

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KANSER HASTALARINDA FEBRİL NÖTROPENİ RİSKİNİN VE  
FEBRİL NÖTROPENİ YÖNETİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Ecz. Elif ARAS ATİK**

**Klinik Eczacılık Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA  
2024**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KANSER HASTALARINDA FEBRİL NÖTROPENİ  
RİSKİNİN VE FEBRİL NÖTROPENİ YÖNETİMİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Ecz. Elif ARAS ATİK**

**Klinik Eczacılık Programı  
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU**

**ANKARA  
2024**

**KANSER HASTALARINDA FEBRİL NÖTROPENİ RİSKİNİN VE FEBRİL  
NÖTROPENİ YÖNETİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Elif ARAS ATİK**

**Danışman: Prof. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU**

Bu tez çalışması 19.12.2024 tarihinde jürimiz tarafından 'Klinik Eczacılık Programı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

- Jüri Başkanı:** Prof. Dr. *S. Kutay DEMİRKAN*  
(Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
*Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*)
- Üye:** Prof. Dr. *Gökhan METAN*  
(Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı)
- Üye:** Prof. Dr. *Şule APİKOĞLU*  
(Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
*Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*)
- Üye:** Doç. Dr. *Serkan AKIN*  
(Hacettepe Üniversitesi/Kanser Enstitüsü  
*Medikal Onkoloji Bilim Dalı*)
- Üye:** Doç. Dr. *Nursel SÜRMEİİOĞLU*  
(Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
*Klinik Eczacılık Anabilim Dalı*)

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

*20 Aralık 2024*

*Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ ÖZKAN*  
**Enstitü Müdürü**

## YAYINLANMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

19 /12/ 2024

Elif ARAS ATİK

i

<sup>i</sup>“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç **imkanı** oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm. Ecz. Elif ARAS ATİK

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve doktora öğrenimim boyunca hem deneyimleri hem vizyonu ile yolumu aydınlatan, sadece akademi değil hayat adına da pek çok şey öğrendiğim saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU' na,

Anabilim dalına adım attığım ilk günden itibaren bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, eğitim sürecime büyük katkısı olan kıymetli hocam Prof. Dr. Kutay DEMİRKAN' a,

Tez çalışmamın tasarlanması ve yürütülmesinde bilgi, tecrübe ve destekleriyle yol gösteren, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gökhan METAN' a,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, vizyonu bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan kıymetli hocam Doç. Dr. Serkan AKIN' a,

Tezimin yürütülmesinde büyük destekleri olan kıymetli hocam Doç. Dr. Gülçin TELLİ DİZMAN' a,

Doktora yolculuğum süresince koşulsuz desteğiyle yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Burcu KELLEÇİ ÇAKIR' a, tez sürecini beraber paylaştığımız aynı zamanda tezimin istatistiksel analizinde çok değerli katkıları olan, bu yolculuğu güzel kılan çok kıymetli kardeşim Uzm. Ecz. Oğuzhan FIRAT' a, bu yolcuğu birlikte tamamladığımız, hep yanımda olan Uzm. Ecz. Fatma Nisa Ballı TURHAN' a,

İş arkadaşından ziyade bir aile olduğumuza inandığım, yüksek lisans ve doktora eğitimime eşlik eden, her biri birbirinden kıymetli tüm çalışma arkadaşlarıma,

Başarımla her daim gururlanan, bana ilerleme cesareti veren, bir hayatı paylaşmanın yanı sıra tez yazım sürecini de birlikte paylaştığımız, sevgili eşim Dr. Abdurrahim ATİK' e,

Koşulsuz sevgi ve güvenli aile ortamıyla, ayakları üzerinde duran genç bir kadın olmama olanak sağlayan, başarılarımda en büyük pay sahibi olan sevgili aileme,

Varlığıyla her yeni günde daha iyi bir versiyonumla tanışmama vesile olan, başardığım ve başaracağım her güzel şeyin yegâne sahibi biricik kızım Tomris Bilge'ye

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Aras Atik, E., Kanser Hastalarında Febril Nötropeni Riskinin ve Febril Nötropeni Yönetiminin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Eczacılık Programı Doktora Tezi, Ankara, 2024.**

Febril nötropeni (FN), kanser hastalarının yaklaşık %19'unda görülen, kemoterapinin en önemli doz sınırlayıcı yan etkisidir. Bu çalışma ile kanser hastalarının FN gelişimi açısından risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve klinik eczacının multidisipliner ekibe aktif katılımı ile FN profilaksi ve tedavi süreçlerinin uluslararası kılavuza uygunluğunun değerlendirilmesi, ilaç ilişkili sorunların (İLİS) tespit edilerek önlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesinde, retrospektif (Ocak 2020- Aralık 2020) ve prospektif dönemi (Şubat 2021 – Şubat 2022) olan kesitsel bir çalışma olarak yürütülmüştür. Retrospektif dönem için 991, prospektif dönem için 521 hasta değerlendirilmiştir. Riskli olarak kabul edilen hastaların prospektif dönemde 131 (%94,9)'inin, retrospektif dönemde 187 (%89,5)'sinin primer profilaksi amacıyla granulosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullandığı görülmüştür ( $p=0,072$ ). Riskli kategoride olmamasına rağmen retrospektif dönemde 22 (%15,5) ve prospektif dönemde ise 3 hastada (%0,3) G-CSF kullanımı saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Antibakteriyel profilaksi uygunluğu her iki dönem için değerlendirildiğinde; tedavinin uygun zamanda başlanması ( $p=0,04$ ) ve uygun sürede kullanılması ( $p<0,001$ ) açısından prospektif dönemde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Antibakteriyel profilaksinin kılavuza uygunluğunu değerlendiren 4 kritere genel uyum; retrospektif dönemde %72,72 iken, prospektif dönemde %90,90 olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Antifungal profilaksi için belirlenen 4 kritere genel uyum; retrospektif dönemde %71 iken, prospektif dönemde %93,5 olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Prospektif dönemde çalışmaya dahil edilen 323 hastada takip süresi boyunca 346 İLİS tespit edilmiştir (1,07 İLİS/hasta). Multidisipliner bir ekip tarafından, hastanın her kemoterapi siklusunda FN riski açısından değerlendirilmesi, hem optimum profilaktik antimikrobiyal kullanımına hem de FN epizodunda optimum antimikrobiyal yönetimine katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Febril nötropeni, kanser, antimikrobiyal, profilaksi, klinik eczacı



## ABSTRACT

**Aras Atik, E., Evaluation of Febrile Neutropenia Risk and Febrile Neutropenia Management in Cancer Patients, Hacettepe University Graduate School Health Sciences, Clinical Pharmacy Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2024.** Febrile neutropenia (FN) is the most important dose-limiting side effect of chemotherapy, occurring in approximately 19% of cancer patients. This study aimed to evaluate the risk factors for development of FN among cancer patients, to assess the compliance of FN prophylaxis and treatment processes with international clinical guidelines, and to identify and prevent drug-related problems (DRPs) through the active involvement of a clinical pharmacist in a multidisciplinary team. The study was conducted as a cross-sectional investigation with retrospective (January 2020–December 2020) and prospective (February 2021–February 2022) periods at the Hacettepe University Oncology Hospital. A total of 991 patients in the retrospective period, and 521 patients in the prospective period were evaluated. It was observed that 131 (94.9%) patients in the prospective period and 187 (89.5%) patients in the retrospective period used granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for primary prophylaxis ( $p=0.072$ ). Notably, G-CSF was used in 22 (15.5%) patients without risk in the retrospective period, while only 3 (0.3%) patients without risk received G-CSF in the prospective period ( $p<0.001$ ). Regarding antibacterial prophylaxis, the prospective period demonstrated a significant improvement in the initiation of treatment at the appropriate time ( $p=0.04$ ) and the use of prophylaxis for the recommended duration ( $p<0.001$ ). Overall compliance with the 4 criteria assessing antibacterial prophylaxis increased from 72.72% in the retrospective period to 90.90% in the prospective period ( $p<0.001$ ). Similarly, compliance with the 4 criteria for antifungal prophylaxis increased from 71% in the retrospective period to 93.5% in the prospective period ( $p<0.001$ ). During the prospective period, 346 drug-related problems (DRPs) were identified among 323 patients, (1.07 DRPs per patient). The detailed evaluation of patients during each chemotherapy cycle by a multidisciplinary team, including the determination of FN risk, can significantly enhance the appropriate use of prophylactic antimicrobials in high-risk patients and optimize antimicrobial management during FN episodes.

**Keywords:** Febrile neutropenia, cancer, antimicrobials, prophylaxis, clinical pharmacist

## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| ONAY SAYFASI   | iii  |
| YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI                         | iv   |
| ETİK BEYAN SAYFASI   | v    |
| TEŞEKKÜR   | vi   |
| ÖZET   | vii  |
| ABSTRACT   | viii |
| İÇİNDEKİLER  | ix   |
| SİMGELER ve KISALTMALAR  | xi   |
| ŞEKİLLER   | xv   |
| TABLolar   | xvi  |
| <b>1. GİRİŞ</b>  | 1    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>   | 3    |
| 2.1. Kanser  | 3    |
| 2.2. Kanser Tedavisi ve Yan etkiler                                | 4    |
| 2.2.1. Kemoterapi ile İlişkili Miyelosupresyon                     | 6    |
| 2.3. Febril Nötropeni  | 8    |
| 2.3.1. Febril Nötropeni Riskinin Değerlendirilmesi                 | 15   |
| 2.3.2. Febril Nötropenin Yönetimi                                  | 17   |
| 2.3.3. Febril Nötropenin Yönetiminde Klinik Eczacılık Uygulamaları | 20   |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>  | 24   |
| <b>4. BULGULAR</b>   | 30   |
| 4.1. Demografik Bulgular   | 30   |
| 4.2. Febril Nötropeni Riskinin Değerlendirilmesi                   | 33   |
| 4.3. Febril Nötropeni Profilaksisinin Değerlendirilmesi            | 39   |
| 4.4. Febril Nötropeni Tedavilerinin Değerlendirilmesi              | 41   |
| 4.5. İlaç İlişkili Sorunların Değerlendirilmesi                    | 48   |
| <b>5. TARTIŞMA</b>   | 52   |
| <b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>  | 66   |

|  |    |
|--|----|
| <b>7. KAYNAKLAR</b>  | 68 |
| <b>8. EKLER</b>  | 75 |
| <b>EK-1:</b> Tez Çalışması ile İlgili Etik Kurul Onayı             | 75 |
| <b>EK-2:</b> Olgu Rapor Formu                                      | 77 |
| <b>EK-3:</b> Febril Nötropeni Riskine Göre Kemoterapi Protokolleri | 81 |
| <b>EK-4:</b> Kılavuz Uygunluk Kriterleri                           | 83 |
| <b>EK-5:</b> Tez Çalışması Orijinallik Raporu                      | 86 |
| <b>EK-6:</b> Dijital Makbuz  | 92 |
| <b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>   | 93 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>5-FU</b>         | 5-Fluorourasil  |
| <b>°C</b>           | Santigrat   |
| <b>ABVD</b>         | Doksozobusin-Bleomisin-Vinblastin-Dakarbazin,   |
| <b>AC</b>           | Doksozobusin-Siklofosfamid  |
| <b>ANC</b>          | Mutlak Nötrofil Sayısı<br>( <i>Absolute Neutrophil Count</i> )                                    |
| <b>ACCP</b>         | Amerika Klinik Eczacılar Birliği<br>( <i>American College of Clinical Pharmacy</i> )              |
| <b>ADE</b>          | Anjiotensin Dönüştürücü Enzim   |
| <b>ALL</b>          | Akut Lenfoblastik Lösemi  |
| <b>ASCO</b>         | Amerika Klinik Onkoloji Derneği<br>( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )               |
| <b>BEP</b>          | Bleomisin-Etoposid-Sisplatin  |
| <b>CAF</b>          | Siklofosfamid-Doksozobusin-5-Fluorourasil   |
| <b>CAR-T</b>        | Kimerik Antijen Reseptörü T Hücre<br>( <i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell</i> )                  |
| <b>CAPOX</b>        | Kapesitabin-Oksaliplatin  |
| <b>CAV</b>          | Siklofosfamid-Doksozobusin-Vinkristin   |
| <b>CHOEP</b>        | Siklofosfamid-Doksozobusin-Vinkristin-Etoposid-<br>Prednisolon                                    |
| <b>CISNE</b>        | Stabil Febril Nötropeni Klinik İndeksi<br>( <i>Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia</i> ) |
| <b>CMF</b>          | Siklofosfamid-Metotreksat-Fluorourasil  |
| <b>CrCl</b>         | Kreatinin Klerensi  |
| <b>CYBORD</b>       | Deksametazon-Siklofosfamid-Bortezomib   |
| <b>DARA-CAR-DEX</b> | Daratumumab-Carfilzomib-Deksametazon  |
| <b>DCF</b>          | Dosetaksel-Sisplatin-Fluorourasil   |
| <b>DCX</b>          | Doksozobusin-Siklofosfamid-Kapesitabin  |
| <b>dk</b>           | Dakika  |

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>dL</b>         | Desilitre  |
| <b>DNA</b>        | Deoksiribonükleik Asit   |
| <b>EC</b>         | Epirubusin-Siklofosfamid   |
| <b>ECOG</b>       | Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu<br>( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )  |
| <b>EOX</b>        | Epirubusin-Oksaliplatin-Kapesitabin  |
| <b>EORTC</b>      | Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavi Organizasyonu<br>( <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> ) |
| <b>ESCP</b>       | Avrupa Klinik Eczacılık Derneği<br>( <i>European Society of Clinical Pharmacy</i> )  |
| <b>ESMO</b>       | Avrupa Tıbbi Onkoloji Topluluğu<br>( <i>European Society For Medical Oncology</i> )  |
| <b>ESBL</b>       | Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz<br>( <i>Extended Spectrum Beta-Lactamase</i> )  |
| <b>FCR</b>        | Fludarabin-Siklofosfamid-Ritüksimab  |
| <b>FDA</b>        | Amerika Gıda ve İlaç Dairesi<br>( <i>Food and Drug Administration</i> )  |
| <b>FEC</b>        | Fluorourasil-Epirubusin-Siklofosfamid  |
| <b>FLOT</b>       | Fluorourasil-Lökoverin-Oksaliplatin-Dosetaksel   |
| <b>FN</b>         | Febril Nötropeni   |
| <b>FOLFIRI</b>    | Fluorourasil- Lökoverin-İrinotekan   |
| <b>FOLFIRINOX</b> | Fluorourasil-Oksaliplatin-Folinik asit-İrinotekan  |
| <b>FOLFOX</b>     | Fluorourasil-Oksaliplatin-Folinik asit   |
| <b>FUFA</b>       | Fluorourasil-Lökoverin   |
| <b>G-CSF</b>      | Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör<br>( <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i> )                                   |
| <b>GAMEC</b>      | Yüksek doz Methotreksat- Aktinomisin-D ve Etoposid   |
| <b>GEMOX</b>      | Gemsitabin-Oksaliplatin  |
| <b>GVHD</b>       | Greft-Konakçı Hastalığı<br>( <i>Graft Versus Host Disease</i> )  |

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>Hyper CVAD</b>    | Siklofosfamid-Deksametazon-Mesna-Doksorubisin-Vinkristin   |
| <b>HSV</b>           | <i>Herpes Simplex</i> Virüsü   |
| <b>IDSA</b>          | Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği<br>( <i>Infectious Diseases Society of America</i> )                          |
| <b>IMA</b>           | İfosfamid-Mesna  |
| <b>i.v</b>           | İntravenöz   |
| <b>KLL</b>           | Kronik Lenfositik Lösemi   |
| <b>KİT</b>           | Kemik İliği Transplantasyonu   |
| <b>KOAH</b>          | Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  |
| <b>m<sup>2</sup></b> | Metrekare  |
| <b>µl</b>            | Mikrolitre   |
| <b>mcg</b>           | Mikrogram  |
| <b>mg</b>            | Miligram   |
| <b>mL</b>            | Mililitre  |
| <b>mmHg</b>          | Milimetre civa   |
| <b>MASCC</b>         | Kanserde Çokuluslu Destekleyici Bakım Birliği<br>( <i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> ) |
| <b>MDS</b>           | Miyelodisplastik Sendrom   |
| <b>MRSA</b>          | Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i><br>( <i>Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus</i> )         |
| <b>NCCN</b>          | Uluslararası Kapsamlı Kanser Ağı<br>( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )                               |
| <b>NCI</b>           | Ulusal Kanser Enstitüsü<br>( <i>National Cancer Institute</i> )  |
| <b>PCP</b>           | <i>Pneumocystis Pneumonia</i>  |
| <b>PCNE</b>          | Avrupa Farmasötik Bakım Ağı<br>( <i>Pharmaceutical Care Network Europe</i> )                                       |
| <b>PI3K</b>          | Fosfoinositid 3-Kinaz  |
| <b>R-CHOP</b>        | Ritüksimab-Siklofosfamid-Doksorubisin-Vinkristin-Prednizon   |
| <b>R-CVP</b>         | Ritüksimab-Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon  |

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>R-GEMOX</b>  | Ritüksimab-Gemsitabin-Oksaliplatin                  |
| <b>R-ICE</b>    | Ritüksimab-İfosfamid-Karboplatin-Etoposid           |
| <b>RT</b>       | Radyoterapi   |
| <b>s.c</b>      | Subkütan  |
| <b>TİP</b>      | Paklitaksel-Sisplatin-İfosfamid                     |
| <b>VACA</b>     | Vinkristin-Aktinomisin-D-Siklofosfamid-Doksorubusin |
| <b>VRd-Lite</b> | Deksametazon-Lenalidomid-Bortezomib                 |
| <b>VRE</b>      | Vankomisine Dirençli Enterekok                      |

## ŞEKİLLER

| Şekil  | Sayfa |
|--|-------|
| 2.1. NCCN 2020 kanserle ilişkili enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi kılavuzunun ilk değerlendirme önerileri | 19    |
| 3.1. Çalışmanın akışı  | 27    |



## TABLOLAR

| <b>Tablo</b>  | <b>Sayfa</b> |
|---|--------------|
| 2.1. NCCN 2020 kanser ilişkili enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi kılavuzunun antimikrobiyal profilaksi önerileri                  | 12           |
| 2.2. NCCN 2020 kanser ilişkili enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi kılavuzunun yüksek riskli hastalar için PCP profilaksi önerileri | 13           |
| 2.3. NCCN 2020 kanser ilişkili enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi kılavuzunun antifungal profilaksi önerileri                      | 14           |
| 2.4. MASCC febril nötropeni komplikasyonları risk skorlaması  | 16           |
| 2.5. CISNE risk skorlaması  | 17           |
| 4.1. Hastalara ait demografik ve tıbbi bilgiler   | 31           |
| 4.2. Hastaların kanser tanıları   | 32           |
| 4.3. Kemoterapi protokollerinin febril nötropeni gelişim riskine göre dağılımı  | 34           |
| 4.4. Febril nötropeni riski %10-20 olan protokolleri kullanan hastalarda risk faktörleri  | 38           |
| 4.5. Hastaların her kürde değerlendirilen febril nötropeni riski  | 39           |
| 4.6. Hastaların antibakteriyel profilaksinin kılavuza uygunluğunun değerlendirilmesi  | 40           |
| 4.7. Hastaların antifungal profilaksinin kılavuza uygunluğunun değerlendirilmesi  | 41           |
| 4.8. MASCC skoruna göre hastalarda var olan risk faktörleri   | 43           |
| 4.9. CISNE skoru değerlendirme kriterleri   | 44           |
| 4.10. Febril nötropeni epizodu gözlenen hastalarda enfeksiyonu belirlemeye yönelik yapılması istenen tetkikler                        | 45           |
| 4.11. Gram pozitif ve Gram negatif enfeksiyonlar için risk faktörleri   | 46           |
| 4.12. Febril nötropeni varlığında uygulanan antibakteriyel tedavilerin kılavuza uygunluğu   | 47           |
| 4.13. Febril nötropeni varlığında uygulanan antifungal tedavilerinin kılavuza uygunluğu.  | 48           |
| 4.14. Prospektif dönemde hastalarda tespit edilen ilaç ilişkili sorunlar  | 49           |
| 4.15. Tespit edilen ilaç ilişkili sorunlar için yapılan öneriler  | 50           |
| 4.16. İlaç ilişkili sorunlara yönelik önerilerin kabul durumu ve sonuçları  | 50           |

## 1.GİRİŞ

Kanser, hücrenin genetik materyalinin genetik veya çevresel faktörlerin etkisiyle mutasyona uğraması sonucu vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Kanser, dünyada önde gelen mortalite nedenlerinden biridir ve 2022'de yaklaşık 20 milyon yeni vaka ve 9,7 milyon kanserle ilişkili ölüm meydana gelmiş olmakla birlikte, 2045 yılında kadar kanser vakası sayısının 32,6 milyona ve kanserle ilişkili ölüm sayısının 16,9 milyona çıkması beklenmektedir (2).

Kanserde tedavi, kontrolsüz ve farklılaşmış olan hücre büyümesini engelleyen ilaç tedavileri ile birlikte (kemoterapötikler / antineoplastikler), hedefe yönelik tedavileri ve immünoterapötikleri, radyoterapi ve cerrahi uygulamalarını da içermektedir. Ancak uygulanan ilaç tedavilerinin kanser hücrelerinin yanı sıra diğer normal (sağlıklı) hücrelere olan etkisi sebebiyle birçok yan etki görülmektedir. Farklı sistemler üzerinde birçok farklı yan etki görülmesine rağmen hematopoetik sistem üzerinde görülen miyelosupresyon, bu yan etkiler arasında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir.

Miyelosupresyona neden olan kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen hastalarda, tedaviden sonra anlık veya kümülatif olarak sitopeniler (anemi, trombositopeni, lökopeni) meydana gelebilmektedir. Bu sitopeniler arasında yer alan nötropeniye ateşin eşlik etmesiyle gelişen febril nötropeni (FN), kanser hastalarında ortaya çıkan sorunların en önemlisidir ve febril nötropenin meydana gelmesiyle birlikte hastaların daha yoğun bir tedaviye [granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımı, antibiyotik kullanımı, hastaneye yatış vb] ihtiyacı artmaktadır (3). Son yıllarda giderek artan, yüksek doz ve sık aralıklarla kemoterapi uygulanması yaklaşımları ve bu tedavi protokollerine immünolojik ve/veya hedefe yönelik ilaç gruplarının dahil edilmesiyle FN gelişim riski artmaktadır.

