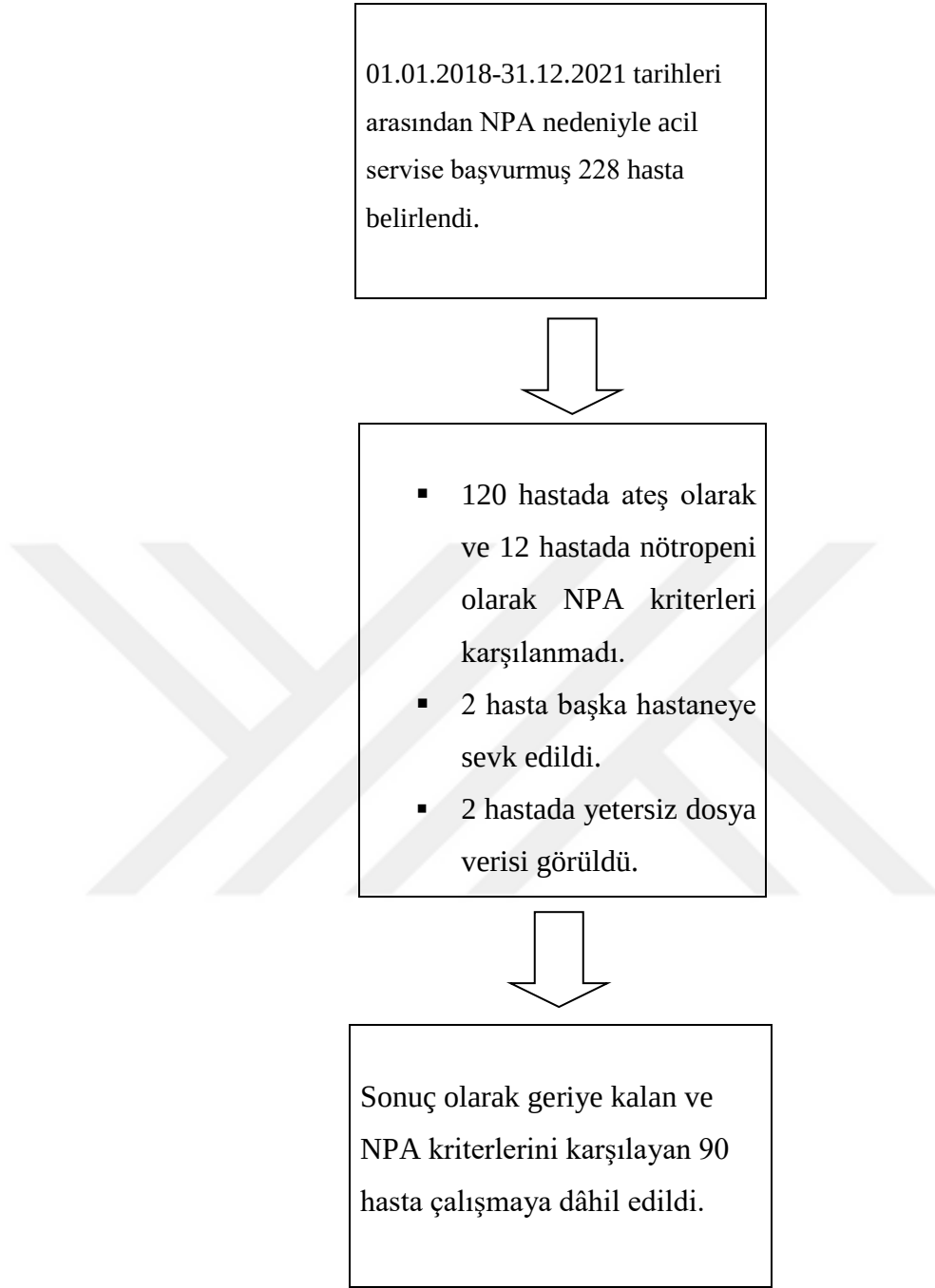
### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tanımlayıcı kesitsel bir çalışma olarak yapıldı. Çalışmaya alınan hastaları Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Yetişkin Acil Servisine 01.01.2018-31.12.2021 tarihleri arasında başvuran hastalar oluşturdu. Retrospektif, tanımlayıcı olan bu çalışmada yaklaşık 228 hastanın dosyası üniversitemizde kullanılan hastane bilgi yönetim sistemi olan ‘probel’ programında ICD-10 kodlamasına göre geriye dönük olarak hastaların demografik özellikleri (yaş, başvuru tarihi), hastanın vital bulguları (tansiyon, satürasyon, ateş, solunum sayısı), hastanın bilinç düzeyi(GKS), komorbid hastalıklar, laboratuvar parametreleri (albumin, Ph, HCO<sub>3</sub>, laktat, CRP, prokalsitonin), muayene bulguları, hastanın yoğun bakım yatışı, taburculuk durumu ve yaşamsal durumu incelendi.

Hastanın çalışmaya dâhil edilme kriterleri; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yetişkin Acil servisine 01.01.2018-31.12.2021 tarihleri arasında başvurmuş olmak, bir defaya mahsus oral sıcaklığın 38.3 °C'den yüksek olması veya  $\geq 1$  saat boyunca 38 °C'nin üzerinde sürekli sıcaklık olması, mutlak nötrofil sayısı 1000 hücre/ $\mu$ L'den az olan ve daha azına düşmesi beklenen bir hasta olmasıdır.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; yetersiz dosya verisi olması, febril nötropeni tanı kriterlerine uymaması, başka hastaneye transfer olmak olarak belirlendi.





**Şekil-1.** Hastaların belirlenmesi

Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra geriye kalan 90 hasta incelendi. Tez çalışması için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 07.11.2022 tarih ve 233 sayılı onayı alındı. Mortalite değerlendirilirken hastalar, yaşayanlar ve ölenler olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.paket programı kullanılarak değerlendirildi ve  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde kategorik veriler frekans (n) ve yüzde (%) cinsinden, sürekli veriler ise ortanca (çeyrekler arası oran) cinsinden özetlenmiştir. Univariate istatistiksel analizler kategorik değişkenler için Man Whitney U Testi kullanılarak yapıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. MASCC, CISNE, NEWS, MEWS ve qSOFA kestirim noktaları ile duyarlılık ve özgüllükleri ROC eğrisi analiziyle hesaplanmıştır.



#### 4.BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Servisi'nde NPA tanısı konulan 228 hastaya dışlanma kriterleri uygulandıktan sonra 138 hasta çalışmadan çıkarılmış ve geriye kalan 90 hasta tespit edilmiştir.

Hastaların yaş ortancası 59(39,5-68) yıl idi. Bu yaşayanlar için 56 (42-67) yıl ve ölenler için 66 (65-69) yıl idi( Tablo 9).

**Tablo 9.** Yaşayan ve ölenlere göre yaş ortancası

| YAŞ ORTANCASI |           |             |
|---------------|-----------|-------------|
| Ölen          | Yaşayan   | Toplam      |
| 66(65-69)     | 56(42-67) | 59(39,5-68) |

Hastaların 62'si(% 68,9) erkek, 28'i (%31,1) kadındı(Tablo 10).

**Tablo 10.** Cinsiyete göre NPA tanısı olan hastaların dağılımı

| ERKEK      | KADIN      |
|------------|------------|
| 62(% 68,9) | 28(% 31,1) |

Hastalarımızın 75'i (% 83,3) taburcu olurken, 15'i (% 16,6) ölmüştür(Tablo 11).

**Tablo 11.** Hastaların yaşayan ve ölen olarak dağılımı

|         | N  | %    |
|---------|----|------|
| Yaşayan | 75 | 83,3 |
| Ölen    | 15 | 16,6 |

Ölen hastalardan erkek oranı % 86,7 iken kadınlarda bu oran % 13,3 olup cinsiyete göre mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p =0,106)(Tablo 12).

**Tablo 12.** Cinsiyete göre yaşıyan ve ölen hastaların dağılımları

|                | <b>Erkek<br/>n(%)</b> | <b>Kadın<br/>n(%)</b> | <b>Tolam<br/>n(%)</b> | <b>P</b> |
|----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| <b>Yaşıyan</b> | 49(65,3)              | 26(34,7)              | 75(100)               | 0,103    |
| <b>Ölen</b>    | 13(86,7)              | 2(13,3)               | 15(13,2)              |          |

NPA’lı hastaların geliş şikâyetleri incelendiğinde ‘halsizlik’ % 73,3 ile en fazla acil servise geliş şikâyeti olmuştur. Oral alım bozukluğunun mortalite üzerine etkisi anlamlı olarak tespit edilmiştir( $p<0,001$ ). Baş ağrısı, boğaz ağrısı, bulantı-kusma, halsizlik, ishal, karın ağrısı, nefes darlığı, yan ağrısı, yaygın ağrı ve öksürük-balgamın mortalite üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(sırasıyla  $p=0.653$ ,  $p=0.185$ ,  $p=0.113$ ,  $p=0.520$ ,  $p=0.904$ ,  $p=0.764$ ,  $p=0.764$ ,  $p=0.653$ ,  $p=0.647$ ,  $p=0.914$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Hasta şikayetlerinin mortalite üzerine etkinliği

| <b>Şikayet</b>             | <b>Yaşıyan<br/>n(%)</b> | <b>Ölen<br/>n(%)</b> | <b>Toplam<br/>n(%)</b> | <b>P</b> |
|----------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|----------|
| <b>Oral alım bozukluğu</b> | 4(5,3)                  | 6(40)                | 10(11,1)               | <0,001   |
| <b>Baş ağrısı</b>          | 1(1,3)                  | 0(0)                 | 1(1,1)                 | 0,653    |
| <b>Boğaz ağrısı</b>        | 8(10,7)                 | 0(0)                 | 8(8,9)                 | 0,185    |
| <b>Bulantı-kusma</b>       | 11(14,7)                | 0(0)                 | 11(12,2)               | 0,113    |
| <b>Halsizlik</b>           | 54(72)                  | 12(80)               | 66(73,3)               | 0,520    |
| <b>İshal</b>               | 14(18,7)                | 3(20)                | 17(18,9)               | 0,904    |
| <b>Karın ağrısı</b>        | 8(10,7)                 | 2(13,3)              | 10(11,1)               | 0,764    |
| <b>Nefes darlığı</b>       | 8(10,7)                 | 2(13,3)              | 10(11,1)               | 0,764    |
| <b>Yan ağrısı</b>          | 1(1,3)                  | 0(0)                 | 1(1,1)                 | 0,653    |
| <b>Yaygın ağrı</b>         | 3(4)                    | 1(6,7)               | 4(4,4)                 | 0,647    |
| <b>Öksürük-balgam</b>      | 19(25,3)                | 4(26,7)              | 23(26,6)               | 0,914    |

Hastaların vital bulgularını incelediğimizde vücut sıcaklığının mortalite üzerine etkisi anlamlı değildi ( $p= 0,078$ ). Nabız, Solunum Sayısı, SKB, DKB (Diyastolik kan basıncı) ve SpO2’nin mortalite üzerine etkisi anlamlıydı(sırasıyla  $p=0.011$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.048$ )(Tablo 14).

**Tablo 14.** Hastaların vital bulgularının mortalite üzerine etkinliği

|                                      | <b>Yaşayan<br/>Ortanca(q1-q3)</b> | <b>Ölen<br/>Ortanca(q1-q3)</b> | <b>Toplam<br/>Ortanca(q1-q3)</b> | <b>P</b> |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------|
| <b>Vücut Sıcaklığı (°C)</b>          | 38,5(38,2-39)                     | 39(38,3-40,59)                 | 38,5(38,2-39,2)                  | 0,078    |
| <b>Nabız (atım/dk)</b>               | 95(85-110)                        | 115(96-125)                    | 97(85-110)                       | 0,011    |
| <b>Solunum Sayısı<br/>(soluk/dk)</b> | 18(16-20)                         | 23(18-32)                      | 18(16-20)                        | <0,001   |
| <b>SKB (mmHg)</b>                    | 113(102-128)                      | 89(77-100)                     | 110(98-121)                      | <0,001   |
| <b>DKB (mmHg)</b>                    | 70(60-78)                         | 53(45-64)                      | 68(60-74)                        | <0,001   |
| <b>SpO2 (%)</b>                      | 95(92-97)                         | 92(92-95)                      | 97(95-98)                        | 0,048    |

NPA'lı hastaların fizik muayene bulgularında en sık bulgu olarak % 33,3'ünde ral-ronküs görülmüştür. Anal abse ve dehidratasyon mortalite üzerine etkisi anlamlı olarak tespit edilmiştir(sırasıyla p=0.025, p=0.023). Batında hassasiyet, mukozit, ral-ronküs ve sellülit bulgularının mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır(sırasıyla p=0.795, p=0.908, p=1, p=0.394)( Tablo 15).

**Tablo 15.** Hastaların fizik muayene bulgularının mortaliteye göre dağılımı

| <b>Fizik muayene</b>      | <b>Yaşayan<br/>n (%)</b> | <b>Ölen<br/>n (%)</b> | <b>Toplam<br/>n(%)</b> | <b>P</b> |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|----------|
| <b>Anal abse</b>          | 0(0)                     | 1(6,7)                | 1(1,1)                 | 0,025    |
| <b>Dehidratasyon</b>      | 8(10,7)                  | 5(33,3)               | 13(14,4)               | 0,023    |
| <b>Batında hassasiyet</b> | 12(16)                   | 2(13,3)               | 14(15,6)               | 0,795    |
| <b>Mukozit</b>            | 16(21,3)                 | 3(20)                 | 19(21,1)               | 0,908    |
| <b>Ral-ronküs</b>         | 25(33,3)                 | 5(33,3)               | 30(33,3)               | 1        |
| <b>Sellülit</b>           | 2(2,7)                   | 1(7,1)                | 3(3,4)                 | 0,394    |

NPA şikayetiyle acil servise başvuran hastaların 61(%67,8)'inde enfeksiyon kaynağı tespit edildi. Bu enfeksiyonların kaynağı olarak en sık 36(%40) kişi ile akciğer görüldü. Enfeksiyon tespit edilen hastaların 13'ü öldü.

Enfeksiyon kaynağına baktığımızda sadece 'kan' kaynaklı olanların mortalite üzerine etkisi anlamlı kabul edildi(p=0.025). Enfeksiyon olarak Akciğer, ağız-boğaz,

GİS, kemik ve üriner kaynaklı olanların mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmadı(sırasıyla  $p=0,094$  , $p=0,069$  , $p=0,086$  , $p=0,653$  , $p=0,061$ )(Tablo 16).

**Tablo 16.** Hastaların enfeksiyon kaynağına göre mortalite üzerine etkinliği

| Enfeksiyon kaynağı | Yaşayan n(%) | Ölen n(%) | Toplam n(%) | P     |
|--------------------|--------------|-----------|-------------|-------|
| Kan                | 0(0)         | 1(6,7)    | 1(1,1)      | 0,025 |
| Akciğer            | 27(36)       | 9(60)     | 36(40)      | 0,094 |
| Ağız-boğaz         | 14(18,7)     | 0(0)      | 14(15,6)    | 0,069 |
| GİS                | 6(8)         | 1(6,7)    | 7(7,8)      | 0,086 |
| Kemik              | 1(1,3)       | 0(0)      | 1(1,1)      | 0,653 |
| Üriner             | 7(9,3)       | 4(26,7)   | 11(12,2)    | 0,061 |

NPA'lı hastaların hastanede yatışları esnasında veya önceden kullandığı ilaçlar için baktığımızda inotrop ilaç kullananların mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur( $p<0,001$ ).

AB monoterapi, AB multiterapi, AB önceden kullanım, Antikoagülan, Steraoid kullanım ve GCSF kullanımının mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmadı(sırasıyla  $p=0,131$  , $p=0,144$  , $p=0,547$  , $p=0,303$  , $p=0,257$  , $p=0,380$ )(Tablo 17).