Febril nötropeni geliştiği zaman, hastaların tedavi planlarında bazı aksamalar meydana gelebilir. Nötrofil sayıları normal aralığa gelene kadar tedavilerin ertelenmesi veya kemoterapi dozlarının azaltılması, sıklıkla uygulanan yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Kemoterapi sürecinde yapılan bu tip değişiklikler uzun vadede küratif sonuçları olumsuz şekilde etkileyebilmektedir.

Granülosit koloni stimüle edici faktör kullanımı ile febril nötropenin şiddeti ve süresi azaltılabilmektedir. Amerika’da bulunan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) 2020 kılavuzunda, febril nötropeni gelişim riski  $>20\%$  (yüksek riskli) olan kemoterapi protokollerinde primer profilaksi olarak G-CSF kullanımı mutlaka önerilmekte iken, riskin  $10-20\%$  olduğu kemoterapi protokollerinde hastalar bireysel risk faktörleri (önceki kemoterapi veya radyoterapi, dirençli nötropeni, tümörün kemik iliğine dağılımı, geçirilmiş cerrahi ve/veya açık yara, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk (bilirubin  $>2,0$  mg/dL), böbrek fonksiyonlarında bozukluk (Kreatinin Klerensi (CrCl) $<50$  mL/dk), tam doz kemoterapi alan  $>65$  yaş hasta) varlığına göre değerlendirilerek G-CSF tedavisine başlanması önerilmektedir (4).

Febril nötropenide nötrofil sayılarının kalitatif ve kantitatif olarak azalması hastalarda bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar açısından risk oluşturmaktadır. Nötropenik ateş durumunda, bu hastaların  $40-50\%$ ’inde enfeksiyon varlığı tanımlanır ve bu enfeksiyonun  $10-30\%$ ’u bakteriyeldir (5). Bu nedenle, FN ile başvuran hastalarda hızlı bir şekilde ampirik antibiyotik tedavisi gerekmektedir.

Kanser hastalarında FN yönetiminde, yatan hastalarda multidisipliner ekibin yürüttüğü ‘stewardship (yönetim)’ çalışmalarında, hastanede kalış süresinde uzama veya mortalite gibi istenmeyen sonuçlara neden olmadan antibiyotik kullanımının azaltıldığı gösterilmektedir (6). Türkiye’de Madran ve arkadaşlarının (7) çalışmasında, febril nötropeni hastalarında multidisipliner antimikrobiyal yönetim programının uygulanması ile; mortalite oranının  $30\%$ ’dan  $11\%$ ’e düştüğü gösterilmiştir.

Bu çalışma ile; klinik eczacının multidisipliner bakım ekibi içerisinde aktif rol almasıyla, yeni tanı alan kanser hastalarının febril nötropeni gelişimi açısından risk faktörlerinin, febril nötropeni için aldıkları antimikrobiyal ve antifungal profilaksi ve tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi ve ilaç ilişkili sorunların tespit edilerek önlenmesi amaçlanmaktadır.

## 1. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanser

Kanser, hücrenin genetik materyalinin genetik veya çevresel faktörlerin etkisiyle mutasyona uğraması sonucu vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Mutasyona uğrayan bu hücreler kan veya lenf yoluyla vücudun diğer bölgelerine dağılarak hastalığın yayılımını hızlandırabilmektedir.

Mitoz bölünme sırasında, normal hücreler büyüme faktörlerine bağlı olarak büyür ve temas engelleme yeteneği sergiler; yani belirli bir eşiğe ulaştıktan sonra hücre bölünmeyi durdurur. Ancak; kanserli hücrelerde normal hücrelerde bulunan temas inhibisyon özelliği bulunmadığı için, kanserli hücreler bu tür büyüme faktörlerinden veya sinyallerden bağımsız olarak büyür ve düzensiz bir şekilde çoğalarak tümörlere yol açmaktadır.

Normal hücreler apoptoz yoluyla ölürken yerlerini deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonunun sınırlı etkinliğine sahip yeni hücreler alır. Bu esnada kanser hücreleri kontrolsüz hücre çoğalmasına izin veren telomerin yıpranmış uçlarını değiştirmeye devam eden yüksek telomeraz enzimi aktivitesi gösterir.

Vücut hücreleri, kontrolsüz büyüme eğilimine girdiklerinde ve normal hücre sinyal döngüsüne yanıt vermediklerinde hiperplazi olarak bilinen büyük bir hücre karmaşası geliştirmektedir. Bir sonraki adım, anormalliklerin eşlik ettiği hücre büyümesi olan displazi; ve sonrasında bu atipik hücrelerin dokunun sınırlı bir alanına yayıldığı, anaplazidir. Bu aşamaya kadar tümör noninvazivdir ve iyi huylu olarak kabul edilmektedir. Kontrolsüz bu davranış devam ederse, hücreler metastaz olarak adlandırılan ve diğer organlara yayılarak kanser ölümlerinin çoğuna neden olan bir duruma neden olmaktadır.

Kanser, dünya genelinde her 6 ölümden 1'ine neden olan önemli bir küresel sağlık sorundur. Dünyada 2020 yılında yaklaşık 19,3 milyon yeni kanser vakası ve yaklaşık 10 milyon kanser nedeniyle ölüm gerçekleşirken, 2022 yılında yaklaşık 20 milyon yeni vaka ve 9,7 milyon kanserle ilişkili ölüm meydana gelmiştir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın verilerine göre 2050 yılında ise, yeni kanser vakası

sayısının yılda 29,9 milyona ve kanserle ilişkili ölüm sayısının 15,3 milyona çıkması beklenmektedir (8).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı, ülkemizin de içinde yer aldığı 184 ülkenin verilerinin değerlendirildiği GLOBOCAN çalışmasında; Türkiye'de mortaliteye en sık neden olan ilk 3 kanser erkeklerde; akciğer, prostat ve mide kanseri iken, bu sıralama kadınlarda; meme, mide, kolorektal kanser olarak belirtilmiştir (16). Türkiye nüfusu 2020 yılında 84.339.067 iken, yeni kanser vaka sayısı yılda 233.834 kişi ve kansere bağlı yaşam kaybı sayısı 126.335 olarak bildirilmiştir. 2020 yılında ülkemizde en sık görülen (tüm kanserlerin %50'den fazlası) ilk 5 kanser türü; akciğer, meme, kolorektal (kalın bağırsak), prostat ve tiroid kanseridir.

## 2.2. Kanser Tedavisi ve Yan Etkiler

Kanserin türü, yeri ve şiddeti gibi faktörler tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde rol oynamaktadır. Kanser tedavisinde sıklıkla kullanılan geleneksel tedavi yöntemleri arasında cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yer alırken, modern yöntemler arasında hormon tedavisi, anti-anjiyojenik, kök hücre tedavileri, immünoterapi ve dendritik hücre tabanlı immünoterapiler yer almaktadır. Bu tedavi yöntemleri tek başına veya kombine halde kullanılmaktadır.

Tümör biyolojisindeki gelişmeler, birçok yolağın keşfedilmesine ve bu yolağın hedeflenerek yeni tedavi stratejilerinin oluşturulmasına olanak sağlamıştır. Bu yeni hedefe yönelik tedaviler ile kombine tedavi yaklaşımları, kanser tedavisinin etkisini önemli ölçüde artırmaktadır.

Tüm gelişmelere rağmen geleneksel kemoterapi hala, tek başına veya radyoterapi ile birlikte, kanser tedavisinde en etkili ve en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Kemoterapi morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır ancak neredeyse tüm kemoterapötik ajanlar sağlıklı hücrelere de zarar vermektedir.

Kemoterapi yaygın olarak 2 amaçla kullanılmaktadır;

**1. Tedavi edici:** Küratif kemoterapinin amacı, yaşam beklentisini iyileştirmek ve tam remisyona elde etmek için kanser hücrelerini yok etmektir. Genellikle uzak metastaz olmaksızın kanserin erken evresinde iki şekilde kullanılır;

(i) *Neo-adjuvan*: Daha iyi etkinlik elde etmek amacıyla kötü huylu hücrelerin boyutunu ve yaygınlığını azaltmak için ameliyat gibi kesin tedaviden önce verilen kemoterapi şeklidir.

(ii) *Adjuvan*: Hastaliksız sağ kalımı en üst düzeye çıkarmak amacıyla kalan mikroskobik kanser hücrelerini yok etmek için cerrahi gibi birincil tedaviyi takiben verilen kemoterapi şeklidir.

**2. Palyatif:** Palyatif kemoterapinin amacı, kanserle ilgili sıkıntı verici semptomları azaltmaktır. Genellikle başka küratif tedavi seçeneklerinin bulunmadığı metastatik kanser hastalarında kullanılmaktadır.

Her tedavi seçeneğinin kendine ait yan etkileri bulunmaktadır. Temel amaç, sağlıklı hücreler için tehdit oluşturmadan tüm kanserli hücrelerin öldürülmesidir. Kemoterapi, sadece vücuttaki kanserli hücreleri değil, aynı zamanda hızlı çoğalan normal hücrelere de olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Özellikle kemik iliği, gonadlar (üreme hücreleri), gastrointestinal sistem ve cilt hücreleri (özellikle kıl folikül hücreleri) bu tedaviden daha fazla etkilenmektedir. Bu durum, hastalarda dermatolojik, kemik iliği ve gastrointestinal sistemde farklı yan etkilere yol açabilmektedir.

Yan etkilerin sıklığı ve şiddeti, hasta (yaşı ve mevcut sağlık sorunları gibi) ve tedavi ile ilişkili (tedavi türü, kürlerin sıklığı gibi) bir çok değişken sebebiyle farklılık göstermektedir.

Kemoterapi ile ilişkili gözlenen dermatolojik yan etkiler arasında; ciltte kaşıntı, kızarıklık, kuruluk ve tırnak değişiklikleri ve alopesi görülmektedir. Bu yan etkiler, özellikle baş-boyun kanseri ve meme kanseri tedavisinde radyoterapi uygulanan hastalarda daha sık gözlenmektedir. Ayrıca, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun dermatolojik yan etkileri şiddetlendirebileceği bilinmektedir. Geleneksel kemoterapi ilaçlarından dosetaksel, paklitaksel, doksorubisin, 5-florourasil tırnak değişikliklerine ve alopesiye sıklıkla neden olurken; sorafenib ve sunitinib gibi yeni ajanlar ise, kızarıklık, saç ve ciltte depigmentasyon ile el-ayak reaksiyonları gibi çeşitli dermatolojik yan etkilere yol açmaktadır.

Kemoterapi ilişkili gözlenen gastrointestinal sistem yan etkileri arasında; tat kaybı, iştahsızlık, bulantı-kusma, diyare, konstipasyon ve mukozit yer almaktadır. Gözlenen bu yan etkilerin sıklığı ve şiddeti (grade); hastalık, kemoterapi, radyoterapi

ve eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar (örneğin, ağrı tedavisinde kullanılanlar) gibi birçok nedenle ilişkili olabilir.

Kemoterapi kaynaklı bulantı ve kusma kanser hastalarında önemli bir sorundur; hastaların yaklaşık %45–65'inin bulantı ve %15–25'inin kusma yaşadığı tahmin edilmektedir (9). Bulantı ve kusma, hastalarda ciddi elektrolit bozukluklarına, yetersiz beslenmeye ve ilerleyen durumlarda metabolik bozukluklara neden olarak hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir.

Diyare, birçok kemoterapi protokolünün yaygın bir yan etkisi olup, tedavide kullanılan ilaca göre görülme sıklığı %50-80 arasında değişmektedir. Gastrointestinal sistem üzerinde yer alan tümörler ve nöroendokrin tümörler de sıklıkla diyareye neden olabilmektedir. Dirençli olgularda, uygun sıvı desteğinin sağlanamaması nedeniyle gelişebilecek olan elektrolit dengesizlikleri hastalarda daha ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır.

Yaşlı hastalarda sık görülen bir gastrointestinal yan etki olan kabızlık ise, destekleyici tedavi kapsamında kullanılan opioid tedavisi ile ilişkili olarak, kanser hastalarının %50-87'sinde ortaya çıkmaktadır. Konstipasyon hastalarda şişkinlik, karın ağrısı, bulantı-kusma, anksiyete, hemoroid gibi sorunlara sebep olabilmektedir. Gastrointestinal sistem üzerinde görülen bu yan etkiler hastalarda beslenme bozukluklarının gelişmesine ve buna bağlı olarak da genel durumun bozulmasına neden olabilen oldukça ciddi sorunlardır.

### **2.2.1.Kemoterapi ile İlişkili Miyelosupresyon**

Miyelosupresyon, kemik iliğindeki hematopoetik kök ve progenitör hücrelere verilen hasardan kaynaklanan, kemoterapinin sık görülen bir komplikasyonudur ve genellikle nötropeni, anemi ve/veya trombositopeni olarak ortaya çıkmaktadır (10).

Hematolojik toksisiteler kemoterapide oldukça yaygın olmasına rağmen, hastada bu toksisitelerin şiddetini tahmin etmek oldukça zordur. Kemoterapi kaynaklı miyelotoksisite, kanser tedavisi sırasında morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir (11).

Beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücreleri ve trombositlere verilen hasarın şiddeti, kullanılan kemoterapi rejimine ve hastanın klinik özelliklerine bağlı olarak değişmektedir (10).

Anemi, hemoglobin (veya hematokrit) seviyesinin azalması olarak tanımlanmaktadır. Kırmızı kan hücresi üretiminde azalmaya neden olan kemoterapi, hastada yorgunluk ve günlük yaşam aktivitelerinde azalma olarak kendini gösterir. Anemi, böbrek tarafından eritropoietin üretiminin azalmasına neden olan sitotoksik ajanların dolaylı bir etkisi olarak da gözlenebilir. Platin bazlı tedaviler ve taksanlar, doz sınırlayıcı toksisite olarak, yaygın bir şekilde anemiye neden olmaktadır (12). Kan hücresi transfüzyonları veya eritropoietin uyarıcı ajanlar aneminin tedavisinde kullanılmaktadır.

Trombositopeni, kanın pıhtılaşmasına yardımcı olan ve kemik iliğinde üretilen trombositlerin sayısının  $150.000 \mu\text{L}^{-1}$  altında olması olarak tanımlanmaktadır. Kemoterapi ilişkili trombositopeni, hastalık türü, kemik iliği yayılımı ve hastaya özgü faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Genellikle platin, antrasiklin, gemitabin ve taksan bazlı kemoterapi rejimlerinde sıkça gözlenir (11). Trombositopeninin tedavisinde sıklıkla trombosit infüzyonu kullanılmaktadır.

Nötropeni, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre mutlak nötrofil sayısının  $2.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olmasıdır. Nötropenin birçok tanımı bulunmasına rağmen sıklıkla; mutlak nötrofil sayısının (ANC)  $<500 \mu\text{L}^{-1}$  olması veya 48 saat içerisinde  $<500 \mu\text{L}^{-1}$  olacak olmasının beklenmesi olarak tanımlanmaktadır.

Nötropeniye neden olan mekanizmalar çeşitlidir ve tam olarak anlaşılmamıştır. Nötropenin 4 tipi bulunmaktadır; idiyopatik, otoimmün, konjenital ve siklik nötropeni. İdiyopatik nötropeni; nedeni tam olarak anlaşılamamış olan ve herhangi bir zaman diliminde ortaya çıkmış olan nötropenileri tanımlamaktadır. Otoimmün nötropeniler ise, vücudun kendi savunma sistemini hedef alarak nötrofillerle savaşan antikolar üretmesiyle meydana gelmektedir; Crohn hastalığı, romatoid artrit, Sjögren sendromu, kronik otoimmün nötropeniyle ilişkili olabilir. Konjenital nötropeni, doğumla birlikte meydana gelen ve çoğunlukla genetik faktörlerle ilişkili olan nötropeni durumudur; bebeklerin çok sık enfeksiyon geçirmesiyle karakterizedir. Siklik nötropeni, enfeksiyonla ilişkili periyodik (ortalama 21 gün; 12-35 gün arası değişebilmekte) nötropeni atakları ve bunu izleyen periferik nötrofil sayısının iyileşmesiyle karakterizedir. Çoğunlukla çocuklukta ortaya çıkmakla birlikte yetişkinlikte edinilmiş siklik nötropeni formları da mevcuttur. Prognozu iyi olup, iyi



huylu bir seyir gösterir; ancak hastaların %10'unda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar gözlenebilir.

Kemoterapötik ajanların çoğu, alkileyici ajanlar, piramidin analogları, antrasiklinler, antrakinonlar, nitrozoüreler, metotreksat, hidroksiüre ve mitomisin C gibi, doza bağlı bir şekilde miyelosupresyona neden olur. Kemoterapinin yanı sıra, orta veya yüksek dozda iyonize radyasyon da hematopoietik fonksiyonu baskılamaktadır (13).

### 2.3.Febril Nötropeni

Nötropeni; hastalık, kemoterapi, radyoterapi ve diğer eşlik eden komorbiditelerin, kemik iliği üzerinde meydana getirdiği hasarın bir sonucudur. Epitel hücreleri tarafından endojen sitokinlerin salınması da, nötropeni sırasında ateş gözlenmesine neden olur (14). Nötropenin süresi kanser türü ile değişkenlik gösterir; solid kanserleri hastalarda genellikle 7 günden daha az süreli nötropeni (hastaların sadece %5-30'unda febril nötropeni) gözlenirken, hematolojik kanserli hastalarda nötropeni süresi 14 güne kadar uzayabilmektedir (lösemi hastalarının >%80'inde febril nötropeni) (5).

Febril nötropeni, Avrupa Kanser Araştırmaları ve Tedavi Birliği (*European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC*)'nin tanıma göre; ateş veya sepsis belirtileriyle birlikte ANC <500  $\mu\text{L}^{-1}$  olması veya ANC' nin 500–1000  $\mu\text{L}^{-1}$  arasında olup, takip eden 24–48 saat içinde ANC <500  $\mu\text{L}^{-1}$  olmasının beklenmesi şeklinde tanımlanmaktadır (15). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (*European Society For Medical Oncology, ESMO*)'nin tanımına göre febril nötropeni; en az 1 saat süren aksiller ateşin >38,5°C olması veya 2 saat boyunca ardı ardına yapılan iki ölçümün >38,0°C olması ve ANC <500  $\mu\text{L}^{-1}$  olması veya ANC <500  $\mu\text{L}^{-1}$  altına düşmesinin beklenmesi olarak tanımlanır (16).

Febril nötropeni, kemoterapi alan hastalarda tedaviden sonra ortaya çıkan ve hastaların %7,9-11,7'sinde gelişen kritik bir komplikasyondur (3, 17). Yapılan çalışmalarda, febril nötropenin artmış morbidite ile ilişkili olduğu ve yatan hastalarda FN kaynaklı mortalite oranlarının %9,5-12,5 arasında olduğu gösterilmiştir (15, 18). Febril nötropenin komplikasyonları; organ yetmezliği, hastaneye veya

yoğun bakım ünitesine yatış, enfeksiyon ve mortalite riskinde artış olarak belirtilmiştir (17, 19, 20).

Hastada febril nötropeni gelişmesi durumunda, nötrofil sayıları düzeline kadar hastanın kemoterapisinin ertelenmesi veya kemoterapi dozunun azaltılması, kemoterapinin kesilmesi veya potansiyel olarak daha az etkili rejimlere geçiş yapılması gibi birçok farklı yaklaşım uygulanmaktadır (19). Tedavide yapılan bu tip müdahaleler, suboptimal kanser tedavi sonuçlarına neden olabildiği gibi, hastanede yatış süresinin uzamasına ve artan hastane maliyetlerine neden olmaktadır (15).

Kemoterapilerde doz azaltılmasının en önemli nedeni miyelosupresyon ve onunla ilişkili gözlenen yan etkilerdir (19). İn vivo hayvan çalışmaları, dozda nispeten küçük azalmaların iyileşme oranlarını %50 veya daha fazla azaltabileceğini göstermiştir (21). Bazı retrospektif ve prospektif randomize kontrollü çalışmalar, uzun vadeli hastaliksız ve genel sağ kalım dahil olmak üzere, optimum klinik sonuçlara ulaşmak için kemoterapi doz yoğunluğunun önemini vurgulamaktadır (22, 23).

Erken evre meme kanseri olan 8000 hastanın incelendiği bir çalışmada, ertelenen kür sayısı, ertelenen gün sayısı ve rölatif doz yoğunluğunda yapılan değişimlerin, hastaliksız sağ kalımı anlamlı derecede etkilediği gösterilmiştir (24).

Ancak son yıllarda, hastalara yüksek dozda ve sık aralıklarla tedavi protokollerinin verilmesi ve aynı zamanda bu protokollere hedefe yönelik ilaçların eklenmesiyle FN gelişim riski artmıştır (15).

Tedavi alan 15.000'den fazla metastatik kanser hastasının dahil edildiği bir çalışmada, kemoterapi süreci boyunca FN geliştirme riskinin %13,1-20,6 arasında olduğu; FN'nin genellikle ilk tedavi küründe (%23-%36) meydana geldiği ve hastalarının çoğunun (%89-94) hastanede yatarak tedavi aldığı ve hastanede kalış sürelerinin ortalama 7,0-7,5 gün arasında olduğu gösterilmiştir (25).

Gastrointestinal sistem ve sinüsler dahil olmak üzere vücuttaki koruyucu bariyerler, patojenlere karşı savunma sağlamaktadır. Miyelopoezi ve gastrointestinal mukozanın bütünlüğünü olumsuz yönde etkileyecek derecede kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda, konak bariyerlerinde meydana gelen hasar ile mukozal yüzeyler boyunca yer değiştiren bakteri ve mantarlar santral venöz hatlar yoluyla organizmaya ulaşarak mikrobiyal invazyona yol açabilmektedir.