**Tablo 17.** Hastanede yatışları esnasında veya önceden kullandığı ilaçların mortalite üzerine etkinliği

| İlaç kullanımı      | Yaşayan n(%) | Ölen n(%) | Toplam n(%) | P      |
|---------------------|--------------|-----------|-------------|--------|
| AB monoterapi       | 53(70,7)     | 7(46,79)  | 60(66,7)    | 0,131  |
| AB multiterapi      | 24(32)       | 8(53,3)   | 32(35,6)    | 0,144  |
| AB önceden kullanım | 15(20)       | 2(13,3)   | 17(18,9)    | 0,547  |
| Antikoagülan        | 5(6,7)       | 0(0)      | 5(5,6)      | 0,303  |
| Steroid kullanımı   | 4(5,3)       | 2(13,3)   | 6(6,7)      | 0,257  |
| İnotrop ilaç        | 4(5,3)       | 12(80)    | 16(17,8)    | <0,001 |
| GCSF                | 58(77,3)     | 10(66,7)  | 68(75,6)    | 0,380  |

Hastanede yatış esnasında veya yoğun bakıma yatırılan hastalarda ve yb yatışı esnasındaki bazı uygulamalar için baktığımızda yb yatışı, entübasyon ve

sepsis'in mortalite üzerine etkisinin anlamlı olduğu görüldü(sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Rekkürens, kültür pozitifliği ve kan transfüzyonu mortalite üzerine etkisi açısından anlamlı bulunmadı(sırasıyla  $p=0,095$ ,  $p=0,480$ ,  $p=0,156$ )(Tablo 18).

**Tablo 18.** YB yatışı, Entübasyon, Sepsis, Rekkürens, Kültür pozitifliği ve Kan transfüzyonunun mortalite üzerine etkinliği

|                           | Yaşayan<br>n(%) | Ölen<br>n(%) | Toplam<br>n(%) | P      |
|---------------------------|-----------------|--------------|----------------|--------|
| <b>YB yatışı</b>          | 13(17,3)        | 14(93,3)     | 27(30)         | <0,001 |
| <b>Entübasyon</b>         | 1(1,3)          | 10(66,7)     | 11(12,2)       | <0,001 |
| <b>Sepsis</b>             | 8(10,8)         | 14(93,3)     | 22(24,7)       | <0,001 |
| <b>Rekkürens</b>          | 20(26,7)        | 1(6,7)       | 21(23,3)       | 0,095  |
| <b>Kültür pozitifliği</b> | 14(18,7)        | 4(26,7)      | 18(20)         | 0,480  |
| <b>Kan transfüzyonu</b>   | 44(59,5)        | 12(80)       | 56(62,9)       | 0,156  |

Hastaların bazı laboratuvar değeri incelenildiğinde Kreatinin, CRP ve Laktat'ın mortalite belirlemede anlamlı olduğu görüldü(sırasıyla  $p=0,016$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,007$ ). Glikoz, Ph, HCO<sub>3</sub>, Platelet, WBC, Baz defisiti, HGB, CK ve ALT'nin mortalite üzerine etkinliği anlamlı bulunmadı(sırasıyla  $p=0,167$ ,  $p=0,451$ ,  $p=0,253$ ,  $p=0,111$ ,  $p=0,276$ ,  $p=0,901$ ,  $p=0,148$ ,  $p=0,227$ ,  $p=0,965$ )(Tablo 19).

**Tablo 19.** Laboratuvar değeri mortalite açısından değerlendirilmesi

| Laboratuvar                     | Ortanca(q1-q3)  | P     |
|---------------------------------|-----------------|-------|
| <b>Kreatinin (mg/dl)</b>        | 0,84(0,71-1,19) | 0,016 |
| <b>CRP(mg/L)</b>                | 12,5(5-20,5)    | 0,005 |
| <b>Laktat (mmol/L)</b>          | 1,7(1,2-2,55)   | 0,007 |
| <b>Glukoz(mg/ dl)</b>           | 117(105,5-140)  | 0,167 |
| <b>Ph</b>                       | 7,43(7,4-7,47)  | 0,451 |
| <b>HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b> | 24(20,25-25,95) | 0,253 |
| <b>Platelet(103/ mm3)</b>       | 67(21,5-134)    | 0,111 |
| <b>WBC(103/mm3)</b>             | 0,67(0,35-1,31) | 0,276 |
| <b>Baz defisiti(mmol/L)</b>     | 0,2(-2,61-2,55) | 0,901 |
| <b>HGB (g/dL)</b>               | 8,6(12-36,5)    | 0,148 |
| <b>CK(U/L)</b>                  | 40(24-75)       | 0,227 |
| <b>ALT(U/L)</b>                 | 18(12-36,5)     | 0,965 |

NPA'lı hastalarının hastaneye gelişinde bakılan ilk nötrofil değerleri incelendiğinde; Nötrofil  $\leq 100$  ve  $100 < \text{Nötrofil} \leq 500$  için mortalite açısından anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla  $p=0,020$ ,  $p=0,008$ ).  $500 < \text{Nötrofil} < 1000$  için ise mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ( $p=1$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20.** Nötropeni sınıflamasının mortalite belirlemede etkinliğinin karşılaştırılması

| Nötrofil (hücre/mm <sup>3</sup> )                      | Yaşayan<br>n(%) | Ölen<br>n(%) | Toplam<br>n(%) | P     |
|--------------------------------------------------------|-----------------|--------------|----------------|-------|
| <b>Nötrofil <math>\leq 100</math></b>                  | 28(37,3)        | 11(73,3)     | 39(43,3)       | 0,020 |
| <b><math>100 &lt; \text{Nötrofil} \leq 500</math></b>  | 32(42,79)       | 1(6,7)       | 33(36,7)       | 0,008 |
| <b><math>500 &lt; \text{Nötrofil} &lt; 1000</math></b> | 15(20)          | 3(20)        | 18(20)         | 1     |

PCT için hastaların sonlanım durumu incelendiğinde  $PCT \geq 1$  mortalite üzerine anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ).  $PCT < 0,5$  değerinin ise sağ kalım üzerine etkisi anlamlı bulundu ( $p=0,003$ ).  $0,5 \leq PCT < 1$  için baktığımızda mortalite öngörmede etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,549$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21.** PCT değerlerinin mortalite üzerine etkinliği

| PCT                                     | Yaşayan<br>n(%) | Ölen<br>n(%) | Toplam<br>n(%) | P        |
|-----------------------------------------|-----------------|--------------|----------------|----------|
| <b><math>PCT \geq 1</math></b>          | 30(40)          | 13(86,7)     | 43(47)         | $<0,001$ |
| <b><math>0,5 \leq PCT &lt; 1</math></b> | 9(12)           | 1(6,7)       | 10(11,1)       | 0,549    |
| <b><math>PCT &lt; 0,5</math></b>        | 36(48)          | 1(6,7)       | 37(41,1)       | 0,003    |



MASCC ve CISNE'ye göre hastaların sonlanım durumlarına baktığımızda MASCC  $\geq 21$ , MASCC  $< 21$  ve CISNE III ( $\geq 3$  p) 'nin mortalite üzerine etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu(sırasıyla  $p=0,009$  ,  $p=0,009$  ve  $p<0,001$ ). CISNE I (0 p) ve CISNE II (1-2 P) mortalite belirlemede anlamlı bulunmadı(sırasıyla  $p=0,058$ ,  $p=0,087$ )(Tablo 22).

**Tablo 22.** MASCC ve CISNE gruplarına göre mortalite üzerine etkinlik

|                                          | <b>Yaşayan<br/>n(%)</b> | <b>Ölen<br/>n(%)</b> | <b>Toplam<br/>n(%)</b> | <b>P</b> |
|------------------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|----------|
| <b>MASCC <math>\geq 21</math></b>        | 44(58,7)                | 3(20)                | 47(52,2)               | 0,009    |
| <b>MASCC <math>&lt; 21</math></b>        | 31(41,3)                | 12(80)               | 43(47,8)               | 0,009    |
| <b>CISNE I (0 p)</b>                     | 15(20)                  | 0(0)                 | 15(16,7)               | 0,058    |
| <b>CISNE II (1-2 P)</b>                  | 45(60)                  | 5(33,3)              | 50(55,6)               | 0,087    |
| <b>CISNE III (<math>\geq 3</math> p)</b> | 15(60)                  | 10(66,7)             | 25(27,8)               | $<0,001$ |

Erken uyarı skorlamalarına mortalite açısından bakıldığında MASCC, CISNE, MEWS, NEWS VE qSOFA olarak mortaliteyi belirlemede anlamlı bulunmuşlardır(sırasıyla  $p<0,001$ ,  $<0,001$ ,  $<0,001$ ,  $<0,001$ ,  $<0,001$ )(Tablo 23).

**Tablo 23.** Erken uyarı skorlamalarının mortalite üzerine etkinliği

|              |                | <b>Ortanca(q1-q3)</b> | <b>P</b> |
|--------------|----------------|-----------------------|----------|
| <b>MASCC</b> | <b>Yaşayan</b> | 22(20-24)             | $<0,001$ |
|              | <b>Ölen</b>    | 13(11-20)             |          |
| <b>CISNE</b> | <b>Yaşayan</b> | 1(1-2)                | $<0,001$ |
|              | <b>Ölen</b>    | 3(2-4)                |          |
| <b>MEWS</b>  | <b>Yaşayan</b> | 3(1-4)                | $<0,001$ |
|              | <b>Ölen</b>    | 8(4-9)                |          |
| <b>NEWS</b>  | <b>Yaşayan</b> | 4(2-5)                | $<0,001$ |
|              | <b>Ölen</b>    | 11(5-13)              |          |
| <b>QSOFA</b> | <b>Yaşayan</b> | 0(0-1)                | $<0,001$ |
|              | <b>Ölen</b>    | 2(1-3)                |          |

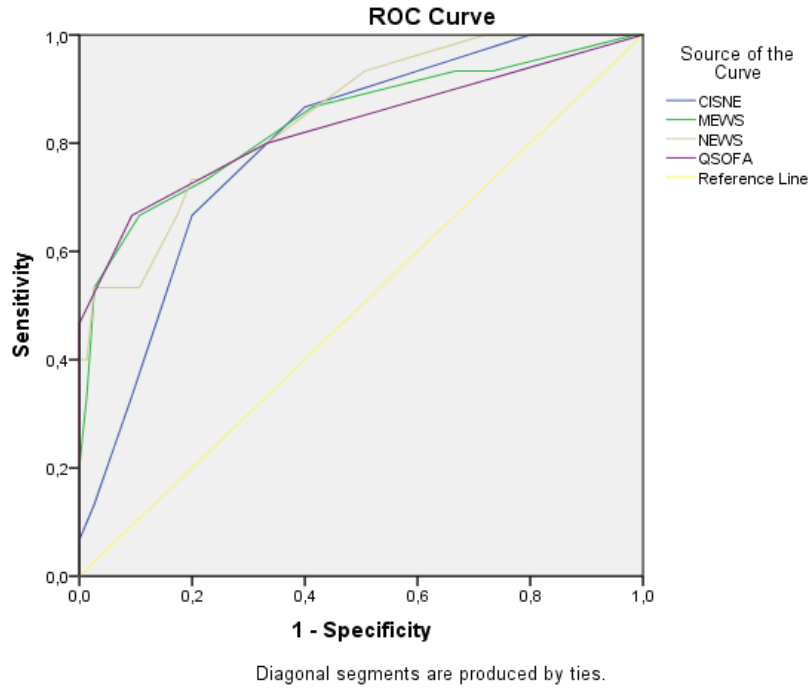
## ROC Eğrisi Analizleri

Febril nötropeni hastaları içinde AUC (Area Under The Curve) yani Eğri Altında Kalan Alan değeri en yüksek olan NEWS idi. Daha sonra sırasıyla AUC değeri sırasıyla yükseklik olarak MEWS, qSOFA, MASCC ve CISNE idi. AUC, %95 GI(Güven Aralığı): lower bound(alt sınır) - upper bound(üst sınır), p değerleri, sensitivite -spesifite; NEWS (AUC: 0.851, %95 GI: 0.745-0.957,  $p<0.001$ , sensitivite 73.3- spesifite:78.7 ), MEWS (AUC: 0.839, %95 GI: 0.710-0.968,  $p<0.001$ , sensitivite 73.3- spesifite:77.3 ), qSOFA (AUC: 0.829, %95 GI: 0.688-0.970,  $p<0.001$ , sensitivite:46.7 – spesifite 100), MASCC (AUC: 0.816, %95 GI: 0.701-0.930,  $p<0.001$ , sensitivite:53.3 – spesifite 92 ), CISNE (AUC: 0.798, %95 GI: 0.686-0.911,  $p<0.001$ , sensitivite 66.7 – spesifite 80), (Tabo 24). Hasta skorları ROC eğrileri NEWS, MEWS, qSOFA ve CISNE için şekil 2’de verilmiştir. MASCC skoru için ROC eğrisi şekil 3’te verilmiştir.

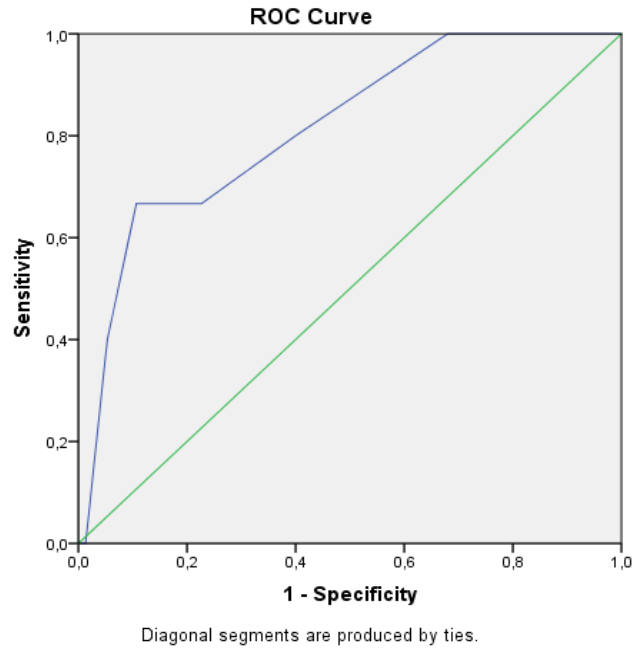
**Tablo 24.** CISNE, MEWS, NEWS, qSOFA VE MASCC skorlarının ROC analizlerinin karşılaştırılması

| SKORLAMALAR | AUC(LB-UB)         | Cutt off | P      | sensitivite(%) | spesifite(%) |
|-------------|--------------------|----------|--------|----------------|--------------|
| CISNE       | 0,798(0,686-0,911) | 2,5      | <0,001 | 66,7           | 80           |
| MEWS        | 0,839(0,710-0,968) | 4,5      | <0,001 | 73,3           | 77,3         |
| NEWS        | 0,851(0,745-0,957) | 5,5      | <0,001 | 73,3           | 78,7         |
| qSOFA       | 0,829(0,688-0,970) | 1,5      | <0,001 | 46,7           | 100          |
| MASCC       | 0,816(0,701-0,930) | 13,5     | <0,001 | 53,3           | 92           |

AUC: Area under the curve(eğri altında kalan alan),LB: lower bound(alt sınır) ,UB: upper bound(üst sınır),Cut off: kestirim değeri



**Şekil 2.** MEWS, qSOFA, NEWS ve CISNE Skorlarının Roc Eğrisinin mortaliteye göre analizi.



**Şekil 3.** MASCC Skoru Roc Eğrisinin mortaliteye göre analizi.

## 5.TARTIŞMA

Nötropenik ateş, Hematoloji, Tıbbi Onkoloji ve Acil Servis hasta pratiğinde karşımıza çıkan, hızlıca tanınması, tedavi ve takip planının yapılması gereken bir durumdur.