Mukozal bariyer hasarı sonucu oluşan ateşle birlikte devam eden inflamatuvar yanıt göz önüne alındığında, enfeksiyonun altta yatan gerçek neden olup olmadığı her zaman net bir şekilde belirlenememektedir. Çoğu vakada enfeksiyöz etiyojisi belirlenemez; ancak klinik olarak belirlenen enfeksiyonlar FN döngülerinin %20-30'unda görülürken, mikrobiyolojik etiyojinin belirlendiği vakalar bu orandan daha azdır (14). Nötropenik ateş durumunda kanser hastalarının %40-50'sinde enfeksiyon varlığı tanımlanır ve bu enfeksiyonların %10-30'u bakteriyemidir (5), ancak mantar veya virüs kaynaklı da olarak gözlenebilir.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalardaki enfeksiyonlar değerlendirildiğinde, yaygın gözlenen bakteriyel patojenler arasında koagülaz negatif stafilkoklar, *Staphylococcus aureus*, enterekok ve streptokok türleri gibi gram pozitif bakteriler bulunmaktadır. Kalıcı kateterlerin kullanımı gram pozitif bakteriyel enfeksiyonların daha sık görülmesine yol açmıştır. Ayrıca *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleri gibi ilaca dirençli gram negatif organizmalar da tanımlanmıştır. *Candida* veya *Aspergillus* türleri gibi mantar enfeksiyonlarının, uzun süreli nötropenide ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanmasından sonra görülme olasılığı daha yüksektir (14).

Dirençli gram-negatif bakteri türleri FN hastalarında daha sık enfeksiyona neden olur; *Klebsiella* türleri ve *Escherichia coli* suşlarının zamanla elde ettikleri Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (*Extended Spectrum Beta-Lactamase*, *ESBL*) genleri, geniş bir  $\beta$ -laktam antibiyotik direncine neden olmaktadır. Bu ESBL patojenleri genellikle sadece imipenem veya meropenem gibi geniş spektrumlu karbapenemlere duyarlıdır. *Klebsiella* türlerinin ve *P. aeruginosa*'nın karbapenemaz üreten izolatlarının karbapenemlere dirençli enfeksiyonlara neden olduğu da bildirilmiştir. Bu dirençli türlerin tanınması, organizmaya özgü antibiyogramların dikkatli bir şekilde yorumlanmasını gerektirmektedir.

Ayrıca, bu hasta gruplarında Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*, *MRSA*) ve Vankomisine Dirençli Enterekok (VRE) gibi dirençli gram-pozitif patojenler de yaygın gözlenmektedir (26). *Streptococcus pneumoniae* ve *viridans* grubu streptokokların penisiline dirençli suşları daha az gözlenmekle birlikte ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir (26).

Bu nedenle, FN ile başvuran hastalarda hızlı bir şekilde ampirik antimikrobiyal tedavi gerekmektedir. Enfeksiyon kaynaklı mortalite oranlarının azaltılması için 3 adımlı bir yaklaşım kullanılmaktadır.

1. Erken tedavi: ‘Erken ampirik’ (farklı antibiyotik kombinasyonlarının uygulanması), lösemi ve bakteriyemi hastalarında ölüm oranlarını 1965'te %84'ten 1972'de %44'e düşürmüştür. Ateşli nütropenik hastalarda enfeksiyona bağlı ölüm oranı 2013'te %10'un altına düşmüştür. Bu çarpıcı iyileşme, uygun antimikrobiyal tedaviyle erken müdahaleyle ilişkilendirilmektedir.

2. Ampirik tedavi: ‘Ampirik’ antifungal tedavi, yaygın mantar enfeksiyonu insidansını azaltmış ve ölüm oranlarında belirgin azalma sağlamıştır. Antifungal bir ajan, olası mantar enfeksiyonu varlığında, 4-7 günlük antibiyotik tedavisinden sonra ateşi devam eden, ancak pozitif kültürleri olmayan nütropenik hastalara uygulanır.

3. Profilaksi: Enfeksiyonlara karşı geniş spektrumlu profilaksi olarak ateşli nütropenik hastalarda antibiyotik kullanımı hem ölüm oranını hem de morbiditeyi belirgin olarak azaltmıştır. Nütropenin başlangıcında uygulanan ilk profilaktik tedavi; ateşin eşlik etmesiyle birlikte, 4-7 gün süre ile uygulanan geniş spektrumlu ampirik antibakteriyel tedavi ve sonrasında beklenen (olası ciddi) mantar enfeksiyonu için ampirik antifungal tedaviyi kapsamaktadır.

Ulusal Kapsamlı Kansere Ağ (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) tarafından 2020’de yayınlanan ‘Kanserle İlişkili Enfeksiyonların Önlenmesi ve Tedavisi’ kılavuzunun (27) kanserli hastalardaki (tüm enfeksiyon riskini temel olarak) antimikrobiyal profilaksi önerisi Tablo 2.1’de yer almaktadır.

Hematopoetik kök hücre ve organ nakli olan immüno-supresif hastalar veya kemoterapi nedeniyle bağışıklığı önemli ölçüde azalmış olan hastalar; genel enfeksiyon riskinin yanı sıra *Pneumocystis Pneumonia* (PCP) için de risk altındadır. Kansere İlişkili Enfeksiyonların Önlenmesi ve Tedavisi kılavuzunun riskli olarak belirlediği hastalar ve buna ilişkin önerileri Tablo 2.2’de yer almaktadır.

**Tablo 2.1.** NCCN 2020 Kansere ilişkili enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi kılavuzunun antimikrobiyal profilaksi önerileri.

| Genel Enfeksiyon Riski | Hastalık veya Tedavi Örnekleri   | Ateş ve Nötropeni Riski | Antimikrobiyal Profilaksi  |
|------------------------|--|-------------------------|--|
| <b>Düşük</b>           | -Solid tümörlü hastalarda standart kemoterapi rejimleri<br>-Beklenen nötropeni süresi: <7 gün  | Düşük                   | -Bakteriyel: Profilaksi yok<br>-Fungal: Profilaksi yok<br>-Viral: Profilaksi HSV episodundan önce yok  |
| <b>Orta</b>            | -Otolog KİT<br>-Lenfoma<br>-Multipl Miyelom<br>-KLL<br>-Pürin analog tedavi (fludarabin, klofrabin, nelarabin, kladrabin)<br>-Beklenen nötropeni süresi: 7-10 gün  | Genellikle yüksek       | -Bakteriyel: Nötropeni süresince florokinolon profilaksisi düşünülmelidir.<br>-Fungal: Nötropeni süresince ve beklenen mukozit varlığında düşünülür. PCP profilaksisi düşünülmelidir.<br>-Viral: Uzun süreli riske bağlı olarak ve nötropeni varlığında viral profilaksi düşünülmelidir. |
| <b>Yüksek</b>          | -Kordon kanı içeren Allojenik KİT<br>-Akut lösemi<br>-indüksiyon<br>-konsolidasyon<br>-Alemtuzumab tedavisi<br>-Yüksek doz (>20 mg/gün) steroid ile GVHD tedavisi<br>-Beklenen nötropeni süresi: >10 gün | Genellikle yüksek       | -Bakteriyel: Nötropeni süresince florokinolon profilaksisi düşünülmelidir.<br>-Fungal: Nötropeni süresince ve beklenen mukozit varlığında düşünülür. PCP profilaksisi düşünülmelidir.<br>-Viral: Uzun süreli riske bağlı olarak ve nötropeni varlığında viral profilaksi düşünülmelidir. |

GVHD: Greft-Konakçı Hastalığı, HSV: *Herpes Simplex* Virüsü, KİT: Kemik İliği Transplantasyonu, KLL: Kronik Lenfositik Lösemi, PCP: *Pneumocystis* Pnömonisi

**Tablo 2.2.** NCCN 2020 Kanseri ilişkili enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi kılavuzunun yüksek riskli hastalar için PCP profilaksi önerileri.

| Hastalık veya tedavi   | Profilaksi önerisi  | Profilaksi süresi   |
|--|---|---|
| Allojenik KİT  | Trimetoprim/sulfametoksazol veya atovakuon, dapson veya<br>Trimetoprim/sulfametoksazol tolere edilemezse pentamidin | En az 6 ay boyunca ve aktif immünosüpresif tedavi alırken                                     |
| CAR-T hücre tedavisi   |   |   |
| ALL  |   | Anti-lösemik tedavi boyunca   |
| Alemtuzumab  |   | Alemtuzumab tedavisinden minimum 2 ay sonraya kadar ve CD4 seviyeleri $>200 \mu\text{L}^{-1}$ |
| PI3K inhibitörleri $\pm$ ritüksimab                            |   | En az aktif tedavi aldığı süre boyunca  |
| Uzamış kortikosteroid kullanımı veya temozolamid + radyoterapi |   |   |
| Pürin analog tedavileri alanlar ve diğer T hücre tedavileri    |   | CD4 seviyeleri $>200$ olana kadar   |
| Otolog KİT   |   | Transplantasyondan 3-6 ay sonraya kadar   |

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, CAR-T: Kimerik Antijen Reseptörü T (Chimeric Antigen Receptor T), KİT: Kemik İliği Transplantasyonu, PCP: *Pneumocystis Jirovecii* Pnömonisi, PI3K: Fosfoinositid 3-Kinaz.

NCCN 2020 Kanseri ilişkili enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi kılavuzunun fungal enfeksiyonların önlenmesi için önerileri Tablo 2.3.'te yer almaktadır.

**Tablo 2.3.** NCCN 2020 Kanseri ilişkili enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi kılavuzunun antifungal profilaksi önerileri.

| Genel Enfeksiyon Riski | Hastalık veya Tedavi Örnekleri | Profilaksi önerisi   | Profilaksi süresi         |
|------------------------|--------------------------------|--|---------------------------|
| Orta - Yüksek          | ALL                            | -Flukonazol veya mikafungin<br>-Amfoterisin B  | Nötropeni bitene kadar    |
|                        | MDS (nötropenik)               | -Posakonazol   |                           |
|                        | AML (nötropenik)               | -Vorikonazol, flukonazol, mikafungin veya amfoterisin B                                |                           |
|                        | Mukoziti olan Otolog KİT       | -Flukonazol veya mikafungin  |                           |
|                        | Mukoziti olmayan Otolog KİT    | -Profilaksiye gerek yok  | Bilgi yok                 |
|                        | Allojenik KİT nötropenik       | -Flukonazol veya mikafungin<br>-Vorikonazol, flukonazol, mikafungin veya amfoterisin B | Nötropeni süresince       |
|                        | Anlamli GVHD                   | -Posakonazol<br>-Vorikonazol, ekinokandin veya amfoterisin B                           | Anlamli GVHD geçene kadar |

ALL: Akut Lenfoblastik Lenfoma, AML: Akut Miyeloid Lenfoma, GVHD: Greft-Konakçı Hastalığı, KİT: Kemik İliği Transplantasyonu, MDS: Miyelodisplastik sendrom.

### 2.3.1. Febril Nötropeni Riskinin Değerlendirilmesi

Febril nötropeni riskinin değerlendirilmesi ve buna yönelik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde ilk adım, hastaların aldığı kemoterapi protokollerinin FN risklerinin bilinmesidir. Birçok kemoterapi protokolü yapılan çalışmalar ile FN oluşturma riskine göre sınıflandırılmıştır. G-CSF kullanımı ile febril nötropenin hem şiddeti hem de süresi azaltılabilir. Bu durumla ilgili olarak kılavuzların çeşitli önerileri bulunmaktadır. NCCN 2020 ‘Hematopoetik Büyüme Faktörleri’ kılavuzunda, febril nötropeni gelişim riski  $>20\%$  (yüksek riskli) olan kemoterapi protokollerinde profilaktik olarak G-CSF kullanımı mutlaka önerilmekte iken, riskin  $10-20\%$  olduğu kemoterapi protokollerinde hastalarda bireysel risk faktörlerinden (önceki kemoterapi veya radyoterapi, dirençli nötropeni, tümörün kemik iliğine dağılımı, geçirilmiş cerrahi ve/veya açık yara, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk (bilirubin  $>2,0\text{mg/dL}$ ), böbrek fonksiyonlarında bozukluk ( $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/dk}$ ), tam doz kemoterapi alan  $>65$  yaş hasta) 1 veya daha fazla faktörün bulunması durumunda G-CSF tedavisinin başlanması önerilmektedir (4).

Filgrastim, lenograstim ve pegfilgrastim, lipegfilgrastim gibi ilaçlar, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration, FDA*) tarafından FN profilaksisi için onaylanmış ve Türkiye’de mevcut olan G-CSF’lerdir.

Febril nötropeni komplikasyonlarının riskini değerlendirmek için, Çokuluslu Kanserde Destekleyici Tedavi Birliği (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer, MASCC*) tarafından belirlenen ve Tablo 2.4’ de yer alan skorum sistemi kullanılmaktadır (15). Bakteriyel enfeksiyon riskinin erken bir şekilde tanımlanması, hastalarda uygun antibiyotik tedavisine başlanmasını hızlandırır ve komplikasyon riskini azaltır (15).



**Tablo 2.4.** MASCC febril nötropeni komplikasyonları risk skorlaması.

| <b>Kriterler</b>   | <b>Puan</b> |
|--|-------------|
| Febril Nötropenin Yüğü*:   |             |
| — Hiç semptom yok veya hafif semptomlar                                  | 5           |
| — Orta düzeyde semptomlar  | 3           |
| — Ağır semptomlar  | 0           |
| Hipotansiyon yok (Sistolik kan basıncı >90 mmHg)                         | 5           |
| Kronik obstrüktif akciğer hastalığı yok **                               | 4           |
| Daha önce geçirilmiş mantar enfeksiyonu yok, solid tümör veya lenfoma*** | 4           |
| Dehidratasyon bulguları yok  | 3           |
| Ateşin hastane dışında başlaması   | 3           |
| Yaş <60 yıl  | 2           |
| <b>Enfeksiyöz komplikasyonlar için;</b>                                  |             |
| <i>Toplam puan <math>\geq 21</math>: Düşük Risk</i>                      |             |
| <i>Toplam puan &lt;21: Yüksek Risk</i>                                   |             |

\* FN yükü, hastanın FN epizodundan etkilenen genel klinik durumunu ifade etmektedir.

\*\* Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; FN atağının başlangıcında aktif kronik bronşit, amfizem, zorlu ekspiratuvar hacimlerde azalma, oksijen tedavisi ve/veya steroid ve/veya bronkodilatör tedavisine ihtiyaç duyulması ve tedavi gerektirmesi anlamına gelmektedir.

\*\*\* Geçirilmiş mantar enfeksiyonu, kanıtlanmış mantar enfeksiyonu veya ampirik olarak tedavi edilmiş şüpheli mantar enfeksiyonu anlamına gelmektedir.

Febril nötropeni komplikasyonlarının (kanama, hipotansiyon, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, kardiyolojik sorunlar, yoğun bakıma yatış ve ölüm gibi) riskini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olan bir diğer skorlama sistemi de Tablo 2.5’de yer alan Stabil Febril Nötropeni Klinik İndeksi (*Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia CISNE*)’dir (28).

**Tablo 2.5.** CISNE risk skorlaması.

| <b>Kriterler</b>                                    | <b>Puan</b> |
|---|-------------|
| ECOG Performans Durumu $\geq 2$                     | 2           |
| Stres ilişkili hiperglisemi varlığı                 | 2           |
| Kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı         | 1           |
| Kronik kardiyovasküler hastalık varlığı             | 1           |
| Mukozit Derecesi $\geq 2$                           | 1           |
| Monosit $<200/\mu\text{L}$                          | 1           |
| <b>Enfeksiyöz komplikasyonlar için;</b>             |             |
| <i>Toplam puan <math>&lt;3</math>: Düşük risk</i>   |             |
| <i>Toplam puan <math>\geq 3</math>: Yüksek risk</i> |             |

ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

### **2.3.2. Febril Nötropenin Yönetimi**

Febril nötropeni hastalarında enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için; Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (*Infectious Diseases Society of America, IDSA*) tarafından 2010 yılında (26), Amerika Klinik Onkoloji Derneği (*American Society of Clinical Oncology, ASCO*) tarafından 2018 yılında (29) ve NCCN tarafından 2020 yılında (27) çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır.

Kılavuzlarda genel olarak, febril nötropeni yönetimi için aşağıdaki değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir;

#### **1. Nötropeni ve ateşin ilk değerlendirmesi**

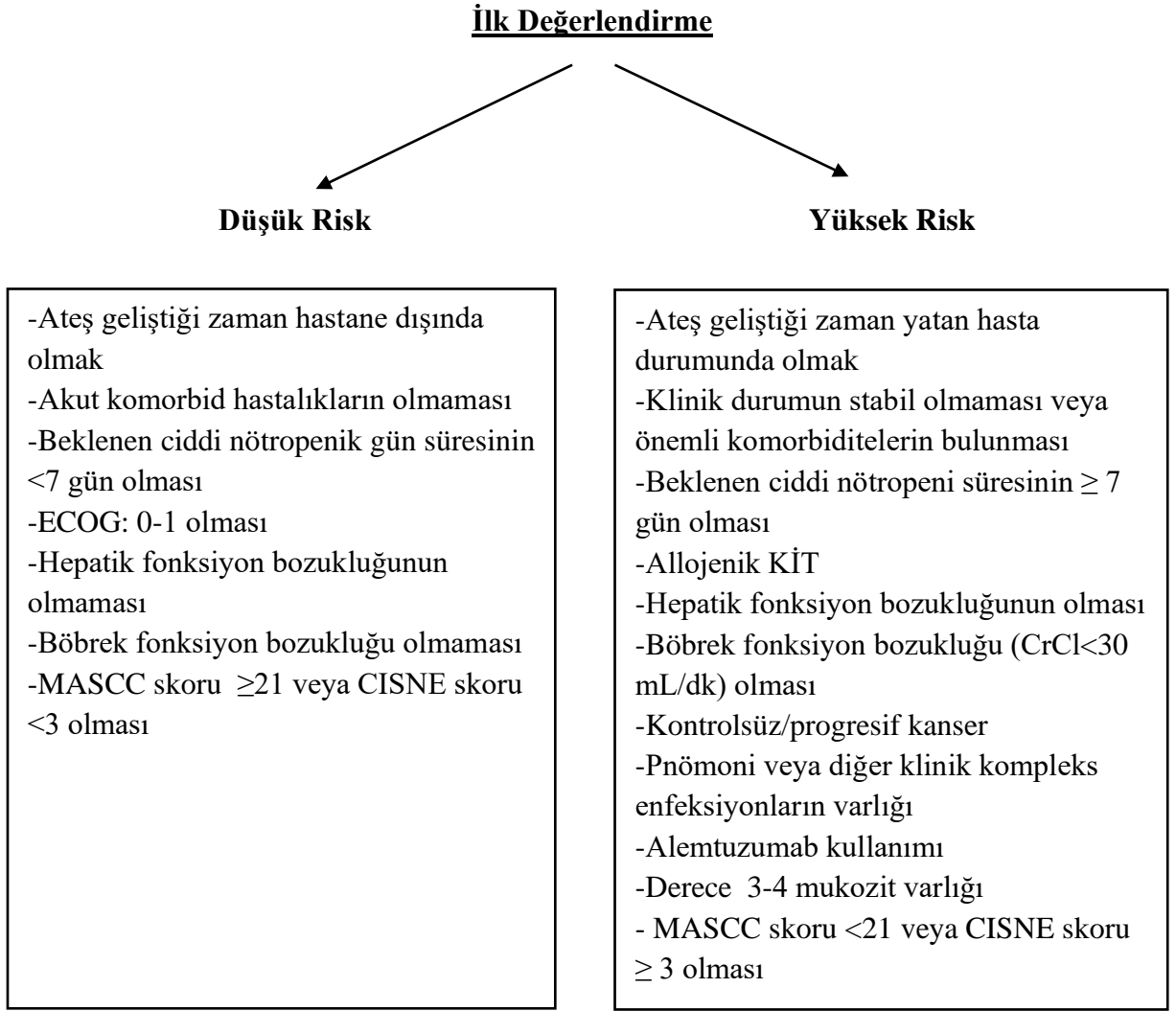
- Hasta anamnezinin detaylı bir şekilde alınması (tüm komorbid hastalıkları, son kemoterapi alış tarihi, son zamanlarda kullandığı antibakteriyel ve antifungal tedavi ve profilaksileri, kullandığı tüm ilaçları ve cihazları kapsayacak şekilde),
- Sigara ve tehlikeli madde kullanım alışkanlıkları değerlendirilmesi,
- Laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeler (tam kan sayımı, elektrolit, karaciğer fonksiyon testleri, idrar analizi ve akciğer grafisini de içerecek şekilde)

#### **2. Mikrobiyolojik değerlendirmenin yapılması**

1. Biri periferik biri katater (tercihen) olmak üzere, iki set kan kültürü alınması,
2. İdrar kültürü alınması,
3. Alan spesifik kültürlerin alınması;
  - a. Diyare (*Clostridium difficile* değerlendirilmesi, enterik patojenlerin değerlendirilmesi)
  - b. Deri (deri lezyonlarından aspirat/biyopsi alınması)
  - c. İnflamasyonlu kütanöz dokunun vasküler erişimi (fungal ve mikobakteriyel enfeksiyon düşünülmesi)
4. Viral etkenlerin değerlendirilmesi;
  - a. Polimeraz zincir reaksiyon ve/veya direkt antijen testleri
  - b. Ciltte veya mukozalarda veziküler/ülseratif lezyonların değerlendirilmesi
  - c. Solunum sistemi virüsleri için akciğer veya nazofarinks değerlendirilmesi

### ***3. Febril nötropeni komplikasyon riskinin MASCC ve CISNE ile belirlenmesi***

Hastaların tedavi sonrası nötropeni ilişkili enfeksiyon riskinin MASCC ve CISNE skorlamaları ile değerlendirilmesi (Şekil 2.1) ve yüksek riskli hasta gruplarına intravenöz (i.v) antibakteriyel tedavi başlanması şeklindedir (30).



**Şekil 2.1.** NCCN 2020 kanserle ilişkili enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi kılavuzunun ilk değerlendirme önerileri

#### ***4.Ampirik tedavi seçeneklerinin uygulanması***

##### Düşük riskli olarak belirlenen hastalar için FN tedavisinde;

-Evde i.v antibiyotik tedavi,

-Uzun etki süreli i.v ± oral tedavi

-Sadece oral tedavi:

- Siprofloksasin ve amoksisilin/klavunat
- Levofloksasin
- Moksifloksasin

tedavi seçenekleri önerilmektedir.

- Bu hastaların mutlaka günlük olarak takip edilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır.