Her hasta için hastaneye yatış ve intravenöz tedavi gereksinimi olmadığı hekimlerce bilinmekle beraber, kliniği iyi görünen bir hastanın hızlıca kötüleşebileceği de bilinmelidir.

NPA nedeniyle yoğun bakım veya servise yatan hastaların çoğu acil servislerden başvurduğu için bu hastaları ilk karşılayanlar daima acil tıp hekimleri olmuştur. Bu sebepten dolayı acil tıp hekimleri enfeksiyon şüphesi ile başvuran ya da ateşi olan her hastanın kliniğinin kötüleşebileceğini öngörülmesi ve tedavide gecikme yaşanmaması için NPA tanısı düşünülmelidir.NPA'lı hastalar zamanında tedavi edilmezse sepsis ve sonuçta mortalite ile sonuçlanır.

Bu çalışmada daha çok mortalite öngörme temelli çalışıldı. Erken uyarı skorları ile mortalite tahmin gücünü belirlemeyi amaçlandı. Daha çok sepsis için kullanılan erken uyarı skorları olan NEWS, MEWS ve qSOFA kullanılmış olup, bunların kendi aralarında ve daha spesifik NPA risk sınıflaması için kullanılan MASCC ve CISNE skorları ile karşılaştırması da yapılmıştır.

NPA tanılı 90 hasta ile yapılan bu çalışmada hastaların yaş ortancası 59(39,5-68) yıldır. Bu yaşayanlar için 56 (42-67) yıl ve ölenler için 66 (65-69) yıldır. Hastaların 62'si(% 68,9) erkek, 28'i (%31,1) kadındır. Hastaların 75'i (% 83,3) taburcu olurken,15'i (% 16,6) ölmüştür. Ölen hastalardan erkek oranı % 86,7 iken kadınlarda bu oran % 13,3 olup cinsiyete göre mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Kuderer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NPA'lı hasta popülasyonunun %11'i ölümle sonuçlanmıştır(51). Weycker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NPA hastalarında mortalite oranı % 8,1 olarak saptanmıştır(52). Buna göre bizim çalışmamızda % 16,6 ile daha yüksek mortalite oranları görülmüştür. Ölen hastalardan erkek oranı % 86,7 iken kadınlarda bu oran % 13,3 olup cinsiyete göre mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Ahn ve arkadaşlarının 2011'de yayınlanan çalışmalarında erkek cinsiyet kötü prognostik faktör olarak yer almıştır(53). Bir başka çalışmada ise cinsiyetin ciddi komplikasyon ya da mortalite gibi kötü sonuç ile anlamlı ilişkisi

olmadığı gösterilmiştir(54). Literatür incelendiğinde bu konuda bir fikir birliği olmadığı görülmektedir.

NPA'lı hastaların geliş şikâyetleri incelendiğinde 'halsizlik' % 73,3 ile en fazla acil servise geliş şikâyeti olmuştur. Oral alım bozukluğu olan hastaların mortalite öngörmesi anlamlı bulunmuştur.

Hastaların fizik muayene bulgularında en sık bulgu olarak % 33,3 ile ral-ronküs görülmüştür. Anal abse ve dehidratasyon mortalite üzerine etkisi anlamlı olarak tespit edilmiştir. Fizik muayenede en sık ral-ronküs bulduğumuz hastaların 61(%67,8)'inde enfeksiyon kaynağı tespit edildi. Bu enfeksiyonların kaynağı olarak en sık akciğer görüldü 36(%40). Enfeksiyon tespit edilen hastaların 13(86,7)'ü öldü. Başka merkezlerde yapılan çalışmalarda en fazla enfeksiyon kaynağı solunum sistemi şeklinde gösterilmiştir(55,56). Chen ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların % 55,8 'inde pnömoni saptanmıştır(57). Bizim çalışmamızda enfeksiyon kaynağı ile ilgili bulgularımız daha önceki çalışmalara benzer şekilde bulundu. Enfeksiyon kaynağına baktığımızda sadece 'kan' kaynaklı olanların mortalite üzerine etkisi anlamlı kabul edildi.

NPA'lı hastaların hastanede yatışları esnasında veya önceden kullandığı ilaçlar için baktığımızda inotrop ilaç kullananların mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur. AB monoterapi, AB multiterapi, AB önceden kullanım, Antikoagülan, Steraoid kullanım ve GCSF kullanımının mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmadı. Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında acil servise başvuran NPA tanılı hastalardaki kötü sonucu öngördürücü faktörleri araştırmıştır. Bu çalışmada bizdeki gibi GCSF kullanımının mortalite öngörme üzerine etkinliği görülmemiştir(58).YB yatışı, Entübasyon, Sepsis, Rekkürens, Kültür pozitifliği ve Kan transfüzyonunun mortalite öngörme üzerine etkinliği ile ilgili verilerde YB yatışı, entübasyon ve sepsis'in mortalite üzerine etkisinin anlamlı olduğu görüldü. Hindistan'da yapılan bir çalışmada sepsis tablosu gelişen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir(59). Sepsis hastalarının YB'a yatırıldığı düşünülürse çalışmamızın amacına uygun yürütüldüğü görülmektedir.

Hastaların bazı laboratuar değerlerini incelediğimizde Kreatinin, CRP ve Laktat'ın mortalite belirlemede anlamlı olduğu görüldü. Kreatinin ortanca değeri 0,84(0,71-1,19),CRP ortanca değeri 12,5(5-20,5),Laktat ortanca değeri 1,7(1,2-2,55)

olarak ölçüldü. CRP inflamatuvar uyarıya bağlı olarak sentezlenen bir biyobelirteçtir. CRP yüksekliği enfeksiyona özgü değil, çeşitli inflamatuvar süreçlerde de yükselmektedir. Sepsisli hastalarda yapılan çalışmalarda CRP düzeyinin yükseldiği, fakat hastalığın ciddiyeti ve mortalite üzerine prognostik değeri olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur(60,61). Ranzani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP değerlerinin mortalite öngörmede anlamlı bulunduğu göze çarpmaktadır(62). Çalışmalarda CRP'nin mortalite belirlemede ilk kan alımı esnasında ve takiplerdeki değerlerinin mortalite belirlemede farklı olabileceği de unutulmamalıdır. Bizim çalışmamızda CRP mortalite öngörmede NPA hastaları için anlamlı bulunsa da farklı sonuç gösteren çalışmalar olduğu için güvenilir bir belirteç olarak ele alınamaz. Serum başlangıç laktat değeri yüksek olan sepsis hastalarında, mortalite oranı daha yüksektir ve bunun diğer organ yetmezliği göstergelerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir(63,64). NPA hastalarının sepsis nedeniyle kötü sonlanımlarına bakıldığında bizim çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

NPA'lı hastalarının hastaneye gelişinde bakılan ilk nötrofil değerlerine bakıldığında; Nötrofil  $\leq 100$  ve  $100 < \text{Nötrofil} \leq 500$  için mortalite açısından anlamlı olduğu görüldü.  $500 < \text{Nötrofil} < 1000$  için ise mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Sezgin ve arkadaşlarının 284 NPA hastası ile yaptığı çalışmada bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi nötropeni derinliği arttıkça mortalite oranının arttığı gösterilmiştir(65). Parodi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da nötrofil sayısı düştükçe bunun kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır(66). Bizim yaptığımız bu çalışmada nötropeni derinliği ve mortalitenin ilişkisi literatür ile uyumludur.

PCT için hastaların sonlanım durumunu incelediğimizde  $\text{PCT} \geq 1$  mortalite öngörmede anlamlı iken,  $\text{PCT} < 0,5$  değerinin ise sağ kalım üzerine etkisi anlamlı bulunmadı.  $0,5 \leq \text{PCT} < 1$  için baktığımızda mortalite öngörmede etkinliği anlamlı bulunmadı. Ahn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada  $\text{PCT} \geq 1$  değerinin NPA hastalarının septik şok ve mortalite öngörmede anlamlı sonuç verdiği gösterilmiştir(67). Biz bu çalışmada PCT yüksekliğinin mortalite öngörmede başarılı olduğu ve NPA hastalarında kullanılmasını önerebiliyoruz.