- Ayrıca hastadan alınmış olan herhangi bir kültür sonucunun pozitif gelmesi durumu, yeni gelişen belirti veya semptom varlığı, dirençli veya yeniden gelişen ateş, oral antibiyotik tedavisine devam edilememesi durumunda, hastanın hastaneye yatışının yapılarak tedaviye devam edilmesi gerektiği belirtilmiştir.

##### Yüksek riskli olarak belirlenen ve yatan hasta olarak tedavisine devam edilecek olan hastalar için;

1. i.v antibiyotik tedavi için;

- a. Sıklıkla tekli antibiyotik (sefepim, imipenem/silastatin, meropenem, piperasilin/tazobaktam, seftazidim) tedavisi tercih edilmelidir.
- b. Antimikrobiyal direnç şüphesi durumunda kombine tedaviler tercih edilmelidir.

2. Düşük riskli hasta için;

- a. Siprofloksasin ve amoksisilin/klavunat
- b. Moksifloksasin
- c. Levofloksasin

Hastanın daha önce kinolon profilaksisi almış olması durumunda, oral tedaviler önerilmemektedir.

### **2.3.3.Febril Nötropeni Yönetiminde Klinik Eczacılık Uygulamaları**

Klinik eczacılık, Amerika Klinik Eczacılar Birliği (*American College of Clinical Pharmacy, ACCP*) tarafından "hastaların ilaç tedavisinin güvenli, etkili ve

ekonomik bir şekilde yönetimini sağlayan bir eczacılık uygulaması" olarak tanımlanmıştır; klinik eczacılar hasta bakım ekibinin ayrılmaz bir parçasıdır ve doğrudan hasta bakımına katkıda bulunarak tedavi sonuçlarını iyileştirmeyi hedeflemektedir (31).

Avrupa Klinik Eczacılık Derneği (*European Society of Clinical Pharmacy, ESCP*) ise, klinik eczacılığı, "ilaç tedavisi ile ilgili süreçlerde hasta merkezli, kanıta dayalı bir sağlık hizmeti sunumu" olarak tanımlamaktadır (32). Bu tanım, eczacının hasta bakımında multidisipliner ekibin bir parçası olarak tedavi süreçlerinde/ farmasötik bakımın tüm aşamalarında hastaların ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik aktif çalışmasını vurgulamaktadır. Her iki tanım da klinik eczacılığın, hasta sağlığını ve güvenliğini ön planda tutarak ilaç tedavisini optimize etmeye odaklandığını belirtmektedir.

Uluslararası çalışmalarda, yatan hasta servislerine bir klinik eczacının dahil edilmesiyle birlikte yapılan ilaç incelemesinin, ilaç hatalarını (33), hastanede kalış süresi (34) ve ölüm oranını (35) azaltmaya katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Oliveria ve arkadaşlarının (36) yaptıkları sistematik derlemede, klinik eczacılık hizmetlerinin onkoloji ve hematoloji servislerinde tedavi etkinliğini, ilaç güvenliğini ve hastaların yaşam kalitelerini artırarak, maliyetleri azalttığı belirtilmektedir. Medikal onkoloji yatan hasta servisinde yapılan ve 748 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada, klinik eczacının 605 hasta için toplam 1683 öneride bulunduğu ve bu önerilerin %98'inin kabul edildiği bildirilmiştir (37). Delpeuch ve arkadaşlarının (38) hematoloji/onkoloji servislerinde yürüttükleri çalışmada 489 hastada 552 ilaç ilişkili sorun tespit edilmiş ve bu sorunların %59,5'inin antimikrobiyal ilaçlarla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Febril nötropeni, kemoterapi alan hastaların tedavi devamlılıklarının sağlanması ve gerekli doz yoğunluğunda tedavi alabilmelerindeki en önemli engellerden biridir. Optimal klinik sonuçlar elde edebilmek için rölatif doz yoğunluğunun sürdürülmesi gereklidir ve bu durum özellikle FN riski yüksek olan hastalarda G-CSF kullanılmasının temel gerekçelerinden biridir. Küratif ve palyatif amaçla tedavi alan ve FN gelişen hastaların büyük bir çoğunluğunda rölatif doz yoğunluğunun azaltıldığı bilinmektedir (39). Prospektif olarak 444 kanser hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada; hastaların %6'sında FN ve %34'ünde derece 4

nötropeni gözlenmiştir; bu hastaların %14'ünde kemoterapilerinde %10'dan fazla doz azaltılmış, %35'inde 4 günden uzun bir süre doz ertelenmiş ve %21'inde rölatif doz yoğunluğunun %85'in altında olduğu belirtilmiştir (40). Literatürde yapılan birçok çalışmada azalmış rölatif doz yoğunluğunun sağ kalım üzerindeki etkisinden bahsedilmiştir (19, 22, 23). Yapılan bir çalışmada, rölatif doz yoğunluğu < %95 olan hastalarda genel sağ kalım oranının (%73,9), rölatif doz yoğunluğu  $\geq$ 95 olanlardan (%84,2) daha düşük olduğu gösterilmiştir (24).

Febril nötropeni epizodu gözlenen hastaların, hastaneye yatış ve enfeksiyon gelişim riski ile karşı karşıya kalması söz konusudur. Uluslararası kılavuzlar, FN gelişimini ve şiddetini önlediği bilinen G-CSF kullanımını, primer profilaksi olarak yüksek riskli kemoterapi protokollerinde önermektedir. Aynı zamanda FN gelişmesi durumunda verilecek olan tedaviler konusunda da birçok detaylı bilgi sunmaktadır. Bu kılavuzlar tedavi konusunda yol gösterici olsa da, klinik uygulamalarda farklılıklar gözlenebilmektedir.

Goldsmith ve arkadaşlarının (41), 16 hastada FN tedavilerinin NCCN kılavuzuna uygunluğunu değerlendirdikleri retrospektif çalışmada, kılavuz kriterlerine tam uygunluğun %43,8 olduğunu göstermiştir. Türkiye'de Akalın ve arkadaşlarının (42) yürüttükleri bir başka çalışmada, acil serviste FN yönetiminin IDSA kılavuzuna uygunluğu değerlendirilmiş ve kılavuzun tüm kriterlerine uygun FN yönetim oranının %19,7 olduğu gösterilmiştir.

Wright ve arkadaşlarının (43), yatan hasta servislerinde tedavi alan 25,231 FN hastasında yürüttükleri çalışmada, kılavuza uygun FN yönetiminin, hastane mortalite oranlarını %37 azalttığı gösterilmiştir.

Kanser hastalarında FN yönetiminde yatan hastalarda multidisipliner ekibin yürüttüğü 'stewardship (yönetim)' çalışmalarını incelediği bir derlemede, bu yönetim uygulamalarında ampirik antibiyotiklerin azaltılması, alerji değerlendirmeleri ve hızlı tanı testlerinin kullanımı gibi müdahalelerinin etkisini tanımlamıştır. Bu müdahalelerin çoğu, kalış süresini veya mortalite gibi sonuçları olumsuz yönde etkilemeden antibiyotik kullanımlarını azalttığını göstermektedir (6).

Türkiye'de Madran ve arkadaşlarının (7) yürütmüş oldukları çalışmada, FN hastalarında multidisipliner antimikrobiyal yönetim programının uygulanması ile mortalite oranının %30'dan %11'e düştüğü gösterilmiştir.

Bugüne kadar yapılan birçok çalışma retrospektif olarak yürütülmüş olup, hastaların G-CSF kullanımlarını ve buna bağlı nötropeni oranlarını değerlendirmeye veya FN epizodları süresince mortalite oranları, kullanılan antibiyotiklerin uygunluğu veya hastanede kalış süreleri gibi çıktılara odaklanmıştır. Literatürde klinik eczacının multidisipliner ekibe katılımıyla FN profilaksi ve yönetimindeki etkisini gösterebilen bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında, bu çalışma ile kanser hastalarının febril nötropeni gelişimi açısından risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve klinik eczacının multidisipliner ekibe aktif katılımı ile hastaların FN için aldıkları profilaksi ve tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi, ilaç ilişkili sorunların tespit edilerek önlenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif ve prospektif dönemi olan kesitsel bir çalışma olarak yürütülmüştür. Retrospektif dönemde; Ocak 2020 - Aralık 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi'nde yeni tedavi protokolüne başlamış olan kanser hastaları, prospektif dönemde ise; Şubat 2021 - Şubat 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi'nde yeni tedavi protokolüne başlanan ve takibi yapılan kanser hastaları değerlendirilmiştir.

Çalışmanın yürütülmesi için Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Ek-1).

Bu çalışma kapsamında; retrospektif dönemde FN yönetiminin kılavuza uygunluğu, klinik eczacının multidisipliner ekibe katılması ile FN yönetiminin sağlandığı prospektif dönem ile karşılaştırılmıştır. Klinik eczacının FN riski açısından hastaları her kür değerlendirmesi ile, NCCN kılavuzuna uygun G-CSF tedavisi veya FN epizodunda uygun antimikrobiyal tedaviyi alma oranlarının artırılması hedeflenmiştir.

Bu nedenle bu çalışmanın birincil sonuç ölçütleri;

-Febril nötropeni riski %10-20 olan hastaların her kür öncesi değerlendirilmesiyle uygun G-CSF profilaksisi alan hasta sayı/oranını artırmak

-Febril nötropeni yönetiminde multidisipliner ekibe klinik eczacının katılmasıyla birlikte; hastanın febril nötropeni yönetiminin (profilaksiler ve tedavi) kılavuza uygunluğunu %70'e çıkarmak olarak belirlenmiştir.

### **Retrospektif Dönem:**

1 Ocak – 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi polikliniğine veya yatan hasta servislerine başvurmuş, yeni bir tedavi protokolü başlanmış olan, hematolojik veya solid kanser tanılı hastalar değerlendirilmiştir. Bu hastalara ait veriler; (FN gelişmiş ise) ilk FN epizoduna veya (FN gelişmemiş ise) 31 Aralık 2020 tarihine kadar hastane otomasyon sistemi (Nucleus®) üzerinden takip edilmiştir. Bu hastaların demografik verileri, tedavi ve tıbbi bilgileri, laboratuvar sonuçları, hastanede yatış süreleri, FN gelişimine yönelik risk faktörleri, MASCC ve CISNE skorları Nucleus® programından faydalanılarak Olgu Rapor Formu'na (Ek-2) kaydedilmiştir.

Hastaların ilk FN epizodu ile ilgili olarak, varsa kullandığı antibakteriyel ve antifungal profilaksileri ve ilk FN epizoduna ait tedavileri, NCCN ‘Kanserle İlişkili Enfeksiyonların Önlenmesi ve Tedavisi’ 2020 kılavuzu uygunluk kriterleri ile değerlendirilerek Olgu Rapor Formu’na (Ek-2) kaydedilmiştir.

Retrospektif dönem için dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük,
- Solid veya hematolojik kanser tanısı olan,
- Kemoterapi protokolü FN riski <% 10, % 10-% 20 veya >% 20 olan (Ek-3) ve bu tedaviye yeni başlamış olan,
- Çalışma için gerekli verileri Nucleus® veri tabanından elde edilebilen hastalar.

Retrospektif dönem için hariç tutulma kriterleri;

- Dahil olma kriterlerini karşılamayan,
- Çalışma için gerekli bilgilerine ulaşılamayan hastalar.

**Prospektif Dönem**

1 Şubat 2021 - 1 Şubat 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi polikliniğine başvuran, yeni bir tedaviye başlayacak olan, hematolojik ve solid kanserli hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, tedavi ve tıbbi bilgileri, laboratuvar sonuçları hastane otomasyon sisteminden (Nucleus®) faydalanılarak Olgu Rapor Formu’na (Ek-2) kaydedilmiştir. Hematolojik veya solid kanser tanısı olan hastaların FN gelişimine yönelik riskleri NCCN ‘Hematopoetik Büyüme Faktörleri’ 2020 kılavuzunun belirlediği kriterlere göre her kürde klinik eczacı tarafından değerlendirilmiştir. Hastaların kemoterapi protokollerinin FN riskine göre G-CSF kullanımları kaydedilmiştir. Bu süreçte çalışmaya dahil olan hastalar, kemoterapi süresince geçirdikleri ilk FN epizoduna kadar takip edilmiş ve her kürde hastaların FN riski NCCN ‘Hematopoetik Büyüme Faktörleri’ 2020 kılavuzunun belirlediği kriterler kapsamında değerlendirilmiştir. FN epizodu gözlenmeyen hastalar ise kemoterapi protokolleri süresince 6 ay süre ile takip edilmiştir. FN yönetimine yönelik hastaların enfeksiyon riski MASCC ve CISNE skorları ile değerlendirilerek, hastaların ilk FN epizodunda aldığı antibakteriyel ve antifungal profilaksiler ve tedavilerinin NCCN

'Kanser İlişkili Enfeksiyonları Önlenmesi ve Tedavisi' 2020 kılavuzuna uygunluğu multidisipliner ekip (2 enfeksiyon uzmanı, 2 klinik eczacı, 1 medikal onkolog) ile birlikte değerlendirilmiştir.

Prospektif dönem için dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük,
- Solid veya hematolojik kanser tanısı olan,
- Kemoterapi protokolü FN riski  $< \%10$ ,  $\%10$ - $\%20$  veya  $> \%20$  olan (Ek-3) ve bu tedaviye yeni başlayan,
- Hekim tarafından çalışmaya katılımı uygun bulunan,
- Yazılı onam veren hastalar.

Prospektif dönem için hariç tutulma kriterleri:

- Dahil olma kriterlerini karşılamayan,
- Hekim tarafından çalışmaya katılımı uygun bulunmayan hastalar.

Çalışmanın akış şeması Şekil 3.1'de belirtilmiştir.

## 1. Kısım

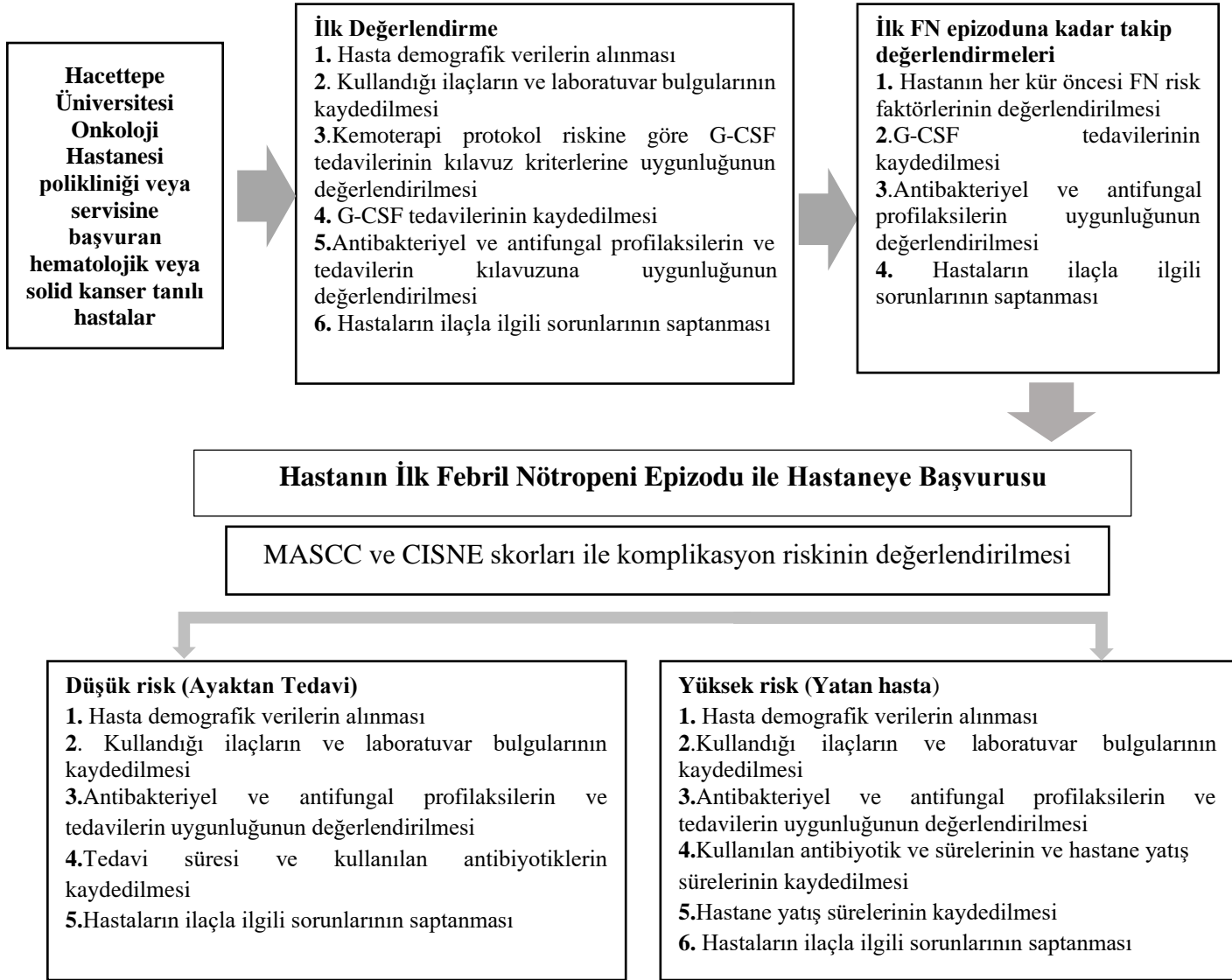
## Retrospektif Dönem (Ocak 2020 – Aralık 2020)

1. Hasta demografik verilerin alınması
2. Kullandığı ilaçların ve laboratuvar bulgularının kaydedilmesi
3. Kemoterapi protokol riskine göre G-CSF tedavilerinin kılavuz kriterlerine uygunluğunun değerlendirilmesi
4. G-CSF tedavilerinin kaydedilmesi
5. İlk FN epizodunda MASCC ve CISNE skorlarının kaydedilmesi
6. Antibakteriyel ve antifungal profilaksilerin ve tedavilerin kılavuza uygunluğunun değerlendirilmesi
7. Kullanılan antibiyotiklerin ve tedavi sürelerinin kaydedilmesi
8. Hastane yatış sürelerinin kaydedilmesi

## 2. Kısım

## Prospektif Dönem (Şubat 2021- Şubat 2022)

## Klinik Eczacının Multidisipliner Ekibe Dahil Olması



Şekil 3.1. Çalışmanın akışı.

Türkiye’de FN yönetiminin NCCN kılavuzuna uygunluğunu değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak, Goldsmith ve arkadaşlarının çalışmasında (41); hastaların %43,8’inin kılavuza uygun tedavi aldıkları belirtilmiştir. Literatürdeki bu veriye dayanarak, bu çalışmada FN yönetiminde NCCN kılavuzuna uygunluk oranının klinik eczacının multidisipliner ekibe dahil edildiği dönemde %70 olması hedeflenmiştir. Çalışmanın etki büyüklüğü 0,26 olarak öngörülerek (Effect size  $g = p - P = 0,70 - 0,44 = 0,26$ ), çalışmaya dahil edilmesi gereken toplam FN epizodu gözlenen hasta sayısı 28 olarak belirlenmiştir. Ancak çalışma süresince olası kayıplar %10 olarak göz önüne alınarak, çalışmada örneklem büyüklüğü  $n = 31$  FN epizodu gözlenen hasta olarak belirlenmiştir. FN epizodu yönetiminde kılavuza uyumun %70 oranında olup olmadığının değerlendirilmesi için  $(1 - \beta) = 0,80$  ve  $\alpha = 0,05$  olarak alınıp PASS 11 Sample Size Software programı yardımıyla örneklem büyüklüğü elde edilmiştir.

Çalışmada, FN yönetiminin uygunluğu retrospektif ve prospektif dönemde, NCCN 2020 kılavuzu temel alınarak multidisipliner ekip tarafından çalışma öncesinde oluşturulmuş kılavuza uygunluk kriterleri (Ek-4) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bu araştırmanın prospektif kısmında, hastaların kullanmakta olduğu tüm ilaçlar klinik eczacı tarafından her tedavi küründe incelenmiş olup, saptanan ilaç ilişkili sorunlar değerlendirilerek ilgili öneriler tedaviyi sürdüren hekime iletilmiş; hekim tarafından kabul veya red durumu kaydedilmiştir. Tespit edilen ilaç ilişkili sorunlar Avrupa Farmasötik Bakım Ağı (*Pharmaceutical Care Network Europe, PCNE*) tarafından oluşturulan versiyon 9.1 (Türkçe versiyonu) (44) aracı kullanılarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma sistemi ilaç ilgili sorunları; sorunlar (3 bölüm), nedenler (8 bölüm), planlanan girişimler (5 bölüm), girişimlerin kabul durumu (3 bölüm) ve sorunların son durumu (4 bölüm) şeklinde tanımlanmaktadır (44).

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi için IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) versiyon 26 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri ile normalite analizi yapılarak tanımlayıcı istatistik bulguları elde edilmiştir.

Bağımlı grupların kategorik olan verilerinin karşılaştırılmasında Cochran Q testi kullanılmıştır. Bağımsız grupların kategorik değişimlerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, kullanılmıştır. Bağımsız gruplara ait sayısal verilerin

karşılaştırılmasında; normal dağılan veriler için T testi, normal dağılmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki den fazla sayısal verilerin karşılaştırıldığı durumlara ANOVA analizi yapılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Retrospektif dönem için; 1 Ocak – 31 Aralık 2020 tarihleri arasından Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi polikliniğine veya yatan hasta servislerine başvurmuş, yeni bir tedavi protokolü başlanmış olan, hematolojik veya solid kanser tanılı hastalar hastane bilgi işlem biriminden talep edilmiştir. Hastane bilgi işlem biriminden verilen 1025 hasta veri setinde tekrar eden hastalar çıkarıldığında elde edilen 991 hasta çalışmaya dahil edilerek bu hastaların verileri hastane otomasyon sistemi (Nucleus®) üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmanın prospektif döneminde, Şubat 2021- Şubat 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesinde yeni bir tedaviye başlamış olan hematolojik ve solid kanser tanısı almış olan 521 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup; 1. kürde 440 hasta ile; 2. kürde 376 hasta ile; 3. kürde 198 hasta ile ve 4. kürde 112 hasta takibi ile prospektif dönem tamamlanmıştır.

Prospektif ve retrospektif dönemlerde çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik bilgiler Tablo 4.1’de yer almaktadır.

Prospektif dönemde takip edilen 20 hastada(6 hastada ilaç, 5 hastada akar, 5 hastada polen, 3 hatada deterjan, 2 hastada besin) retrospektif dönemde ise 30 hastada ( 8 hastada kedi-köpek tüyü, 7 hastada ilaç, 5 hastada polen, 5 hastada akar, 3 hastada, 2 hastada opak madde alerjisi) bilinen alerji öyküsü olduğu bildirilmiştir.

Prospektif dönemdeki hastaların sadece 2’si bitkisel ürün (1 hasta zerdeçal, 1 hasta bal-polen karışımı) kullandığını bildirirken; retrospektif dönemde değerlendirilen hastalara ait dosyalarında, kullanılan bitkisel ürünler ile ilgili bir veri bulunamamıştır.

**Tablo 4.1.** Hastalara ait demografik ve tıbbi bilgiler.

|   | n (%)                   |                       | p                |
|---|-------------------------|-----------------------|------------------|
|   | Retrospektif<br>(n=991) | Prospektif<br>(n=521) |                  |
| Kadın   | 225 (43)                | 507 (51)              | <b>0,003</b>     |
| Yaş, yıl ortalama (±standart sapma)                                   | 58,13 (±12,93)          | 58 (±10,97)           | 0,96             |
| Bilinen alerji  | 30 (3)                  | 20 (3,8)              | 0,40             |
| <b>Kanser Tedavisi</b>  |                         |                       |                  |
| Mono-kemoterapi   | 252 (25,4)              | 85 (16,3)             | <b>&lt;0,001</b> |
| Kombine kemoterapi  | 739 (74,6)              | 436 (83,6)            | <b>&lt;0,001</b> |
| Kemoterapi+Radyoterapi  | 65 (6,5)                | 31 (5,9)              | 0,59             |
| <b>Komorbid Hastalıklar</b>   |                         |                       |                  |
| Kardiyovasküler sistem hastalıkları                                   | 367 (36,7)              | 196 (37,4)            | 0,67             |
| Özofagus, mide ve duodenum hastalıkları                               | 223 (22,3)              | 18 (3,4)              | <b>&lt;0,001</b> |
| Metabolik-endokrin hastalıklar  | 402 (40,5)              | 199 (38,1)            | 0,37             |
| Kronik alt solunum yolu hastalıkları                                  | 81 (8,1)                | 39 (7,5)              | 0,83             |
| Diğer*  | 26 (0,4)                | 11 (0,6)              | -                |
| <b>Komorbid Hastalık Sayısı, ortalama (±standart sapma)</b>           | 1,11 (±0,43)            | 1,18 (±0,41)          | 0,25             |
| <b>Uzun Süreli Kullanılan İlaçlar</b>                                 |                         |                       |                  |
| <b>Kardiyovasküler Sistem</b>   |                         |                       |                  |
| ADE inhibitörleri   | 101 (10,2)              | 62 (11,9)             | 0,33             |
| Beta blokörler  | 89 (9)                  | 70 (13,4)             | <b>0,007</b>     |
| Anjiyotensin II antagonistleri  | 78 (7,9)                | 45 (8,6)              | 0,60             |
| Kalsiyum kanal blokörleri   | 72 (7,3)                | 56 (10,7)             | <b>0,02</b>      |
| Diüretikler   | 68 (6,9)                | 48 (9,2)              | 0,10             |
| ADE inhibitörü + diüretik   | 61 (6,1)                | 43 (8,3)              | 0,12             |
| Anjiyotensin II antagonisti + diüretik                                | 42 (4,2)                | 18 (3,5)              | 0,45             |
| Antitrombotik ilaçlar   | 43 (4,33)               | 45 (8,63)             | <b>0,001</b>     |
| <b>Endokrin Sistem</b>  |                         |                       |                  |
| Oral antidiyabetikler   | 164 (16,5)              | 80 (9,7)              | 0,54             |
| İnsülin   | 28 (2,8)                | 18 (3,5)              | 0,49             |
| Antilipidemik ilaçlar   | 95 (9,58)               | 41 (7,86)             | 0,26             |
| Tiroid hormon replasmanı  | 65 (6,55)               | 35 (6,71)             | 0,90             |
| <b>Diğer Sistem ilaçları</b>  |                         |                       |                  |
| Proton pompası inhibitörleri  | 231 (23,3)              | 140 (26,9)            | 0,12             |
| Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar                               | 73 (7,36)               | 23 (4,41)             | <b>0,02</b>      |
| Antidepresanlar   | 38 (3,83)               | 21 (4,03)             | 0,89             |
| İnhaler ilaçlar**   | 18 (1,81)               | 24 (4,60)             | <b>0,04</b>      |
| Antiepileptikler  | 5 (0,50)                | -                     | -                |
| <b>Diğer İlaçlar***</b>   | 6 (0,60)                | 9 (1,72)              | -                |
| <b>Uzun Süreli Kullanılan ilaç sayısı, ortalama (±standart sapma)</b> | 1,52 (±1,22)            | 1,68 (±1,22)          | 0,06             |

İstatiksel analiz: Ki-Kare testi ve T testi uygulanmıştır.

ADE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

\* **Retrospektif dönemde**; 22 hastada benign prostat hiperplazisi, 1 hastada karaciğer yağlanması, 3 hasta da epilepsi tanısı; **Prospektif dönemde**; 10 hastada benign prostat hiperplazisi, 1 hasta epilepsi, tanısı bulunmaktadır.

\*\*Retrospektif dönemde beta-agonist (n=10 hasta), steroid (n=8 hasta); prospektif dönemde beta-agonist (n=14 hasta), steroid (n=10 hasta) kullanılmaktadır.

\*\*\* Prospektif dönemde demir (n=2 hasta), B12 vitamini (n=2 hasta), allopurinol (n=2 hasta), ve retrospektif dönemde; 4 hasta antasid (n=4 hasta), opioid (n=3 hasta), B12 vitamini (n=2 hasta) kullanılmaktadır.



Çalışmaya dahil edilen retrospektif dönemde 397 (%40) hastanın, prospektif dönemde ise 162 (%31) hastanın herhangi bir kronik hastalığının bulunmadığı gözlenmiştir. Benzer şekilde retrospektif dönemde 417 (%42) hastanın ve prospektif dönemde 180 (%34,5) hastanın uzun süreli herhangi bir ilaç kullanmadığı saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kanser tanıları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hastaların kanser tanıları.

| Kanser Tanısı   | n (%)                   |                       | p           |
|---|-------------------------|-----------------------|-------------|
|   | Retrospektif<br>(n=991) | Prospektif<br>(n=521) |             |
| <b>Solid Kanserler</b>                                    |                         |                       |             |
| <b>Meme malign neoplazmı</b>                              | 191 (19,2)              | 103 (19,7)            | 0,85        |
| <b>Solunum Sistemi</b>                                    |                         |                       |             |
| Akciğer kanseri   | 147 (14,8)              | 55 (10,5)             | <b>0,02</b> |
| Larinks malign neoplazmı                                  | 14 (1,4)                | 9 (1,7)               | 0,63        |
| <b>Gastrointestinal Sistem</b>                            |                         |                       |             |
| Kolon kanseri   | 110 (11)                | 47 (9)                | 0,18        |
| Mide kanseri  | 53 (5,3)                | 42 (8)                | <b>0,03</b> |
| Pankreas kanseri  | 47 (4,7)                | 30 (5,75)             | 0,48        |
| Rektum kanseri  | 37 (3,7)                | 22 (4,2)              | 0,77        |
| Özofagus kanseri  | 8 (0,8)                 | 6 (1,1)               | 0,50        |
| Karaciğer ve intrahepatik kanal kanserleri                | 34 (3,4)                | 12 (2,3)              | 0,22        |
| <b>Genitoüriner Sistem</b>                                |                         |                       |             |
| Over kanseri  | 65 (6,6)                | 41 (7,8)              | 0,34        |
| Mesane malign neoplazmı                                   | 31 (3,1)                | 12 (2,3)              | 0,35        |
| Uterus malign neoplazmı                                   | 21 (2,1)                | 13(2,49)              | 0,63        |
| Prostat malign neoplazmı                                  | 19 (1,9)                | 6 (1,1)               | 0,26        |
| Serviks malign neoplazmı                                  | 17(1,7)                 | 9 (1,7)               | 0,87        |
| Böbrek malign neoplazmı                                   | 9 (0,9)                 | 2 (0,3)               | 0,34        |
| Testis malign neoplazmı                                   | 8 (0,8)                 | 3 (0,5)               | 0,75        |
| <b>Baş-boyun</b>  |                         |                       |             |
| Beyin malign neoplazmı                                    | 23 (2,3)                | 12(2,3)               | 0,98        |
| Nazofarinks malign neoplazmı                              | 19 (1,9)                | 7 (1,3)               | 0,41        |
| Baş boyun malign neoplazmı                                | 16 (1,6)                | 10 (1,9)              | 0,66        |
| <b>Diğer bağ doku ve yumuşak doku malign neoplazmları</b> | 16 (1,6)                | 9 (1,7)               | 0,87        |
| <b>Melanom</b>  | 15 (1,5)                | 3 (0,5)               | 0,13        |

**Tablo 4.2.** Hastaların kanser tanıları (Devam).

| <b>Hematolojik Kanserler</b> |           |           |              |
|------------------------------|-----------|-----------|--------------|
| Non-Hodgkin lenfoma          | 15 (1,5)  | 15 (2,9)  | 0,07         |
| Akut miyeloid lösemi         | -         | 17 (3,3)  | -            |
| Hodgkin lenfoma              | 9 (0,9)   | 11 (2,1)  | <b>0,05</b>  |
| Foliküler olmayan lenfoma    | 8 (0,8)   | 2 (0,3)   | 0,50         |
| Multiple miyelom             | 6 (0,6)   | 13 (2,5)  | <b>0,002</b> |
| Diğer*                       | 53 (5,34) | 10 (1,91) | -            |

İstatistiksel analiz: Ki-Kare testi uygulanmıştır.

\*: Retrospektif dönemde: foliküler lenfoma (n=5 hasta), Adrenal bez malign neoplazmı (n=4 hasta), safra kanalları malign neoplazmı (n=4 hasta), ağız malign neoplazmı (n=4 hasta), dil malign neoplazmı (n=4 hasta), rektosigmoid bağlantı malign neoplazmı (n=4 hasta), yeri belirtilmeyen malign neoplazmlar (n=3 hasta), kemik ve eklem kırırdağı malign neoplazmı (n=3 hasta), derinin malign neoplazmları (n=3 hasta), mezotelyoma (n=3 hasta), timüs malign neoplazmı (n=3 hasta), kemik ve eklem malign neoplazmları (n=2 hasta), safra kesesi malign neoplazmı (n=2 hasta), Kaposi sarkom (n=1 hasta), renal pelvis malign neoplazmı (n=1 hasta), follop tüpleri neoplazmı (n=1 hasta), dudak malign neoplazmı (n=1 hasta), penis malign neoplazmı (n=1 hasta), vulva malign neoplazmı (n=1 hasta), damak malign neoplazmı (n=1 hasta), periton malign neoplazmı (n=1 hasta), Akut lenfoblastik lösemi (n=1 hasta) tanısı almıştır.

Prospektif dönemde: Diffüz büyük B-hücreli lenfoma (n=4 hasta), akut lenfoblastik lösemi (n=4 hasta), 1 hasta safra kanalları malign neoplazmı (n=1 hasta), 1 hasta safra kesesi malign neoplazmı (n=1 hasta), 1 hasta rektosigmoid bağlantı malign neoplazmı (n=1 hasta) tanısı almıştır.

Prospektif ve retrospektif döneme ait bulgular incelendiğinde; her iki dönemde de meme kanseri (sırasıyla; % 19,5 ve % 19,2) ve akciğer kanseri (sırasıyla; % 10,5 ve 14,8) en yaygın gözlenen kanser türü olarak saptanmıştır.

#### **4.2. Febril Nötropeni Riskinin Değerlendirilmesi**

Hastaların aldıkları kemoterapi protokolleri ve bu protokollerin Hematopoetik Büyüme Faktörü NCCN 2020 kılavuzuna göre FN risklerinin dağılımı Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Kemoterapi protokolleri ve bu protokollerin febril nötropeni riski.

| Kemoterapi Protokolleri             | n (%)                   |                       |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
|                                     | Retrospektif<br>(n=991) | Prospektif<br>(n=521) |
| <b>FN riski &gt;%20;</b>            | <b>138 (13,8)</b>       | <b>104 (20)</b>       |
| AC                                  | 34 (3,4)                | 17 (3,2)              |
| FOLFIRINOX                          | 18 (1,8)                | 16 (3)                |
| Dosetaksel                          | 18 (1,8)                | 6 (1,1)               |
| FOLFIRINOX-Bevasizumab              | 10 (1)                  | 10 (1,9)              |
| ARA-C-sitarabin danurobusin         | -                       | 17 (3,2)              |
| Dosetaksel-Gemsitabin               | 8 (0,4)                 | 3 (0,5)               |
| Hyper CVAD                          | -                       | 8 (1,5)               |
| Siklofosfamid-Dosetaksel            | 7 (0,7)                 | 2 (0,3)               |
| VACA                                | 6 (0,6)                 | 3 (0,5)               |
| Hyper CVAD                          | -                       | 8 (1,5)               |
| DCX                                 | 6 (0,6)                 | 1 (0,2)               |
| ABVD                                | 3 (0,3)                 | 4 (0,7)               |
| CAF                                 | 5 (0,5)                 | -                     |
| Busulfan-Mesna                      | 1 (0,1)                 | 4 (0,7)               |
| R-ICE                               | 1 (0,1)                 | 4 (0,7)               |
| Paklitaksel (doz yoğun)             | 3 (0,3)                 | 1 (0,2)               |
| GAMEC                               | 3 (0,3)                 | 1 (0,2)               |
| VİP                                 | 1 (0,1)                 | 2 (0,3)               |
| TİP                                 | 1 (0,1)                 | 2 (0,3)               |
| Lipozomal Doksorubusin              | 3 (0,3)                 | -                     |
| VDC                                 | 2 (0,2)                 | 1 (0,2)               |
| İMA                                 | 1 (0,1)                 | 1 (0,2)               |
| FOLFIRINOX -Panitumumab             | 1 (0,1)                 | 1 (0,2)               |
| İfosfamid-Mesna-Doksorubusin        | 1 (0,1)                 | -                     |
| Metotreksat-Temozolamid-Ritüksimab  | 1 (0,1)                 | -                     |
| İrinotekan-Bevasizumab-Temozolamid- |                         |                       |
| Vinkristin                          | 1 (0,1)                 | -                     |
| VRd -Lite                           | 1 (0,1)                 | -                     |
| DARA-CAR-DEX                        | 1 (0,1)                 | -                     |
| Paklitaksel-Topotekan-Bevacizumab   | 1 (0,1)                 | -                     |
| <b>FN riski %10-20;</b>             | <b>375 (37,9)</b>       | <b>194 (37,2)</b>     |
| CAPOX                               | 69 (6,9)                | 38 (7,3)              |
| Paklitaksel-Karboplatin             | 65 (6,5)                | 32 (6,1)              |
| Paklitaksel-Karboplatin (haftalık)  | 22 (2,2)                | 13 (2,5)              |
| FOLFOX                              | 19 (1,9)                | 10 (1,9)              |
| Paklitaksel                         | 17 (1,7)                | 10 (1,9)              |
| Trastuzumab Emtansin                | 15 (1,5)                | 9 (1,7)               |
| Paklitaksel-Karboplatin+ RT         | 13 (1,3)                | 2 (0,3)               |
| Karboplatin-Etoposid                | 13 (1,3)                | 2 (0,3)               |
| Siplatin- Etoposid                  | 11 (1,1)                | 3 (0,5)               |

**Tablo 4.3.** Kemoterapi protokolleri ve bu protokollerin febril nötropeni riski (Devam).

|                                      |                   |                   |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Paklitaksel-Trastuzumab              | 9 (0,9)           | 3 (0,5)           |
| Gemsitabin-Paklitaksel-Sisplatin     | 9 (0,9)           | 3 (0,5)           |
| R-CHOP                               | 5 (0,5)           | 8 (1,5)           |
| FOLFOX-Bevasizumab                   | 8 (0,8)           | 5 (0,9)           |
| Brentüksimab vedotin                 | 2 (0,2)           | 9 (1,7)           |
| FOLFOX-Bevasizumab                   | 9 (0,)            | 5 (0,9)           |
| CAPOX- Bevacizumab                   | 7 (7)             | 5 (0,9)           |
| DCF                                  | 6 (0,6)           | 5 (0,9)           |
| FLOT                                 | 7 (0,7)           | 3 (0,5)           |
| Daratumumab-Bortezomib-Deksametazon  | 2 (0,2)           | 7 (1,3)           |
| CYBORD                               | 3 (0,3)           | 6 (1,1)           |
| İrinotekan-Bevasizumab               | 6 (0,6)           | 2 (0,3)           |
| Dosetaksel-Sisplatin                 | 6 (0,6)           | -                 |
| BEP                                  | 5 (0,5)           | 2 (0,3)           |
| Sisplatin-İrinotekan                 | 2 (0,2)           | 5 (0,9)           |
| FOLFOX- Setüksimab                   | 4 (0,4)           | 2 (0,3)           |
| Paklitaksel-Karboplatin-Bevacizumab  | 5 (0,5)           | 1(0,2)            |
| Gemsitabin-Kapesitabin               | 3 (0,3)           | 2 (0,3)           |
| Gemsitabin-Nab-Paklitaksel-Sisplatin | 5 (0,5)           | -                 |
| Vinorelbin-Sisplatin                 | 4 (0,4)           | -                 |
| FOLFOX-Panitumumab                   | 3 (0,3)           | -                 |
| FOLFOX-Nivolumab                     | 3 (0,3)           | -                 |
| Siplatin-Etoposid + RT               | 2 (0,2)           | 1 (0,2)           |
| Paklitaksel-Sisplatin                | 1 (0,1)           | 2 (0,3)           |
| Trastuzumab-Pertuzumab-Karboplatin   | 1 (0,1)           | 1 (0,2)           |
| FEC                                  | 1 (0,1)           | 1 (0,2)           |
| CHOEP                                | 1 (0,1)           | 1 (0,2)           |
| Dosetaksel-Karboplatin               | 1 (0,1)           | 1 (0,2)           |
| R-GEMOX                              | 2 (0,2)           | -                 |
| Paklitaksel-Karboplatin-Nivolumab    | 2 (0,2)           | -                 |
| GEMOX                                | 1 (0,1)           | -                 |
| Dosetaksel -Kapesitabin-Trastuzumab  | 1 (0,1)           | -                 |
| R-CVP                                | 1 (0,1)           | -                 |
| Gemsitabin -Nivolumab                | 1 (0,1)           | -                 |
| Gemsitabin-Sisplatin-Pembrolizumab   | 1 (0,1)           | -                 |
| Temozolomid-Sisplatin                | 1 (0,1)           | -                 |
| Kabazitaksel                         | 1 (0,1)           | -                 |
| İrinotekan-Karboplatin               | 1 (0,1)           | -                 |
| <b>FN riski &lt;%10;</b>             | <b>478 (48,2)</b> | <b>223 (42,8)</b> |
| Sisplatin + RT                       | 41 (4,1)          | 23 (4,4)          |
| Nivolumab                            | 48 (4,8)          | 6 (1,1)           |
| Gemsitabin-Sisplatin                 | 27 (2,7)          | 10 (1,9)          |
| Gemsitabin                           | 24 (2,4)          | 17 (3,2)          |
| Trastuzumab                          | 24 (2,4)          | 11 (2,1)          |
| Paklitaksel(haftalık)                | 22 (2,2)          | 11 (2,1)          |
| Gemsitabin-Nab-Paklitaksel           | 21 (2,1)          | 10 (1,9)          |

**Tablo 4.3.** Kemoterapi protokolleri ve bu protokollerin febril nötropeni riski (Devam).

|                                      |          |         |
|--------------------------------------|----------|---------|
| Ritüksimab                           | 20 (2)   | 7 (1,3) |
| FOLFIRI                              | 14 (1,4) | 9 (1,7) |
| FOLFIRI-Setüksimab                   | 14 (1,4) | 8 (1,5) |
| FOLFIRI-Bevasizumab                  | 14 (1,4) | 5 (0,9) |
| Gemsitabin-Karboplatin               | 14 (1,4) | 5 (0,9) |
| Karboplatin-Etoposid (haftalık)      | 13 (1,3) | 8 (1,5) |
| Karboplatin (haftalık)               | 13 (1,3) | 7 (1,3) |
| Pemetrekset-Karboplatin              | 12 (1,2) | 9 (1,7) |
| Trastuzumab-Pertuzumab-Dosetaksel    | 10 (1)   | 6 (1,1) |
| Bevasizumab                          | 10 (1)   | -       |
| Atezolizumab                         | 9 (0,9)  | 1 (0,2) |
| Pemetrekset                          | 11 (1,1) | -       |
| Sisplatin                            | 6 (0,6)  | 5 (0,9) |
| Gemsitabin+RT                        | 6 (0,6)  | 4 (0,7) |
| Eribulin                             | 6 (0,6)  | 2 (0,3) |
| İrinotekan                           | 6 (0,6)  | 2 (0,3) |
| FUFA                                 | 5 (0,5)  | 3 (0,5) |
| Setüksimab                           | 5 (0,5)  | 2 (0,3) |
| Pemetrekset-Sisplatin                | 2 (0,2)  | 5 (0,9) |
| Vinorelbin                           | 6 (0,6)  | -       |
| Doksorubisin-Bevacizumab             | 4 (0,4)  | 2 (0,3) |
| Ritüksimab-Bendamustine              | 4 (0,4)  | 2 (0,3) |
| Karboplatin (haftalık)               | 3 (0,3)  | 3 (0,5) |
| Pembrolizumab                        | 5 (0,5)  | -       |
| Pemetrekset-Bevasizumab-Sisplatin    | 1 (0,1)  | 4 (0,7) |
| Pemetrekset-Sisplatin-Pembrolizumab  | 1 (0,1)  | 4 (0,7) |
| Paklitaksel-Sisplatin-Bevasizumab    | 2 (0,2)  | 3 (0,5) |
| EC                                   | 2 (0,2)  | 2 (0,3) |
| CMF                                  | 3 (0,3)  | 2 (0,3) |
| Lipozomal Doksorubisin-Karboplatin   | 2 (0,2)  | 2 (0,3) |
| Doksorubisin-Karboplatin-Bevasizumab | 3 (0,3)  | 1 (0,2) |
| Sisplatin+RT                         | 3 (0,3)  | 1 (0,2) |
| Sisplatin-Trastuzumab                | 1 (0,1)  | 3 (0,5) |
| Ritüksimab (haftalık)                | 2 (0,2)  | 1 (0,2) |
| CAP                                  | 2 (0,2)  | 1 (0,2) |
| Methotreksat                         | 2 (0,2)  | 1 (0,2) |
| Trastuzumab-Pertuzumab               | 1 (0,1)  | 2 (0,3) |
| Deruxtekan                           | 1 (0,1)  | 2 (0,3) |
| Gemsitabin-Paklitaksel               | 1 (0,1)  | 2 (0,3) |
| Trastuzumab-deruxtekan               | 1 (0,1)  | 2 (0,3) |
| Topotekan                            | 1 (0,1)  | 2 (0,3) |
| CAV                                  | 1 (0,1)  | 1 (0,2) |
| Kapesitabin-Setüksimab               | 1 (0,1)  | 1 (0,2) |
| Sisplatin (haftalık)                 | 1 (0,1)  | 1 (0,2) |
| Bevasizumab-Durvalumab               | 2 (0,2)  | -       |
| Bevasizumab-Kapesitabin              | 2 (0,2)  | -       |