NPA tanısı alan hastalarının tedavi kararını vermeden yapılması gereken risk grubunun belirlenmesidir. Risk durumu belirlenen hastaların ayaktan veya yatarak

tedavi kararı verilebilirken olası komplikasyon gelişimi de öngürülebilir. Bu amaçla en sık kullanılan skorlama MASCC skorlaması olup son dönemde CISNE skorlaması da kullanılmaktadır(68).CISNE I (0 p) düşük, CISNE II (1-2 P) orta ve CISNE III ( $\geq 3$  p) yüksek risk grubuna ayrılırken, MASCC skoru için kabul edilen sınır değer 21 olup  $<21$  olan hastalar yüksek riskli,  $\geq 21$  olan hastalar düşük riskli kabul edilmektedir(69).MASCC ve CISNE'ye göre hastaların sonlanım durumlarına baktığımızda MASCC  $<21$  ve CISNE III ( $\geq 3$  p) 'nin mortalite öngörme üzerine etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, CISNE I (0 p) ve CISNE II (1-2 P) mortalite belirlemede anlamlı bulunmadı. MASCC skoru hem düşük riskli olanlarda hem yüksek riskli olanlarda mortalite ön görmede anlamlı bulunsa da ölenlerde ortalanca değeri 13(11-20) bulunmuş olup yaşayanlarda ise bu değer 22(20-24)' dir. Bu da MASCC değeri düştükçe mortalite oranının arttığını göstermektedir. Çalışmamızda kullandığımız Erken Uyarı Skorlamaları'na mortalite açısından baktığımızda MASCC,CISNE,MEWS,NEWS VE qSOFA olarak mortaliteyi öngörmede anlamlı bulunmuşlardır.MASCC için yaşayanlar ve ölenler için ortalanca değeri yukarıda yazmıştık. CISNE için yaşayanlar 1(1-2), ölenler 3(2-4), NEWS için yaşayanlar 4(2-5),ölenler 11(5-13),MEWS için yaşayanlar 3(1-4),ölenler 8(4-9),qSOFA için yaşayanlar 0(0-1),ölenler 2(1-3) şeklinde ortalanca değere sahiptir. Çalışmamızın birincil odak noktası MASCC, CISNE, NEWS, MEWS ve qSOFA skorlama sistemlerinin mortalite öngörme güçlerinin değerlendirilmesidir. MASCC skoru düşük riskli hastaların belirlenmesi için dizayn edilirken, CISNE skoru klinik olarak stabil görünen ve klinisyenin gözünden kaçabilecek, yüksek oranda komplikasyon gelişebilecek hastanın belirlenmesi için geliştirilmiştir. NEWS, MEWS ve qSOFA ise sepsis hastalarında klinik değerlendirme ve hastaların fizyolojik durumunu gözlemlemeye yarayan skorlama sistemleridir.

Çalışmamızda skorlama sistemleri mortalite için ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; mortalite açısından NEWS için AUC: 0.851 (%95 GI: 0.745-0.957), sensitivite % 73.3, spesifite % 78.7, MEWS için AUC: 0.839 ( %95 GI: 0.710-0.968), sensitivite % 73.3, spesifite % 77.3, qSOFA için AUC: 0.829 ( %95 GI: 0.688-0.970), sensitivite % 46.7, spesifite % 100, MASCC için AUC: 0.816 ( %95 GI: 0.701-0.930), sensitivite %53.3, spesifite % 92, CISNE için AUC: 0.798( %95 GI: 0.686-0.911), sensitivite % 66.7, spesifite % 80 ile işlev görmüştür. Mortalite

açısından bakıldığında NEWS'in en yüksek ayırt edici özellikte olduğu görülüyor. MEWS, qSOFA ve MASCC'ın da NEWS gibi iyi derecede mortalite açısından ayırt edici özellikte olduğu ve CISNE'nin ayırt edici özelliğinin en düşük olduğu görüldü. Sensitivitesi en yüksek testler % 73,3 ile NEWS ve MEWS skorlamaları olduğu göze çarpmaktadır. Sensitivitesi en düşük skorlama ise qSOFA (% 46,7) olarak test edildi, aynı zamanda seçiciliği en yüksek olan da qSOFA (%100)'dır. Spesifitesi en düşük % 77,3 ile MEWS görülüyor. Carmona-Bayonas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MASSC için AUC:0,751(%95 GI:0,669-0,768),sensitivite %34,8,spesifite % 78,4, CISNE için AUC: 0,868(%95 GI:0,827-0,903) sensitivite %77,7, spesifite % 78,4 bulmuştur(7). Başka bir çalışmada MASCC skorunun yüksek riskli hastaların tespitinde CISNE skorundan daha büyük bir ayırım gücü olduğu bulunmuştur. MASCC için AUC: 0.772(%95 GI: 0.726-0.819),sensitivite % 93,36,spesifite % 26,89,CISNE için AUC: 0.681(%95 GI: 0.626-0.737)sensitivite % 12,39,spesifite % 96,64'tir(70). Bu çalışmalarda MASCC ve CISNE için birbirine üstünlükleri farklı olan çalışmalar olduğu görülüyor. Ama her iki skorlamanın da kötü sonlanım açısından kullanılabilir olduğunu gösteriyor. NPA hastalarında risk ve mortalite için aynı hasta grubu baz alınıp yapılan çalışmalar var fakat bizim çalışmamızda yaptığımız MASCC, CISNE, NEWS, MEWS ve qSOFA ile beraber yapılan çalışma sayısı yetersizdir. Bu açıdan bir ilkleri oluşturma açısından önemlidir. Ayrıca NEWS, MEWS ve qSOFA skorlamaları ile NPA hastaları baz alınarak mortalite öngörme için yapılan çalışma sayısı yetersizliği nedeniyle ve bu açıdan NPA hastalarında daha çok sepsis sonucu mortalite gerçekleştiği için sepsis üzerine yapılan çalışmalarla kıyasladık. Omar A. Usman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada qSOFA, SIRS ve NEWS skorlama sistemleri acil serviste sepsisi erken tanıma açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın ana hedefi ağır sepsis ve septik şok hastalarından qSOFA, SIRS ve NEWS skorlama sistemlerinin ayırt edici güçlerini karşılaştırmaktır. Çalışmada toplam 29,680 hasta değerlendirmeye alınmış olup ağır sepsis/septik şok tablosunda olan vaka sayısı oranı %3,2 (n=930) olarak bulunmuştur. Ağır Sepsis/Septik Şok tanısı alan hastalarda skorların öngörü gücünü hesaplamak için AUC değeri hesaplanmış olup NEWS için AUC: 0,95, qSOFA için AUC:0,89, SIRS için AUC:0,872dir (71).Bu çalışmada mortalite öngörme gücü açısından bizim çalışmamızda olduğu gibi NEWS AUC değeri en yüksek



bulunmuştur. Churpeck M ve arkadaşları tarafından 30,677 hasta ile bir çalışma yapılmış olup, çalışmanın amacı qSOFA, SIRS, NEWS ve MEWS skorlama sistemlerinin mortalite ve yoğun bakım yatış açısından değerlendirilmesidir. Mortalite açısından AUC değerleri hesaplanmış olup sırasıyla NEWS için AUC: 0.77; (95% GI:0.76–0.79), MEWS için AUC: 0.73; (95% GI:0.71–0.74) , qSOFA için AUC:0.69 (%95: 0.67–0.70) ,ve SIRS için AUC:0.65 ( %95 GI:0.63–0.66) saptanmıştır(72).Bu çalışmada mortalite açısından AUC değeri açısından en yüksek bizim çalışmamızda da olduğu gibi NEWS'tir. MEWS de bizim çalışmamızda olduğu gibi yine qSOFA'dan daha anlamlı bulunmuştur. Fakat hesaplanan AUC değeri bizim çalışmamızdan daha düşüktür. NEWS skorunun sensitivitesi bizim çalışmamızla uyumlu çıkmıştır.