**Tablo 4.3.** Kemoterapi protokolleri ve bu protokollerin febril nötropeni riski (Devam).

|                                       |         |         |
|---------------------------------------|---------|---------|
| Sisplatin-Kapesitabin                 | 1 (0,1) | 1 (0,2) |
| Trastuzumab-Vinorelbin                | 1 (0,1) | 1 (0,2) |
| EOX                                   | 1 (0,1) | 1 (0,2) |
| Kapesitabin-Trastuzumab               | 1(0,1)  | 1 (0,2) |
| 5-FU                                  | 1 (0,1) | 1 (0,2) |
| Atezolizumab-Tirogulumab              | 1 (0,1) | -       |
| Lenvanitinib-Pembrolizumab            | 1 (0,1) | -       |
| FOLFIRI- Panitumumab                  | 1 (0,1) | -       |
| Epirubusin                            | 1 (0,1) | -       |
| Nivolumab-Methotreksat                | 1 (0,1) | -       |
| İpilimumab-Nivolumab                  | 1 (0,1) | -       |
| Atezolizumab-Paklitaksel              | 1 (0,1) | -       |
| Gemsitabin-Trastuzumab                | 1 (0,1) | -       |
| Pemetreksed-Karboplatin-Pembrolizumab | 1 (0,1) | -       |
| Paklitaksel-Bevacizumab               | 1 (0,1) | -       |
| Karmustin                             | 1 (0,1) | -       |
| Vinkristin                            | 1 (0,1) | -       |

AC: Doksorubisin-Siklofosfamid, ABVD: Doksorubisin-Bleomisin-Vinblastin-Dakarbazin, BEP: Bleomisin-Etoposid-Sisplatin, CAF: Siklofosfamid-Doksorubisin-5-Fluourasil, CAPOX: CAV: Siklofosfamid-Doksorubisin-Vinkristin, CHOEP: Siklofosfamid-Doksorubisin-Vinkristin-Etoposid-Prednisolon, CMF: Siklofosfamid-Metotreksat-Fluorourasil, CYBORD: Deksametazon-Siklofosfamid-Bortezomib, DARA-CAR-DEX: Daratumumab-Carfilzomib-Deksametazon, DCF: Dosetaksel-Sisplatin-Fluorourasil, DCX: Doksorubisin-Siklofosfamid-Kapesitabin, EC: Epirubusin-Siklofosfamid, EOX: Epirubusin-Oksaliplatin-Kapesitabin, FCR: Fludarabin-Siklofosfamid-Ritüksimab, FEC: Fluorourasil-Epirubusin-Siklofosfamid, FLOT: Fluorourasil-Lökoverin-Oksaliplatin-Dosetaksel, FOLFIRI: Fluorourasil- Lökoverin-İrinotekan, FOLFIRINOX: Fluorourasil-Oksaliplatin-Folinik asit-İrinotekan, FOLFOX: Fluorourasil-Oksaliplatin-Folinik asit, FUFU: Fluorourasil-Lökoverin, GAMEC: yüksek doz Methotreksat- Aktinomisin-D ve Etoposid, GEMOX: Gemsitabin-Oksaliplatin, Hyper CVAD: Siklofosfamid- Deksametazon-Mesna,-Doksorubisin-Vinkristin, IMA: İfosfamid-Mesna, TİP: Paklitaksel- Sisplatin-İfosfamid, R-CHOP: Ritüksimab-Siklofosfamid-Doksorubisin-Vinkristin-Prednizon, R-CVP: Ritüksimab-Siklofosfamid-Vinkristin-Prednisolon, R-GEMOX: Ritüksimab-Gemsitabin-Oksaliplatin, R-ICE: Ritüksimab-İfosfamid, Karboplatin, Etoposid, RT:Radyoterapi, VACA:Vinkristin-Aktinomisin-D-Siklofosfamid-Doksorubisin Siklofosfamid, VRd-Lite: Deksametazon-Lenalidomid-Bortezomib

Retrospektif ve prospektif dönemde hastaların aldıkları kemoterapi protokollerinin FN riskleri karşılaştırıldığında; prospektif dönemde FN riski >%20 olan (yüksek risk) protokol kullanan hasta sayısının daha fazla olduğu ( $p=0,002$ ), FN riski %10-20 olan (orta risk) protokollerin her iki çalışma döneminde benzer sıklıkta kullanıldığı ( $p=0,81$ ) ve retrospektif dönemde FN riski <%10 olan (düşük risk) protokollerin daha çok kullanıldığı ( $p=0,04$ ) görülmektedir.

Kullanılan kemoterapi protokolünün FN riski %10-20 arasında olan (orta risk) hastalar, kılavuzunun belirlediği risk faktörlerinin varlığına göre detaylı değerlendirilmiştir (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Febril nötropeni riski %10-20 olan protokolleri kullanan hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

| Risk faktörleri   | n (%)                   |                       | p           |
|---|-------------------------|-----------------------|-------------|
|   | Retrospektif<br>(n=375) | Prospektif<br>(n=194) |             |
| Önceki kemoterapi veya radyoterapi                            | 19 (4,9)                | 13 (6,3)              | 0,55        |
| Dirençli nötropeni  | -                       | -                     | -           |
| Tümörün kemik iliğine dağılımı                                | 28 (7,3)                | 15 (4,9)              | 0,25        |
| Son zamanlarda cerrahi ve/veya açık yara                      | 11 (2,9)                | 10                    | 0,67        |
| Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk<br>(bilirubin >2,0 mg/dL) | -                       | -                     | -           |
| Böbrek disfonksiyonu (CrCL<50 mL/dk)                          | -                       | 2 (1)                 | -           |
| Tam doz kemoterapi alan >65 yaş hasta                         | 82 (21,5)               | 41 (20)               | 0,70        |
| <b>En az 1 risk faktörü olan hasta sayısı</b>                 | <b>140 (36,7)</b>       | <b>81 (39,7)</b>      | <b>0,20</b> |

İstatistiksel analiz: Ki-Kare testi uygulanmıştır.

Retrospektif dönem içerisinde yer alan FN riski %10-20 olan protokollerle tedavi edilen hastaların %36,7'sinde en az 1 risk faktörü bulunurken; prospektif dönemde dahil edilen hastaların %39,7'sinde en az 1 risk faktörü bulunmaktadır ( $p=0,2$ ). En sık saptanan risk faktörü; 'tam doz kemoterapi alan >65 yaş hasta' olmuştur. Retrospektif dönemdeki riskli hastaların sahip olduğu ortalama risk faktörü sayısı ( $\pm$ standart sapma) 1,06 ( $\pm 0,246$ ) iken; prospektif dönemdeki hastalarda bu sayı 1,09 ( $\pm 0,30$ ) olarak bulunmuştur ( $p=0,35$ ).

Retrospektif ve prospektif dönemde hastaların her kürdeki FN riski değerlendirilmiş ve FN riski >%20 ve %10-20 arasında olup en az 1 risk faktörü bulunan hastalar 'Riskli'; FN riski <%10 olan hastalar 'Risk yok' olarak sınıflandırılarak Tablo 4.5'te belirtilmiştir.

**Tablo 4.5.** Hastaların her kürde değerlendirilen febril nötropeni riski.

|                           | n (%)      |            |            |            | p                |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------------|
|                           | 1.kür      | 2.kür      | 3.kür      | 4.kür      |                  |
| <b>Retrospektif Dönem</b> |            |            |            |            |                  |
| <b>Riskli</b>             | 233 (23,5) | 230 (23,7) | 232 (24,4) | 198 (24,6) | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Risk yok</b>           | 758 (76,5) | 740 (76,3) | 717 (75,6) | 608 (75,4) |                  |
| <b>Prospektif Dönem</b>   |            |            |            |            |                  |
| <b>Riskli</b>             | 138 (26,5) | 127 (28,9) | 109 (29)   | 55 (27,7)  | 0,94             |
| <b>Risk yok</b>           | 383 (73,5) | 313 (71,1) | 267 (71)   | 143 (72,3) |                  |

İstatistiksel analiz: Cochran Q testi uygulanmıştır.

Retrospektif dönemde; riskli hasta oranı kürler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artarken ( $p < 0,001$ ); prospektif dönemde dahil edilen hastalar için kürler arasında riskli hasta oranında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0,94$ ).

Febril nötropeni riski açısından hastaların primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanımları değerlendirilmiş olup, retrospektif dönem hastalarında ne yazık ki kısıtlı veriye ulaşılabilmıştır. Prospektif dönemde riskli olarak kabul edilen hastaların 131 (%94,9)'inin, retrospektif dönem hastalarının 187 (%89,5)'sinin primer profilaksi amacıyla G-CSF kullandığı görülmüştür ( $p = 0,072$ ). Riskli kategoride olmamasına rağmen retrospektif dönemde 22 (%15,5) hastada ve prospektif dönemde ise 3 hastada (%0,3) G-CSF kullanımını saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).

Hastaların kullandıkları G-CSF türü incelendiğinde; retrospektif dönemde primer profilaksi ile G-CSF kullanan hastaların 108 (%58)'i filgrastim, 79'u (%42) lenograstim kullanmış olup, prospektif dönemde hastaların 72 (%55)'si filgrastim ve 59 (%45)'u lenograstim kullanmıştır ( $p = 0,62$ ).

Hastaların G-CSF kullanım süresi değerlendirildiğinde; retrospektif dönemde ve prospektif dönemlerde hastalar primer profilaksi amacı ile G-CSF'i 3-5 gün (ortanca: 5 gün) kullanmıştır.

### 4.3. Febril Nötropeni Profilaksisinin Değerlendirilmesi

Hastaların FN profilaksisi için kullandığı antimikrobiyal ilaçlar değerlendirildiğinde; retrospektif dönemde incelenen 991 hastanın 44'ünde (%4,43) antibakteriyel profilaksinin gerekli olduğu, ancak sadece 32 hastada gerekli olan bu



profilaksinin alındığı, 12 hasta için ise herhangi bir bilgi bulunmadığı saptanmıştır. Bu nedenle retrospektif döneme ait değerlendirmeler 32 hasta için yapılmıştır. Prospektif dönemdeki 521 hastanın 66'sında (%12,66) antibakteriyel profilaksinin gerekli olduğu saptanmış, bu hastaların 65'inde hekim tarafından, 1'inde klinik eczacının servis ekibine önerisi ile doğru antibakteriyel profilaksiye başlanmıştır. Hastaların aldığı antibakteriyel profilaksinin kılavuza uygunluk kriterleri açısından değerlendirilmesi Tablo 4.6'de yer almaktadır.

**Tablo 4.6.** Hastaların antibakteriyel profilaksinin kılavuza uygunluğunun değerlendirilmesi.

|   | n (%)                  |                      | p                |
|---|------------------------|----------------------|------------------|
|   | Retrospektif<br>(n=32) | Prospektif<br>(n=66) |                  |
| <b>Antibakteriyel profilaksi</b>          |                        |                      |                  |
| Uygun hastalara başlanması                | 30 (93,75)             | 65 (98,48)           | 0,67             |
| Uygun zamanda başlanması                  | 22 (68,75)             | 58 (87,87)           | <b>0,04</b>      |
| Uygun dozda başlanması                    | 30 (93,75)             | 64 (96,96)           | 0,33             |
| Uygun sürede kullanılması                 | 12 (37,50)             | 54 (81,81)           | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>PCP için antibakteriyel profilaksi</b> |                        |                      |                  |
| Uygun hastalara başlanması                | 24 (75)                | 56 (84,8)            | 0,23             |
| Uygun zamanda başlanması                  | 20 (62,50)             | 53 (80,30)           | <b>0,058</b>     |
| Uygun dozda başlanması                    | 24 (75)                | 56 (84,8)            | 0,23             |
| Uygun sürede kullanılması                 | -                      | 50 (75,75)           | -                |

PCP: *Pneumocystis* Pnömonisi  
İstatistiksel analiz: Ki-kare testi uygulanmıştır.

Antibakteriyel profilaksi uygunluğu her iki dönem için değerlendirildiğinde; tedavinin uygun zamanda başlanması ( $p=0,04$ ) ve uygun sürede kullanılması ( $p<0,001$ ) açısından prospektif dönemde anlamlı bir artış gözlenmiştir. Antibakteriyel profilaksinin kılavuza uygunluğunu değerlendirmek için belirlenen 4 kritere genel uyum değerlendirildiğinde; retrospektif dönem için uyum %72,72 iken; prospektif dönemde bu oran %90,90 olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

PCP profilaksisi için belirlenen 3 kritere genel uyum değerlendirildiğinde; retrospektif dönem için uyum %70 iken; prospektif dönemde bu oran %82 olarak bulunmuştur ( $p=0,03$ ). Retrospektif döneme ait PCP profilaksisinin kullanım süresi;

hastaların taburculuk reçeteleri ve reçetelenen bu antibiyotikleri ne kadar süre kullandığı tespit edilemediği için değerlendirilememiştir.

Hastaların FN profilaksisi için kullandığı antifungal tedaviler değerlendirildiğinde; retrospektif dönemde incelenen hastalarda 44 (%4,43) hasta için antifungal profilaksinin gerekli olduğu tespit edilirken, prospektif dönemdeki hastaların 66 (%12,66)'sında antifungal profilaksi gerekliliği saptanmıştır. Hastaların aldığı antifungal profilaksinin kılavuza uygunluk kriterleri açısından değerlendirilmesi Tablo 4.7'de yer almaktadır.

**Tablo 4.7.** Hastaların antifungal profilaksinin kılavuza uygunluğunun değerlendirilmesi.

| Antifungal profilaksi  | n (%)                  |                      | p                |
|--|------------------------|----------------------|------------------|
|  | Retrospektif<br>(n=44) | Prospektif<br>(n=66) |                  |
| Beklenen nötrojeni süresi $\geq 7$ gün olan hastalarda tedavi başlanması | 41 (93,8)              | 66 (100)             | 0,10             |
| Antifungal profilaksi başlanan hastanın;                                 |                        |                      |                  |
| <i>Doğru ajan seçiminin yapılması</i>                                    | 37 (84,4)              | 64 (97)              | <b>0,03</b>      |
| <i>Uygun dozda başlanması</i>  | 25 (56,3)              | 60 (90,9)            | <b>&lt;0,001</b> |
| <i>Uygun sürede kullanılması</i>   | 22 (50)                | 57 (86,4)            | <b>&lt;0,001</b> |

İstatistiksel analiz: Ki-kare testi uygulanmıştır.

Antifungal profilaksi için belirlenen 4 kritere genel uyum değerlendirildiğinde; retrospektif dönem için uyum %71 iken, prospektif dönemde bu oran %93,5 olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

#### 4.4. Febril Nötropeni Tedavilerinin Değerlendirilmesi

Retrospektif dönemde çalışmaya dahil edilen hastaların çalışma süresince 60 (%6)'ında ve prospektif dönemde ise takip edilen hastaların 93 (% 17,8)'ünde ilk FN epizodu gözlenmiştir ve bu hastalarda FN tedavisi uygulanmıştır.

Febril nötrojeni epizodu gözlenen hastalar detaylı olarak değerlendirildiğinde; prospektif dönemdeki hastaların yaş ortalamasının ( $\pm$ standart sapma) retrospektif dönemdeki hastalardan daha fazla olduğu saptanmıştır (58,5 ( $\pm 10,35$ ) ve 53,25 ( $\pm 16,07$ ) yaş;  $p=0,02$ ).

Bu hastaların kemoterapi protokollerinin riski değerlendirildiğinde; retrospektif dönemde FN riski  $>20\%$  olan 20 (%33,3) hasta, FN riski  $10-20\%$  olan 22 (%36,7) hasta ve FN riski  $<10\%$  olan 18 (%30) hasta şeklinde gözlenirken, prospektif dönemde FN riski  $>20\%$  olan 37 (%39,8) hasta, FN riski  $10-20\%$  olan 49 (% 52,7) hasta ve FN riski  $<10\%$  olan 7 (%7,5) hasta bulunmaktadır. Prospektif dönem hastalarının kullandıkları kemoterapi protokollerinin FN riskleri retrospektif dönemden daha yüksektir ( $p=0,001$ ).

FN epizodu gözlenen hastalar; FN komplikasyon riski açısından MASCC (tüm hastalar için) ve CISNE (solid kanser tanısı olan hastalar için) skorları ile değerlendirilmiştir. Buna göre; hastaların MASCC skorlarının ortalaması ( $\pm$ standart sapma) retrospektif dönemde 16,80 (2,30) ve prospektif dönemde ise 15,57 (2,53) olarak bulunmuştur ( $p<0,003$ ).

Hastalarda MASCC skoru değerlendirme kriterlerinin varlığı Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** MASCC skoruna göre hastalarda var olan risk faktörleri

| MASCC kriterleri                                    | n (%)                  |                      | p           |
|---|------------------------|----------------------|-------------|
|   | Retrospektif<br>(n=60) | Prospektif<br>(n=93) |             |
| Febril Nötropeni Yüğü:                              |                        |                      |             |
| — Hiç semptom yok veya hafif semptomlar             | -                      | -                    |             |
| — Orta düzeyde semptomlar                           | 5 (8,33)               | 7 (7,52)             | 0,81        |
| — Ağır semptomlar                                   | 54 (90)                | 87 (93,54)           |             |
| Hipotansiyon yok<br>(Sistolik kan basıncı >90 mmHg) | 58 (96,66)             | 89 (95,69)           | 0,64        |
| Kronik obstrüktif akciğer hastalığı yok             | 56 (93,33)             | 89 (95,69)           | 0,81        |
| Daha önce geçirilmiş mantar enfeksiyonu yok         | 51 (85)                | 72 (77,42)           | <b>0,04</b> |
| Dehidratasyon bulguları yok                         | 60 (100)               | 93 (100)             | -           |
| Ateşin hastane dışında başlaması                    | 5 (8,33)               | 13 (13,98)           |             |
| Yaş <60 yıl   | 31 (51,6)              | 46 (49,46)           | 0,66        |
| <b>MASCC skoru, ortalama (±standart sapma)</b>      | 16,80 (2,30)           | 15,57(2,53)          | <0,003      |
| <i>Skor ≥ 21 (Düşük risk)</i>                       | 4 (6,66)               | 3 (3,22)             | 0,43        |
| <i>Skor &lt; 21 (Yüksek risk)</i>                   | 56 (93,33)             | 90 (96,77)           |             |

İstatistiksel analiz: Ki-kare testi ve T testi uygulanmıştır.

Hastalar MASCC skorunda yer alan birçok kriterin varlığı açısından (önceden geçirilmiş veya ampirik tedavi başlanmış mantar enfeksiyonu şüphesi hariç), retrospektif ve prospektif dönemde benzerlik göstermiştir.

Febril nötropeni epizodu gözlenen hastalar, kanser tanılarına göre solid ve hematolojik kanserler olarak incelendiğinde; MASCC skorunun solid kanser tanısı olan hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Solid kanser tanısı alan hastaların MASCC skorları ortalama ( $\pm$ standart sapma), retrospektif dönemde 17,32 ( $\pm$ 1,91) iken; prospektif dönemde 17,13 ( $\pm$ 1,83) olarak bulunmuştur ( $p=0,68$ ). Hematolojik kanser tanısı olan hastaların MASCC skorları retrospektif ve prospektif dönemde fark olmaksızın, ortalama ( $\pm$ standart sapma) skorlar sırasıyla; 15,61 ( $\pm$ 2,70) ve 14,84 ( $\pm$ 2,50) olarak bulunmuştur ( $p=0,26$ ).

Çalışma kapsamında FN epizodu gözlenen tüm hastalar dahil edilerek yapılan ve kanser tipinin (solid, lenfoma ve myeloid hastalık) MASCC skorları üzerindeki etkisini değerlendiren ANOVA analizinde; miyeloid kanserli hastaların lenfoma ve

solid kanser tanısı alan hastalardan MASCC skorlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlenmiştir (  $p < 0,001$ ).

Alınan kemoterapi protokollerine ve MASCC skorlarına göre FN riski birlikte değerlendirildiğinde; FN riski  $> \%20$  olan protokoller alan ve FN epizodu gözlenen hastaların MASCC skorları açısından yüksek riskli olduğu görülmüştür ( $p=0,04$ ). FN riski  $\% 10-20$  olan ve FN riski  $< \% 10$  olan protokoller alan, FN epizodu gözlenen hastaların MASCC skorları incelendiğinde; retrospektif ve prospektif dönem arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla;  $p=0,80$  ve  $p=0,52$ ).

İlk FN epizodu gözlenen hastaların retrospektif dönemde 41 ( $\%68,3$ )'i ve prospektif dönemde 30 ( $\%32,2$ )'u solid kanser tanısına sahiptir. Bu hastalardaki CISNE skoru değerlendirme kriterlerinin varlığı Tablo 4.9'da gösterilmektedir.

**Tablo 4.9.** CISNE skoru değerlendirme kriterleri.

| CISNE kriterleri  | n (%)                  |                      | p     |
|---|------------------------|----------------------|-------|
|   | Retrospektif<br>(n=41) | Prospektif<br>(n=30) |       |
| ECOG Performans Durumu $\geq 2$                                   | 12 (29,26)             | 10 (33,33)           | 0,59  |
| Stres ilişkili hiperglisemi                                       | 4 (9,75)               | 2 (6,66)             | 1     |
| Kronik obstruktif akciğer hastalığı                               | 2 (4,87)               | 1 (3,33)             | 1     |
| Kronik kardiyovasküler hastalık                                   | 10 (24,39)             | 10 (33,33)           | 0,32  |
| Mukozit Derece $\geq 2$   | 5 (12,19)              | 4 (13,33)            | 1     |
| Monosit $< 200/\mu\text{L}$                                       | 34 (82,90)             | 15 (53,33)           | 0,007 |
| <b>CISNE skoru, ortalama<br/>(<math>\pm</math>standart sapma)</b> | 2,62 (1,38)            | 2,03 (1,44)          | 0,078 |
| <i>Skor <math>&lt; 3</math> (Düşük risk)</i>                      | 20                     | 18                   | 0,34  |
| <i>Skor <math>\geq 3</math> (Yüksek risk)</i>                     | 21                     | 12                   |       |

İstatistiksel analiz: Ki-kare testi ve Mann Witney U uygulanmıştır.

ECOG: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu

Hastalar aldıkları protokolün FN riskine göre sınıflandırıldığında; FN riski  $> \%20$ , FN riski  $\% 10-20$  ve  $< \% 10$  olan hastaların CISNE skorlarının ortalamaları incelendiğinde; prospektif ve retrospektif dönem arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,55$ ,  $p=0,18$  ve  $p=0,24$ ).

CISNE kategorisine sınıflandırılan hastalar aldıkları kemoterapi protokollerine göre değerlendirildiğinde; FN riski  $> \%20$ ,  $\% 10-20$  veya  $< \% 10$  olan

protokolleri alan solid kanser tanısı olan, FN epizodu gözlenen hastaların CISNE skorları arasında; retrospektif ve prospektif dönemde bir fark bulunmamıştır (sırasıyla;  $p=0,68$ ,  $p=0,30$  ve  $p=0,39$ ).

Hastalarda FN komplikasyon riskleri açısından özellikle enfeksiyöz komplikasyonları ve yönetimi değerlendirildiğinde; ilk FN epizodu gözlenen hastalarda kılavuza uygun olarak enfeksiyonu belirlemeye yönelik yapılan tetkikler Tablo 4.10'da gösterilmektedir.

**Tablo 4.10.** FN epizodu gözlenen hastalarda enfeksiyonu belirlemeye yönelik yapılması istenen tetkikler.

|   | n (%)                  |                      |              |
|---|------------------------|----------------------|--------------|
|   | Retrospektif<br>(n=60) | Prospektif<br>(n=93) | p            |
| Hastada gereken tetkiklerin (CBC, elektrolit, kimyasal panel, karaciğer fonksiyon testleri) yapılması | 57 (95)                | 92 (98)              | 0,55         |
| Biri periferik biri katater (tercihen) olmak üzere; iki set kan kültürü alınması                      | 6 (10)                 | 17 (18,2)            | 0,17         |
| İdrar kültürü alınması  | 46 (76,6)              | 81 (87)              | 0,18         |
| Cilt lezyonu varsa, aspirat veya biyopsi alınması (n=1 hasta; n=1 hasta)                              | 1 (100)                | 1 (100)              | -            |
| İshali olan hastada (n=13 hasta; n=21 hasta), dışkıda <i>C. difficile</i> tetkiki yapılması           | 8 (61,5)               | 17 (80,9)            | 0,25         |
| PA akciğer grafisi çekilmesi  | 26 (43)                | 59 (63,3)            | <b>0,008</b> |

CBC Tam kan sayımı: PA: Posteror anterior akciğer  
İstatistiksel analiz: Ki-kare testi

Kılavuz tarafından yapılması önerilen tüm bu tetkikler içerisinde PA akciğer grafisi çekilmesi, prospektif dönemde belirgin olarak daha sık uygulanmıştır ( $p=0,008$ ).

Hastaların gram pozitif ve gram negatif enfeksiyonlar için risk faktörleri Tablo 4.11'de yer almaktadır.

**Tablo 4.11.** Gram pozitif ve Gram negatif enfeksiyonlar için risk faktörlerinin dağılımı

| <i>Risk faktörleri</i>                                 | <b>n (%)</b>                   |                              | <b>p</b>         |
|--|--------------------------------|------------------------------|------------------|
|  | <b>Retrospektif<br/>(n=60)</b> | <b>Prospektif<br/>(n=93)</b> |                  |
| <b><i>Gram negatif bakteri enfeksiyonları;</i></b>     |                                |                              |                  |
| Kinolon profilaksisi                                   | 20                             | 63                           | <b>&lt;0,001</b> |
| Son 1 ay içinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı | 4                              | 10                           | 0,56             |
| Ağır sepsis  | 2                              | 5                            | 0,70             |
| Septik şok   | 2                              | 5                            | 0,70             |
| Dirençli bakteri ile kolonizasyon öyküsü               | 8                              | 14                           | 0,81             |
| Dirençli bakteri ile enfeksiyon öyküsü                 | 4                              | 7                            | 0,87             |
| Hastane kökenli pnömoni                                | 1                              | -                            | 0,38             |
| Son 6 ay içinde yoğun bakım ünitesinde >72 saat yatış  | -                              | -                            | -                |
| <b><i>Gram pozitif bakteri enfeksiyonları;</i></b>     |                                |                              |                  |
| Ağır sepsis  | 2                              | 5                            | 0,70             |
| Septik şok   | 2                              | 5                            | 0,70             |
| MRSA kolonizasyonu                                     | 3                              | 4                            | 0,81             |
| Ağır mukozit (Derece 3-4)                              | 6                              | 11                           | 0,76             |
| Selülit  | 4                              | 9                            | 0,54             |
| Perianal ağrı  | 17                             | 32                           | 0,50             |
| Santral venöz kateter etrafında ağrı                   | 6                              | 7                            | 0,72             |
| Santral venöz kateter etrafında kızarıklık             | 4                              | 10                           | 0,56             |

*MRSA*: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*,

Febril nötropeni epizodu gözlenen hastalarda nötropeni sırasında uygulanan antibakteriyel tedavilerin kılavuza uygunluğu Tablo 4.12’de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** Febril nötropeni varlığında uygulanan antibakteriyel tedavilerin kılavuza uygunluğu

|   | n (%)                  |                      | p            |
|---|------------------------|----------------------|--------------|
|   | Retrospektif<br>(n=60) | Prospektif<br>(n=93) |              |
| Hastanın riskine uygun ampirik antibakteriyel tedaviye başlanması   | 56 (93,33)             | 90 (96,77)           | 0,43         |
| Ampirik tedavinin   |                        |                      |              |
| <i>Uygun zamanda başlanması</i>   | 54 (90)                | 93 (100)             | <b>0,01</b>  |
| <i>Uygun dozda başlanması</i>   | 55 (91,66)             | 91 (97,84)           | 0,10         |
| <i>Uygun sürede kullanılması</i>  | 45 (75)                | 87 (93,54)           | <b>0,004</b> |
| Kan kültürü sonucu spesifik tedavi alması   | 13 (90)                | 19 (95,69)           | 0,44         |
| Spesifik tedavi alan hastanın;  |                        |                      |              |
| <i>Uygun dozda başlanması</i>   | 11 (75)                | 17 (80,9)            | 0,23         |
| <i>Uygun sürede kullanılması</i>  | 11 (75)                | 18 (85,7)            | 0,17         |
| Kan kültürü sonucu ile de-eskalasyon (üreme saptanan hastalarda) yapılması  | 2 (13,3)               | 4 (19)               | 0,31         |
| Klinik kötüleşme, dirençli ateş, dirençli bakteriyemi veya cevapsızlıkta antimikrobiyal tedavinin genişletilmesi, G-CSF tedavisinin eklenmesi | 32 (53,33)             | 61 (65,59)           | 0,18         |

Hastalarda uygulanan antibakteriyel tedavilerin solid, lenfoma ve miyeloid kanserlerdeki uygunluğu detaylı değerlendirildiğinde; solid kanser tanısı olan hastalarda; ampirik tedavinin uygun zamanda başlaması ( $p=0,078$ ), uygun dozda alınması ( $p=0,25$ ) kriterleri ile birlikte; kültür spesifik tedavi almak, bu tedavinin uygun doz ve uygun sürede kullanılması, de-eskalasyon oranları ve klinik kötüleşme ile G-CSF başlama kriterlerinde ( $p>0,05$ ) retrospektif ve prospektif dönem arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, tedavinin uygun sürede kullanılması kriterinde prospektif dönemde anlamlı bir artış saptanmıştır ( $p=0,015$ ).

Lenfoma tanısı alan hastalarda, ampirik tedavinin uygun zamanda başlanması ( $p=0,10$ ), uygun dozda ( $p=0,10$ ) ve uygun sürede ( $p=0,31$ ) kullanılması kriterleri ile birlikte; kültür spesifik tedavi alınması ( $p=0,47$ ) ve bu tedavinin uygun sürede kullanılması ( $p=0,38$ ) kriterlerinde; tedavi devamında de-eskalasyon yapılması ( $p=0,15$ ), klinik kötüleşme ile antibiyotiğin genişletilmesi ve G-CSF başlanması ( $p=1$ ) kriterlerinde retrospektif ve prospektif dönem arasında anlamlı bir fark



bulunmamıştır. Ancak kültür spesifik tedavinin uygun dozda alınması kriteri prospektif dönemde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,04$ ).

Myeloid kanser tanısı alan hastalarda antibakteriyel tedavinin değerlendirildiği hiçbir kriterlerde retrospektif ve prospektif dönem arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Hastaların FN epizodları sırasında aldıkları antifungal tedavinin belirlenen uygunluk kriterlerine göre dağılımı Tablo 4.13'te yer almaktadır.

**Tablo 4.13.** Febril nötropeni varlığında uygulanan antifungal tedavilerinin kılavuza uygunluğu.

|   | n (%)                  |                      | p    |
|---|------------------------|----------------------|------|
|   | Retrospektif<br>(n=20) | Prospektif<br>(n=25) |      |
| ≥4 gün ampirik tedaviye rağmen ateşi devam eden hastada değerlendirilmenin yapılması (antifungal tedavi için gerekli tetkiklerin yapılması, riskin değerlendirilmesi, enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılması, +/- tedavinin başlanması) | 20 (100)               | 25 (100)             | 0,82 |
| Endikasyona uygun antifungal tedavinin başlanması   | 18 (90)                | 22 (90)              | 1    |

Hastalar kanser türlerine göre (solid, lenfoma, miyelod) değerlendirildiğinde; antifungal tedavi uygunluğu açısından belirlenen kriterlerde retrospektif ve prospektif dönem arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Antifungal tedavi alan hastalarda 1 kritere genel uyum yüzdeleri değerlendirildiğinde iki dönem arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

#### 4.5. İlaç İlişkili Sorunların Değerlendirilmesi

Prospektif dönemde çalışmaya dahil edilen 521 hastanın 323'ünde takip süresi boyunca 346 ilaç ilişkili sorun (İLİS) tespit edilmiştir (1,07 İLİS/hasta). Tespit edilen bu sorunlar, PCNE versiyon 9.1 (Türkçe versiyonu) kullanılarak kategorize edilmiştir (Tablo 4.14). Klinik eczacı tarafından tespit edilen bu sorunlara yönelik belirlenen çözüm önerileri hastaya veya hastanın ilgili hekimine iletilmiştir (Tablo 4.15 ve Tablo 4.16).

**Tablo 4.14.** Prospektif dönemde hastalarda tespit edilen ilaç ilişkili sorunlar

| Birincil alan                 | Kod  | Nedenler  |            |
|-------------------------------|------|---|------------|
|                               |      | (olası sorunların olası nedenleri de dahil olmak üzere)   | n (%)      |
| <b>1.İlaç seçimi</b>          | N1.1 | Kılavuzlara/formüllere göre uygun olmayan ilaç  | 2 (0,5)    |
|                               | N1.2 | İlaç için endikasyon yok  | 14 (4)     |
|                               | N1.3 | İlaçların diğer ilaçlarla veya bitkisel vb gıda takviyeleri ile uygun olmayan kombinasyonu                | 101 (29,1) |
|                               | N1.4 | Terapötik grup veya etkin maddenin uygun olmayan tekrarı  | 14 (4)     |
|                               | N1.5 | Mevcut bir endikasyon için ilaç tedavisi yok veya eksik   | 18 (5,2)   |
|                               | N1.6 | Endikasyon için çok fazla farklı ilaç/etkin madde reçete edilmiş  | 16 (4,6)   |
| <b>2.Dozaj formu</b>          | N2.1 | Uygun olmayan dozaj şekli/formülasyon   | 3 (0,8)    |
| <b>3.Doz seçimi</b>           | N3.1 | İlaç dozu çok düşük   | 45 (13)    |
|                               | N3.2 | Tek bir etkin maddenin ilaç dozu çok yüksek   | 21 (6)     |
|                               | N3.3 | Doz rejimi yeterli sıklıkta değil   | 5 (1,4)    |
|                               | N3.4 | Doz rejimi çok sık  | 4 (1,1)    |
|                               | N3.5 | Dozun zamanlaması ile ilgili talimatlar açık değil, yanlış veya eksik                                     | 6 (1,6)    |
| <b>4.Tedavi Süresi</b>        | N4.1 | Tedavi süresi çok kısa  | 2 (0,5)    |
|                               | N4.2 | Tedavi süresi çok uzun  | 41 (11,8)  |
| <b>5.Dağıtım</b>              | N5.2 | Gerekli bilgi verilmemiş veya yanlış bilgi verilmiş   | 6 (1,6)    |
| <b>6.İlaç kullanım süreci</b> | N6.2 | İlaç, bir sağlık çalışanı tarafından gerektiğinden az uygulanmış  | 2 (0,5)    |
| <b>7.Hastayla ilgili</b>      | N7.6 | Hasta ilacı uygun olmayan koşullarda saklıyor   | 7 (2)      |
|                               | N7.7 | Uygun olmayan zamanlama veya doz aralıkları   | 12 (3,4)   |
|                               | N7.8 | Hasta ilacı kasıtlı olmadan (farkında olmayarak) yanlış şekilde uygulamakta/kullanmakta                   | 10 (2,8)   |
| <b>9. Diğer</b>               | N9.1 | Tedavi sonucu (terapötik ilaç izlemi de dahil olmak üzere) izlenmemiş veya uygun olmayan şekilde izlenmiş | 17 (4,9)   |

**Tablo 4.15.** Tespit edilen ilaç ilişkili sorunlar için yapılan önerilerin dağılımı.

| Birincil alan                           | Kod  | Öneriler   | n (%)      |
|---|------|--|------------|
| <b>1.Reçeteyi yazan hekim düzeyinde</b> | G1.3 | Reçeteyi yazan hekime öneri teklif edildi        | 310 (89,5) |
|   | G1.4 | Öneri reçeteyi yazan hekimle birlikte tartışıldı | 30 (8,6)   |
| <b>2.Hasta düzeyinde</b>                | G2.1 | Hasta (ilaç) danışmanlığı yapıldı                | 45 (13)    |
| <b>3.İlaç düzeyinde</b>                 | G3.1 | İlaç ..... olarak değiştirildi                   | 21 (6)     |
|   | G3.2 | Doz ..... olarak değiştirildi                    | 70 (20,2)  |
|   | G3.3 | Formülasyon ..... olarak değiştirildi            | 9 (2,6)    |
|   | G3.4 | Kullanma talimatı ..... olarak değiştirildi      | 18 (5,2)   |
|   | G3.5 | İlaç kullanımına ara verildi veya ilaç kesildi   | 150 (43,3) |
|   | G3.6 | Yeni ilaca başlandı                              | 18 (5,2)   |

**Tablo 4.16.** İlaç ilişkili sorunların kabul durumu ve sonuçların dağılımı

| Birincil alan   | Kod         | Kabul Durumu   | n (%)      |
|---|-------------|--|------------|
| <b>1.Öneri kabul edildi (hekim veya hasta tarafından)</b> | <b>K1.1</b> | Öneri kabul edildi ve tamamen uygulandı                | 323 (93,3) |
|   | <b>K1.2</b> | Öneri kabul edildi, kısmen uygulandı                   | -          |
|   | <b>K1.3</b> | Öneri kabul edildi, fakat uygulanmadı                  | 16 (4,6)   |
|   | <b>K1.4</b> | Öneri kabul edildi, uygulama durumu hakkında bilgi yok | 7 (2)      |
| <b>2.Öneri kabul edilmedi</b>                             | <b>K2.2</b> | Öneri kabul edilmedi: mutabakata varılmadı             | 4 (1,1)    |
| <b>Sonuç</b>  |             |  |            |
| <b>0.Bilinmiyor</b>                                       | <b>Ç0.1</b> | Sorunun durumu bilinmiyor                              | 5 (1,4)    |
| <b>1.Çözümlendi</b>                                       | <b>Ç1.1</b> | Sorun tamamen çözümlendi                               | 337 (97,3) |
| <b>2.Kısmen çözümlendi</b>                                | <b>Ç2.1</b> | Sorun kısmen çözümlendi                                | 4 (1,1)    |

Çalışmamızın prospektif döneminde tespit edilen İLİS'lerden bazıları aşağıda belirtilmiştir. Bu çalışma kapsamında tespit edilen İLİS'lerin birçoğu hastaların FN yönetiminin optimizasyonuna yönelik yapılmış önerilerden oluşmaktadır. Örneğin; flukonazol profilaksisi için 1x200 mg kullanan hastanın dozu 1x400 mg olarak

değiştirilmiş (N3.1 kategorisi); levofloksasin profilaksisi alan bir hastanın nütropeni süresinin bitmesiyle profilaksinin sonlandırılması sağlanmış (N4.2 kategorisi); profilaksi için kullanılan i.v flukonazolden orale geçiş yapılmış (N2.1 kategorisi) ve kapesitabin kullanan hastanın ilacı tok alması ve buzdolabı yerine oda sıcaklığında saklanması (N7.6 kategorisi) gibi sorunlara ilgili önerilerde bulunulmuştur.

## 5.TARTIŞMA

Retrospektif ve prospektif dönemleri olan kesitsel bu çalışma; yeni kanser tanısı almış retrospektif dönemde 991 hasta ve prospektif dönemde 521 hastanın değerlendirilmesiyle sonuçlandırılmıştır. Hastalar aldıkları kemoterapi protokollerinin FN riskine göre sınıflandırılmış olup, FN riski %10-20 olan protokolleri alan hastalar, diğer potansiyel risk faktörlerine göre değerlendirilmiştir. Hastaların primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanımları ve FN için kullandıkları antimikrobiyal profilaksilerin kılavuz kriterlerine uygunluğu değerlendirilmiş olup, prospektif dönemde ayrıca hastalar kemoterapi süreçleri içerisinde takip edilmiş ve bu süre içerisinde FN epizodu geçiren hastaların ampirik ve kültür spesifik tedavileri kılavuz uygunluk kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Baig ve arkadaşlarının (45) yürüttükleri, 86.000'den fazla hastanın elektronik kayıtlarının incelendiği çalışmada, hastaların %9'unun FN riski >%20 olan, %48'inin FN riski %10-20 olan ve %43'ünün FN riski <%10 olan kemoterapi protokollerini aldıkları gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise, hastaların %30,4'ünün FN riski >%20 olan, %53,6'sının FN riski %10-20 olan ve %15'inin FN riski <%10 olan kemoterapi protokolleri aldığını belirtilmiştir (46).

Yapılan bu çalışmada retrospektif dönem hastalarının %13,8'inin FN riski >%20 olan, %37,9'unun FN riski %10-20 olan ve %48'inin FN riski <%10 olan protokolleri aldığı; prospektif dönemde bu oranların sırasıyla %19,9; %37,2 ve %42,8 olduğu bulunmuştur. Bu oranlar literatüre kıyasla bu çalışmada FN riski daha yüksek kemoterapi protokollerinin kullanıldığını göstermekte olup; birçok çalışmada belirtildiği üzere FN riski >%20 ve %10-20 olan protokollerin, kanser hastalarının >%50'sinde kullanıldığını göstermektedir.

Aslam ve arkadaşları (47) tarafından, 13.937 solid kanser tanısı olan hastanın kemoterapi protokolleri incelenmiş olup; FN riski %10-20 olan protokoller arasında sıklıkla karboplatin-paklitaksel (n=5031 hasta), etoposid-karboplatin (n=2737 hasta), RCHOP (n=1793 hasta) ve FOLFOX (n=1638 hasta) rejimlerinin kullanıldığı belirtilmiştir.

Bu çalışmada FN riski %10-20 olan protokoller arasında en sık kullanılan protokollerin, literatür ile benzer şekilde; retrospektif ve prospektif dönemde

CAPOX (sırasıyla; n=69 ve n=38 hasta), paklitaksel-karboplatin (sırasıyla; n= 65 ve n=32 hasta), paklitaksel-karboplatin (haftalık) (sırasıyla; n=22 ve n=13 hasta) ve FOLFOX (sırasıyla; n=19 ve n=10 hasta) olduğu görülmüştür. Bu durum, FN riski %10-20 olan orta riskli kabul edilen bu protokolleri alan hastalar için, hastalık spesifik veya kemoterapi protokolü spesifik daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır.

### ***Febril nötropeni risk faktörlerinin değerlendirilmesi***

Kemoterapinin en önemli doz kısıtlayıcı sorunu olan nötropenide (ve FN'de), primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanımının tedavinin bütünlüğünü ve rölatif doz yoğunluğunu koruduğu bilinmektedir. Bu nedenle FN riski >%20 olan protokolleri alan hastalarda mutlaka primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanımı ve FN riski %10-20 olan protokolü alan hastaların risk faktörlerine göre detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir.