Goulden R. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada qSOFA, SIRS ve NEWS skorları; acil serviste sepsis tanısıyla izlenen hastalarda mortalite ve yoğun bakım yatış açısından karşılaştırılmış olup, toplam 1818 hastanın %15'inde(n=265) hastane içi mortalite gözlenmiştir. Mortalite açısından AUC değerleri hesaplanmış olup, AUC açısından bakıldığında NEWS için AUC:0,65 (%95 GI:0,61-0,68),sensitivite % 74,spesifite % 43 olup qSOFA için AUC:0,62(%95 GI:0,59-0,66),sensitivite % 37, spesifite % 79 ile benzer bulunup SIRS için AUC:0,49 (%95 GI:0,45-0,52), sensitivite % 80, spesifite % 21 olan değere üstün bulunmuştur(73). Bu çalışmada da bizimkiyle benzer tarafı NEWS'in en yüksek mortalite öngörme gücüne sahip skorlama olduğudur. Bu çalışmanın verilerine baktığımızda sepsis için kullanılan NEWS, MEWS ve qSOFA gibi erken uyarı skorlarının NPA hastalarında özellikle düşük riskli hastaları belirlemede kullanılan MASCC ve CISNE skorlarına oranla mortalite öngörme açısından daha anlamlı bulunmuştur. Gerek NPA kötü sonlanan hastaları gerekse sepsis hastaları olsun mortalite öngörme gücü olarak bizim çalışmamızla benzer sonuçlar göstermektedir.

Bizim çalışmamızın kısıtlılığı tek merkezli olması, hasta sayısının fazla olmaması ve skorlamalar açısından ilk gelişte tek seferlik değerlendirme olması olsa da acil servis çalışanlarının karar vermesinde yardımcı olacağı için ayrıca önemlidir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Özellikle kanser hastalarında NPA önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Bu hastalar için risk skorumlama sistemleri kullanılmaktadır. Klinisyenler için hastada gelişebilecek komplikasyonları öngörebilmek ve mortaliteyi önleyebilmek birincil hedef olduğundan yüksek riskli hastanın ayırt edilmesi çok daha önemlidir. Çalışmamıza göre:

1.Hastaların yaş ortancası 59(39,5-68) yılıdır. Bu yaşayanlar için 56 (42-67) yıl ve ölenler için 66 (65-69) yılıdır.

2. Hastaların 62'si(% 68,9) erkek, 28'i (%31,1) kadındır.

3. Hastalarımızın 75'i (% 83,3) taburcu olurken,15'i (% 16,6) ölmüştür.

4. NPA'lı hastaların geliş şikâyetleri incelendiğinde 'halsizlik' 54(% 73,3) kişi ile en fazla acil servise geliş şikâyeti olmuştur. Oral alım bozukluğunun mortalite üzerine etkisi anlamlı olarak bulundu.

5. Vital bulgular olarak Nabız, Solunum Sayısı, SKB, DKB ve SpO2 nin mortalite üzerine etkisi anlamlıydı.

6. Hastaların fizik muayene bulgularında en sık bulgu olarak 25(% 33,3) kişide ral-ronküs görülmüştür. Anal abse ve dehidratasyon mortalite üzerine etkisi anlamlı bulundu.

7. NPA şikayetiyle acil servise başvuran hastaların 61(%67,8)'inde enfeksiyon kaynağı tespit edildi. Bu enfeksiyonların kaynağı olarak en sık akciğer görüldü 36(%40). Enfeksiyon tespit edilen hastaların 13(86,7)'ü öldü.

8. NPA'lı hastaların hastanede yatışları esnasında veya önceden kullandığı ilaçlar için baktığımızda inotrop ilaç kullananların mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur.

9. YB yatışı, entübasyon ve sepsis'in mortalite üzerine etkisinin anlamlı olduğu görüldü.

10. Hastaların bazı laboratuvar değerlerini incelediğimizde Kreatinin, CRP ve Laktat'ın mortalite belirlemede anlamlı olduğu görüldü.

11. NPA'lı hastalarının hastaneye gelişinde bakılan ilk nötrofil değerlerine bakıldığında; Nötrofil  $\leq 100$  ve  $100 < \text{Nötrofil} \leq 500$  için mortalite açısından anlamlı olduğu görüldü.  $500 < \text{Nötrofil} < 1000$  için ise mortalite açısından anlamlı kabul edilmemiştir.

12. PCT için hastaların sonlanım durumunu incelediğimizde  $\text{PCT} \geq 1$  mortalite üzerine etkisi anlamlı bulunmuş ve  $\text{PCT} < 0,5$  değerleri sağ kalım üzerine etkisi anlamlı bulundu.  $0,5 \leq \text{PCT} < 1$  için baktığımızda mortalite öngörmede etkinliği anlamlı bulunmadı.

13. MASCC ve CISNE'ye göre hastaların sonlanım durumlarına baktığımızda MASCC  $\geq 21$ , MASCC  $< 21$  ve CISNE III ( $\geq 3$  p) 'nin mortalite üzerine anlamlı bulundu. CISNE I (0 p) ve CISNE II (1-2 P) mortalite belirlemede anlamlı bulunmadı.

14. Erken uyarı skorlamalarına mortalite açısından baktığımızda MASCC, CISNE, MEWS, NEWS VE qSOFA olarak mortaliteyi belirlemede anlamlı bulunmuşlardır.

15. ROC eğrisi analizi yaptığımızda NPA hastaları içinde AUC değeri en yüksek olan NEWS idi. Daha sonra AUC değeri sırasıyla yükseklik olarak MEWS, qSOFA, MASCC ve CISNE olarak görüldü.

Sonuç olarak mortalite öngörmede en duyarlı olan NEWS skorunun daha yaygın kullanılması uygun olacaktır. MEWS, qSOFA ve MASCC skorunu da iyi duyarlılığa sahip olduğu için önerebiliriz. CISNE ise diğer skorlamalar ile karşılaştırıldığında daha zayıf kalmaktadır. Ayrıca PCT ve Laktat gibi ayırt edici gücü ve duyarlılığı yüksek biyobelirteçler kullanılarak skorlama sistemlerinin performansının artırılması da önerilebilir. Bu açıdan daha fazla klinik çalışma yapıp bu görüşlerin desteklenmesi gerekmektedir. NPA risk belirlemek için kullanılan skorlamalar açısından yapılan çalışmalara ilaveten daha çok sepsis için

oluşturulan erken uyarı skorlamalarının mortalite öngörmede başarılı olduklarını bu çalışmamızda görmüş olup, bunu desteklemek için daha fazla klinik çalışma yapılabilir.



## 7.KAYNAKLAR

1. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27(Supplement 5):v111–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw325>
2. Aagaard T, Reekie J, Jørgensen M, Roen A, Daugaard G, Specht L, et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. *Cancer Med*. 2020;9(9):3033–42.
3. Çeken S, Gedik H, Iskender G, Demirelli M, Mert D, Toros GY, et al. Evaluation of Risk Factors for Mortality in Febrile Neutropenia. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(8):886–92.
4. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2082–94.
5. Scheler M, Lehrnbecher T, Groll AH, Volland R, Laws HJ, Ammann RA, et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection* [Internet]. 2020;48(4):607–18. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01462-z>
6. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000 Aug 16;18(16):3038–51.
7. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echaburu JV, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: Validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 10;33(5):465–71.
8. Taplitz Randy A., Kennedy Erin B., Bow Eric J., Crews Jennie, Gleason Charise, Hawley Douglas K., Langston Amelia A., Nastoupil Loretta J., Rajotte

Michelle, Rolston Kenneth V., Strasfeld Lynne, Flowers Christopher R. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(30):3043–54

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

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

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

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

13. 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. Vol. 52, *Clinical Infectious Diseases*. 2011.

14. Paesmans M, Klastersky J, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: Does bacteremia matter? *Support Care Cancer*. 2011 Jul 2;19(7):1001–8.

15. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med*. 2014 Apr 17;3(2):434–44.

16. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):794–810.

17. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmell L. Validation of a Modified early Warning score in medical admission. *Q J Med*. 2001, 94:521-526 .
18. Olsson T, Terent. A, Lind, L, et al. Rapid Emergency Medicine score: a new prognostic toll for in- hospital mortality in nonsurgical emergency department patients. *J Intern Med*. . 2004, 255:579-87.
19. Kyriacos U, Jelsma J, James M, Jordan S. Monitoring Vital Signs: Development of a Modified Early Warning Scoring (Mews) System for General Wards in a Developing Country. *PLoS One*. 2014;9(1):e87073 .
20. Stenhouse C, Coates S, Tivey M, Allsop P, Parker T. ,. Prospective evaluation of a modified Early Warning Score to aid earlier detection of patients developing critical illness on a general surgical ward. *Br J Anaesth* . 1999, 84:663P.
21. Patel A, Hassan S, Ullah A, et al. Early Triaging Using the Modified Early Warning Score and Dedicated Emergency Teams Leads To Improved Clinical Outcomes in Acute Emergencies. . *Clinical Medicine*. 2015, 15(3):3.
22. Singer M., Deutschman CS., Seymour CW., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016, 315(8):801-810.
23. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016, 315:775.
24. Teasdale G., Maas A., Lecky F., Manley G., Stocchetti N., Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol*. 2014 , 13(8):844-54.
25. Jiang J., Yang J., Mei J., Jin Y. and Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018, 26: 56.
26. Royal College of Physicians. National Early Warning Score ( NEWS ) – Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. 2012. 47 p.

27. Silcock DJ, Corfield AR, Gowens PA, Rooney KD. Validation of the National Early Warning Score in the prehospital setting. *Resuscitation* [Internet]. 2015;89(C):31–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.12.029>
28. Hoikka M, Silfvast T, Ala-Kokko TI. Does the prehospital National Early Warning Score predict the short-term mortality of unselected emergency patients? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;
29. Plenderleith IH. Treating the treatment: toxicity of cancer chemotherapy. *Can Fam Physician* 1990;36:1827-30
30. Ma RM, Chen CZ, Zhang W, You J, Huang DP, Guo GL. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia at the first cycle in invasive breast cancer. *Medicine (Baltim)*. 2016;95(13):e3240.
31. Pond GR, Berry WR, Galsky MD, Wood BA, Leopold LH, Sonpavde G. Neutropenia as a potential pharmacodynamic marker for docetaxel-based chemotherapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol*. 2012;30(5\_suppl):51.
32. Gregory AD, Houghton AM. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res* 2011;71:2411-6
33. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, González ML, Vicente V, Ayala de la Peña F. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer*. 2011 Aug 23;105(5):612-7. doi: 10.1038/bjc.2011.284. Epub 2011 Aug 2. PMID: 21811253; PMCID: PMC3188929
34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. v. 2.2017. [Accessed September 28, 2017]. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).44
35. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Performance of the clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE) in different types of infections and tumors. *Clin Transl Oncol*. 2016;19(3):1–10



36. Carmona-Bayonas A, Fonseca PJ, Font C, Martínez-García J, Torrella F, Urrego E, et al. Bacteremia in adult cancer patients with apparently stable febrile neutropenia: data from a cohort of 692 consecutive episodes from a single institution. *J Community Support Oncol*. 2014;12(9):312–20
37. Viscoli C. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer*. 2002;38:82–7
38. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Marco E, Letang E, López-Suñé F. Guía terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Antares; 2017
39. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro E, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol* 21, 75–86 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1983-4>
40. Osmand AP, Friedenson B, Gewurz H, Painter RH, Hofmann T, Shelton E. Characterization of C reactive protein and the complement subcomponent C1t at homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977 Feb 1;74(2):739–43.
41. Le Gall C, Désidéri-Vaillant C, Nicolas X. Significations d'une protéine C-réactive supérieure à 500mg/l: À propos de 91 prélèvements dans un centre hospitalier brestois. *Pathol Biol*. 2011 Dec;59(6):319–20.
42. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med*. 2006 Oct;17(6):430–3.
43. Kushner I, Antonelli MJ. What should we regard as an elevated c-reactive protein level? Vol. 163, *Annals of Internal Medicine*. 2015. p. 326–7.
44. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2003 May 26;163(10):1172–9.
45. Vuong J, Qiu Y, La M, Clarke G, Swinkels DW, Cembrowski G. Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to

waist circumference: Should obese patients have their own “normal values?” *Am J Hematol.* 2014 Jul;89(7):671–7.

46. Antonelli M, Kushner I. It's time to redefine inflammation. *FASEB J.* 2017 May 8;31(5):1787–91.

47. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. Vol. 323, *Clinica Chimica Acta.* 2002. p. 17–29.

48. Maruna P, Nedělníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. Vol. 49, *Physiological Research.* 2000. p. 57–61.

49. Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjälä H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2000 May;36(7):889–94.

50. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: Experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Jul;10(7):628–33.

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

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

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

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

55. Baykara et al. Epidemiology of sepsis in intensive care units in Turkey: a multicenter, point-prevalence study. *Critical Care Medicine*. 2018, 22:93.
56. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical Care Medicine*. 2006, 34:344-353.
57. Chen Q-H, Shao J, Liu W-L, Wang H-L, Liu L, Gu X-H, et al. Predictive accuracy of Sepsis-3 definitions for mortality among adult critically ill patients with suspected infection. *Chinese medical journal*. 2019.
58. Lee SJ, Kim JH, Han SB, Paik JH, Durey A. Prognostic Factors Predicting Poor Outcome in Cancer Patients with Febrile Neutropenia in the Emergency Department: Usefulness of qSOFA. *J Oncol*. 2018;2018:2183179. Published 2018 Oct 11. doi:10.1155/2018/2183179.
59. Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial Etiology of Febrile Neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. Haziran 2010;26(2):49-55.
60. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clinica Chimica Acta* [Internet]. 2005;;351(1-2):17-29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898104004292>
61. Erenler AK, Yapar D, Terzi Ö. Comparison of Procalcitonin and C-reactive Protein in Differential Diagnosis of Sepsis and Severe Sepsis in Emergency Department. *Dicle Tıp Dergisi* [Internet]. 2017 Jun 7;44(2):175-175.
62. 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):e59321.1.
63. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock*. 2009;32(1):35-9.

64. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah C V., et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical Care Medicine*. 2009;37(5):1670–7.
65. Sezgin G, Acipayam C, Ozkan A, Bayram I, Tanyeli A. Meropenem versus piperacillin/tazobactam as empiric therapy for febrile neutropenia in pediatric oncology patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(11): 4549-4553.
66. Parodi RL, Lagrutta M, Tortolo M, Navall E, Rodríguez MS, Sasia GF, et al. A multicenter prospective study of 515 febrile neutropenia episodes in Argentina during a 5-year period. *PLoS One*. 2019 Oct 31;14(10).
67. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2013 Aug 22;21(8):2303–8.
68. Coyne CJ, Le V, Brennan JJ, Castillo EM, Shatsky RA, Ferran K, vd. Application of the MASCC and CISNE Risk-Stratification Scores to Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Patients in the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*. Haziran 2017;69(6):755-64.
69. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, vd. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *JCO*. 16 Ağustos 2000;18(16):3038-51.
70. Ahn S, Rice TW, Yeung SJ, Cooksley T. Comparison of the MASCC and CISNE scores for identifying low-risk neutropenic fever patients: analysis of data from three emergency departments of cancer centers in three continents. *Support Care Cancer*. 2018 May;26(5):1465-70
71. Usman OA, Usman AA, Ward MA. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. *Am J Emerg Med*. 2018 Nov 7. pii: S0735-6757(18)30889-1. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.058.
72. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, Edelson DP. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr 1;195(7):906-911. doi: 10.1164/rccm.201604-0854OC.
73. Robert Goulden, Marie-Claire Hoyle, Jessie Monis, Darran Railton, Victoria Riley, Paul Martin ... Emmanuel Nsutebu (2017). qSOFA, SIRS and NEWS for predicting

155 in-hospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis  
<http://dx.doi.org/10.1136/emmermed-2017-207120>