Literatürdeki çalışmalarda FN gelişimi için; cinsiyet, kanser evresi, yaş, önceki nötropeni (ve FN), komorbiditeler, önceki radyoterapi veya kemoterapi, anemi, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kanser kaşeksi, iç hastalık yükü, düşük hemoglobin seviyesi, iskemik kalp hastalığı ve antibiyotik profilaksisinin olmayışı gibi risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak belirlenen bu risk faktörlerinin hastalarda nasıl değerlendirilmesi gerektiği ve bu faktörlerin riski belirlemedeki üstünlüğü (gücü) belirtilmemiştir (46).

Bu çalışmada, hastaların değerlendirilmesi için belirlenen risk faktörleri; önceki kemoterapi veya radyoterapi, dirençli nötropeni, tümörün kemik iliğine dağılımı, son zamanlarda cerrahi ve/veya açık yara, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk (bilirubin >2,0 mg/dL), böbrek disfonksiyonu (CrCl <50 mL/dk) ve tam doz kemoterapi alan >65 yaş hasta'dır. Bu risk faktörlerinden herhangi birinin varlığı durumunda hasta, FN gelişimi için riskli kabul edilmiştir.

Flanigan ve arkadaşları çalışmalarında (48); FN epizodu gözlenen hastaların %86'sında en az 1 risk faktörü bulunduğunu ve yaygın olan risk faktörlerinin sırasıyla; geçirilmiş cerrahi (%86), radyoterapi (%24,0), ≥65 yaş (%21,3), kemik metastazı (%17,0), böbrek disfonksiyonu (%14,2) ve şiddetli karaciğer disfonksiyonu (%3,3) olduğunu belirtmiştir.

Aslam ve arkadaşları (47), FN riski %10-20 olan protokolleri alan kanser hastalarını risk faktörlerine göre değerlendirmiş ve en sık karşılaşılan risk faktörünün ‘son zamanlardaki cerrahi’ ve ‘tam doz tedavi alan >65 yaş’ olarak belirtmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %20’sinin sadece 1 risk faktörüne sahip olduğu ve geri kalan %78’inin 2 veya daha fazla risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Ancak çalışma sonucunda, risk faktörü sayısındaki artışın primer profilaksi amacı ile G-CSF kullanımını aynı oranda artırmadığı vurgulanmıştır.

Bu çalışmada ise benzer şekilde, FN riski %10-20 olan protokolleri alan hastalarda; retrospektif dönemde ve prospektif dönemde en sık karşılaşılan risk faktörü ‘65 yaş üzerinde olup tam doz kemoterapi almak’ olduğu bulunmuştur. Retrospektif dönemde bu protokolleri alan hastaların %36,74’ünde en az 1 risk faktörü bulunurken; prospektif dönemdeki hastaların %39,7’sinde en az 1 risk faktörü bulunduğu saptanmıştır.

### ***Primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanımının değerlendirilmesi***

Hastaların primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanımlarını değerlendiren çalışmalar incelendiğinde; Baig ve arkadaşları (45), FN riski >%20 olan kemoterapi protokollerini alan hastaların %59’unun, FN riski %10-20 olan kemoterapi protokollerini alan hastalarının %29’unun ve FN riski <%10 olan hastaların %11’inin primer profilaksi amacıyla G-CSF kullandıklarını belirtmiştir.

Aagard ve arkadaşları (17), solid kanser tanısı olan 4590 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmalarında, hastaların %71,6’sının primer profilaksi amacıyla G-CSF kullandığını göstermiştir.

Aslam ve arkadaşları (47), FN riski %10-20 olan kemoterapi protokollerini alan hastaların %35’inin primer profilaksi amacıyla, G-CSF kullanımlarının olduğunu, ancak hastaların %54’ünde profilaksi amacıyla G-CSF kullanımlarının bulunmadığını belirtmiştir.

Bu çalışmada riskli olarak kabul edilen (FN riski %10-20 ve >%20); retrospektif dönemde 187 (%89,5) hastanın, prospektif dönemde ise 131 (%94,9) hastanın primer profilaksi amacıyla G-CSF kullandığı görülmüştür. Her iki dönemde FN riski >%20 olan kemoterapi protokollerini alan tüm hastaların primer profilaksi amacıyla G-CSF kullandığı saptanmıştır. Bu çalışmanın birincil sonuç ölçütlerinde

yer alan riskli tespit edilen hastalarda primer G-CSF kullanım oranı prospektif dönemde retrospektif döneme kıyasla artırılmış ( $p=0,07$ ) ancak istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Bu durum, retrospektif dönemde primer profilaksi amacıyla G-CSF kullanan kısıtlı hasta verisinin elde edilmesiyle ilişkilendirilmektedir. Primer profilaksi ile G-CSF kullanımında riskli hastada doğru profilaksinin uygulanmasının yanı sıra riskli kategoride olmamasına rağmen G-CSF kullanan hasta sayısında prospektif dönemde önemli bir azalma gözlenmiştir ( $p<0,001$ ).

Aslam ve arkadaşları (47), çalışmalarında hastaların %2'sinin herhangi bir risk faktörü bulunmamasına rağmen primer profilaksi amacıyla G-CSF kullandığını göstermiştir. Bu çalışmada da, riskli kategoride değerlendirilmemesine rağmen, retrospektif dönemde 22 (%15,5) hastada ve prospektif dönemde 3 (%0,3) hastada G-CSF kullanımı saptanmıştır.

Flanigan ve arkadaşları (48) tüm FN epizodlarının %40'ında, hastaların kemoterapi tedavi dönemi boyunca profilaksi veya tedavi için G-CSF kullandığını; kullanılan G-CSF'lerin %82,8'inin uzun etkili ve %20,7'si kısa etkili olduğunu göstermiştir. Baig ve arkadaşlarının (45) çalışmasında ise, primer profilaksi için G-CSF kullanımında pegfilgrastimin (%80), filgrastimden (%20) daha fazla kullanıldığı belirtilmiştir.

Bu çalışmada, retrospektif ve prospektif dönemde pegfilgrastim kullanan hasta bulunmamaktadır. Retrospektif dönemde hastaların 108 (%58)'inin filgrastim ve 79 (%42)'unun lenograstim, prospektif dönemde ise hastaların 72 (%55)'sinin filgrastim ve 59 (%45)'unun lenograstim kullandığı gözlenmiştir.

Wright ve arkadaşları (43), hastaların G-CSF kullanım sürelerini değerlendirdiklerinde; filgrastim alan hastaların %15,2'sinin 1 gün, %22,2'sinin 2 gün ve %13'ünün 5 günden uzun süre kullandığını belirtmişlerdir.

Wecyker ve arkadaşlarının çalışmasında (49), hastaların %58'inde ( $n= 8371$ ) 1-3 gün, %26'sında ( $n= 3691$ ) 4-6 gün ve döngülerin %16'sında ( $n= 2226$ )  $\geq 7$  gün süreyle profilaktik amaçla filgrastim uygulandığını belirtilmiştir.

Aras ve arkadaşlarının (50) G-CSF kullanan kanser hastalarını değerlendirdikleri çalışmalarında ise; hastaların primer profilaksi ile G-CSF'i genel olarak 2-5 gün (ortanca: 5 gün) süresince kullandıkları gösterilmiştir.



Bu çalışmada literatür ile uyumlu şekilde, retrospektif ve prospektif dönemlerde hastaların primer profilaksi ile G-CSF'i 3-5 gün (ortanca 5 gün) kullandığı görülmüştür.

### ***Febril nötropeni görülme sıklığı***

Meme kanseri hastaları ile yapılmış olan çalışmaların dahil edildiği bir meta analizde; gözlemsel çalışmalarda hastaların %11,9'da ve randomize kontrollü çalışmalarda ise %9,4'ünde FN epizodu olduğu gösterilmiştir (51). Aagard ve arkadaşları (17) solid kanser tanılı hastaları dahil ettikleri retrospektif çalışmalarında FN insidansını %2,1 olarak belirtmiştir. Weycker ve arkadaşlarının (52), solid veya lenfoma tanılı kanser hastalarını değerlendirdikleri retrospektif kohort çalışmasında FN görülme sıklığının %18,8 olduğu görülmüştür.

Kawatkar ve arkadaşlarının (53), meme, akciğer ve Non-Hodgkin lenfomalı tanılı kanser hastalarını dahil ettikleri çalışmalarında, meme kanseri hastalarının %13,9'u, akciğer kanseri hastalarının %2'si ve Non-Hodgkin lenfomalı hastaların %25,2'sinde FN epizodu gözlenmiştir.

Farklı kanser türlerinin bulunduğu bu çalışmada ise FN gözlenme sıklığı; retrospektif dönemde %6 iken, prospektif dönemde %17 olarak saptanmıştır. Prospektif dönemde yer alan miyeloid ve hematolojik kanser tanısı olan hasta sayısının retrospektif dönemden daha fazla olması, iki dönem arasında böyle bir farkın ortaya çıkmasına neden olmuştur.

### ***Febril nötropeni epizodu gözlenen hastalardaki kemoterapi protokolleri***

Flanigan ve arkadaşlarının (48), tüm FN epizodlarını değerlendirdiği çalışmasında; hastaların yaklaşık yarısının (%49,4) FN riski %10-20 olan bir kemoterapi protokolü, %19,7'sinin FN riski >%20 olan bir kemoterapi protokolü ve %30,9'unun FN riski <%10 olan bir kemoterapi protokolü aldığını belirtmiştir.

Bu çalışmada FN epizodu gözlenen hastaların kemoterapi protokolleri değerlendirildiğinde; retrospektif dönemde 20 (%33,3) hastanın FN riski >%20 olan, 22 (%36,7) hastanın riski %10-20 olan ve 18 (%30) hastanın riski <%10 olan protokolleri aldığı; prospektif dönemde ise bu oranların sırasıyla; 37 (%39,8) hasta, 49 (%52,7) hasta ve 7 (%7,5) hasta şeklinde olduğu saptanmıştır. Her iki dönem için,

FN epizodu gözlenen hasta oranlarının çoğunluğunun, FN riski %10-20 arasında olan ve orta riskli olarak değerlendirilen protokolleri aldığı görülmektedir. Bu çalışmada prospektif dönemde hem riskli ve orta riskli hasta sayısı, hem de miyeloid kanser tanısı alan hasta sayısı retrospektif döneme kıyasla daha fazladır. Bu nedenle çalışmanın prospektif dönemi, çok daha riskli bir hasta grubunun yönetimi ile gerçekleştirilmiştir.

Flanigan ve arkadaşları (48), retrospektif olarak miyeloid olmayan kanser tanısı olan hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında, FN epizodlarının %92'sinin hastanede yatış esnasında gerçekleştiğini belirtmiştir. Bu çalışmada da; retrospektif dönemde FN epizodlarının %91'i ve prospektif dönemde de %87'si hastanede yatış esnasında gerçekleştiği gözlenmiştir.

### ***Antimikrobiyal profilaksi***

Flanigan ve arkadaşları (48), inceledikleri FN epizodlarının %24,1'inde FN gelişmeden önce antimikrobiyal kullanımı olduğunu ve antibiyotik kullanan hastaların %28,4'ünde profilaktik olarak kullandığını belirtmiştir.

Kawatkar ve arkadaşları (53), meme kanseri hastalarının %2,3'ü, akciğer kanseri hastalarının %3,6'sı ve Non-Hodgkin lenfoma hastalarının %5,3'ünün primer profilaksi amacıyla antibiyotik kullandığını belirtilmiştir.

Bu çalışmada retrospektif dönemde FN epizodu gözlenen hastaların %30'unda ve prospektif dönemde hastaların %71'inde profilaktik antimikrobiyal kullandığı bilinmektedir. Çalışmanın prospektif döneminde FN epizodu gözlenen hastaların büyük bir çoğunluğunun lenfoma, multiple miyelom ve AML tanıları olmasının hastaların antibiyotik profilaksi kullanım oranlarını etkilediği düşünülmektedir.

### ***Febril nötropeni komplikasyon riskinin ve yapılması gereken tetkiklerin değerlendirilmesi***

Retrospektif olarak 237 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, FN epizodu gözlenen hastalar MASCC skorlarına göre değerlendirilmiş ve hastaların %39'u düşük, %61'i ise yüksek riskli olarak kategorize edilmiştir. Solid kanser tanısı olan 116 hastanın %64'ü yüksek riskli ve 41'i düşük riskli olarak, hematolojik kanser

tanılı 121 hastanın %57'si yüksek riskli %43'ü ise düşük riskli olarak, kök hücre nakli veya transplant hastası olan 17 hastanın %70'i yüksek riskli %30'u ise düşük riskli olarak değerlendirilmiştir (54).

Baugh ve arkadaşlarının (55) çalışmasında, acile başvuran 173 FN hastasının, MASCC skorlarına göre %25'i düşük riskli (44 hasta) ve %75'i (129 hasta) yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Kanser tanılarına göre incelendiğinde ise, solid kanser tanılı 92 hastanın %43 ü düşük riskli, %57 si yüksek riskli olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada ise; retrospektif dönemde hastaların %93,3' ü yüksek riskli, %6,6'sı düşük riskli değerlendirilirken; prospektif dönemde %96,77'si yüksek riskli %3,2'si ise düşük riskli olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada sadece yatan FN hastaları değerlendirilebildiği için, literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla MASCC skoru yüksek olan hastaların daha fazla olduğu gözlenmiştir. MASCC skoru, solid kanser tanısı olan hastalarda (hematolojik kanser tanısı olanlara göre) daha yüksek ( $p<0,001$ ) olup, miyeloid kanser tanısı alan hastalarda ise anlamlı derecede daha düşük olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Bu bulgular ışığında miyeloid kanser tanısı alan hastaların FN risklerinin yüksek olmasının yanı sıra, hastalarda FN epizodu gözlemlendiği zaman FN komplikasyon riskinin de yüksek olacağı düşünülmektedir.

Taş ve arkadaşları (56) çalışmalarında FN hastalarının %98'inden kan kültürü örneği alındığını, ancak hastaların sadece %25'inden iki set kan kültürü alındığını göstermiştir. Sammut ve arkadaşlarının (57), 32 solid kanser tanısı olan hastada FN yönetimini değerlendirdiği çalışmada, hastaların %90'ında PA akciğer grafisi görüntülemesi, %97'sinde kan kültürü ve %72'sinde idrar örneklerinin alındığı belirtilmiştir. Bu çalışmada ise; retrospektif dönemde hastaların %10'undan, prospektif dönemde ise %18,2'sinden iki set kan kültürü; retrospektif dönemde hastaların %76,6'sında, prospektif dönemde ise %87'sinden idrar kültürü alındığı tespit edilmiştir. Klinik eczacının dahil olduğu dönemde bu oranlarda artış gözlenmesine rağmen, iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sadece, prospektif dönemde PA akciğer grafisi istenmesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış göstermiştir ( $p=0,008$ ).

### ***Ampirik antibiyotik kullanımı ve antibiyotik tipleri***

Petit ve arkadaşlarının (58), retrospektif olarak FN kayıtlarını inceleyerek yürüttükleri çalışmada, değerlendirilen 203 hastanın %97,9'unun geniş spektrumlu antibiyotik aldığı ve tüm hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edildiği ve sadece %6,89'unun kan kültürlerinin pozitif olduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada, FN yönetiminde hastaların tamamında doğru antibiyotikle ampirik tedaviye başlandığı belirtilmiştir (57). Taş ve arkadaşları (56) da, 227 FN hastasını değerlendirdikleri çalışmasında, hastaların %88'inin uygun ampirik antibakteriyel tedavi aldığını belirtmiştir. Jantarathaneewat ve arkadaşlarının (59), eczacı merkezli antibiyotik yönetim ekibi uygulamalarının etkisini değerlendirdikleri çalışmada, ampirik tedavi sağlamada müdahale grubu hastalarında (%97,8) (kontrol grubuna göre, %77,8) uygun antibiyotik kullanım oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,007).

Bu çalışmada da retrospektif dönemde hastaların %93,3'üne, prospektif dönemde %96,7'sine uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmış ve tüm hastalar hastanede yatarak tedavi almıştır. Çalışmanın yürütüldüğü hastanede kurumsal FN yönetimi protokolünün bulunması, ampirik antibiyotik tedavisinin, her iki dönemde de yüksek oranda uygun şekilde başlanması ve sürdürülmesini sağlamıştır.

Goldsmith ve arkadaşlarının (41), 223 FN epizodu gözlenen hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların %68,8'ine ampirik antibiyotik tedavisi başlanmış ve antibiyotik başlanan hastaların %73'ünün sefepim, %27'sinin meropenem kullandığı belirtilmiştir. Febril nötropeni ile acil servise başvuru yapan hastaların değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, değerlendirilen 249 hastanın %67,9'unda hematolojik kanser tanısının olduğu; hastaların %86,7'sine anti-pödomonal beta-laktam, %13,6'sına aminoglikozit, %9,6'sına vankomisin ve %3,2'sine karbapenem verildiği gösterilmiştir (60). Balushi ve arkadaşlarının (61), hematolojik kanser tanılı hastalarda FN yönetimini değerlendirdikleri çalışmalarında, hastaların %47,6'sının karbapenem, %40'ının sefepim ve %12,3'ünün piperasilin-tazobaktam kullandığı belirtilmiştir.

Wright ve arkadaşlarının (43), 2000-2010 yılları arasında FN tanısı almış olan 25.000'den fazla hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmasında, hastaların %79'unun kılavuza uygun antibiyotik tedavisi aldığını belirtmiş ve kılavuza uygun antibiyotik kullanımının bu yıllar arasında %73,4'den %80,3'e artış gösterdiğini

vurgulamıştır. Çalışmada ayrıca FN epizodu gözlenen hastaların %63'ünde G-CSF kullanımının olduğu ve bu oranın yıllar içinde %72,5'ten %55'e düştüğü belirtilmiştir ( $p < 0,001$ ).

Taş ve arkadaşlarının (56) Türkiye'de yürüttükleri çalışmalarında, uluslararası kılavuzlar temel alınarak oluşturulmuş olan FN yönetimi protokolüne uyum değerlendirilmiştir. Kullanılan antibakteriyel profilaksilere kılavuz uyumunun 2017-2019 yılları içerisinde %40,9 olduğu belirtilmiştir. Antibakteriyel ve antifungal profilaksilerdeki temel uyumsuzluğun, başlama ve sonlandırma zamanlarının uygun (doğru) olmaması şeklinde gözlendiği belirtilmiştir. Antibakteriyel profilaksi için ilaç seçiminde uyum %100 iken, başlama ve sonlandırma zamanlarına uyum %41 olarak bulunmuş; antifungal profilaksi için ilaç seçiminde uyum %91,5 iken, dozun doğru olması %98,5 ve başlama ve sonlandırma zamanlarına uyum %17,5 olarak saptanmıştır.

Liu ve arkadaşlarının (62), solid ve hematolojik kanser tanısı olan hastalarda FN yönetiminin hastane kılavuzuna uygunluğunu değerlendirdikleri retrospektif çalışmada; 100 hastanın %66'sı yüksek riskli, %34'ü ise düşük riskli olarak değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal yönetimin kılavuza uygunluğu %59 olarak belirtilmiş olup, uygunsuzluk durumları geniş ampirik tedavinin uygulanması (%26) ve yetersiz tedavi verilmesi (%12) olarak gösterilmiştir. Hastaların %50'sinde enfeksiyon kaynağı belirlenmiş olup, en sık saptanan kılavuza uygunsuzluk durumunun, düşük riskli hastalar için geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olduğunu vurgulamıştır. Liu ve arkadaşları çalışmalarının sonunda, ekip ile birlikte çalışan bir klinik eczacının olmamasının çalışmadaki uyuncun düşük olmasının temel nedenlerinden biri olduğunu belirtmiştir (62).

Hematopoetik kök hücre transplantasyon ünitesinde yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada, en az 1 FN epizodu gözlenen hastalar çalışmaya dahil edilerek, FN yönetiminde IDSA ve NCCN kılavuzlarına uygunluk değerlendirilmiştir (63). Çalışmada 215 hasta ve 297 FN epizodu değerlendirilmiştir; başlanan antibiyotiklerin zamanlaması ve seçilen başlangıç rejimi kılavuza uygun kabul edilmiştir. Ancak, antibiyotik dozları ve kültür spesifik antimikrobiyal kullanımına yönelik değişiklik yapılmasındaki kılavuz önerileri hastaların %58'inde uygulanmamıştır. Kılavuza tam uygunluk değerlendirildiğinde; hastaların FN

tedavisinin %35,8'inin tam uygun olduğu görülmüştür. Kılavuza uygunsuzluk nedenlerinin; başlangıç tedavisi için uygun şekilde değiştirilmemesi (%58) ve uygun olmayan dozlarda antibiyotik verilmesi (%5,1) olduğunu belirtmiştir.

Durand ve arkadaşlarının (64), FN riski yüksek olan hastalarda ampirik antibiyotik tedavisinin değerlendirdikleri çalışmada, antibiyotik yönetim ekibi uygulamaları öncesi (56 hasta) ve sonrası (57 hasta) olacak şekilde iki dönemi değerlendirdikleri çalışmalarında; de-eskalasyon ve antibiyotik kesilmesi önerilerine uyumun, yönetim ekibinin olduğu dönemde daha fazla olduğunu belirtmişlerdir ( $p < 0,001$ ).

Rosa ve arkadaşlarının (65), FN epizodu gözlenen kanser hastalarının antimikrobiyal programına uygunluğun mortalite ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; 169 hastada toplam 307 FN epizodu değerlendirilmiş ve antimikrobiyal yönetim programına uyum %53 olarak bulunmuştur. Antimikrobiyal yönetim programına uyumun mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir.

Prospektif olarak yürütülen 66 hastanın dahil edildiği, 90 FN epizodunun değerlendirildiği bir başka çalışmada, eczacı merkezli antibiyotik yönetim programının FN yönetimine etkisi değerlendirilmiştir (59). Doğru antibiyotik seçimi, kontrol grubunda %51,1 iken, antibiyotik yönetim programının uygulandığı müdahale grubunda %88,9 olarak bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Ayrıca, ampirik tedavi olarak seçilen rejimin dozlamasının, müdahale grubunda (%97,8), kontrol grubuna (%88,7) göre daha uygun yapıldığı ( $p=0,049$ ) ve raporlanmış enfeksiyon tedavisinde belirlenen hedef antibiyotiklerin daha uygun süre ile kullanıldığı (sırasıyla; %91 ve %76,  $p=0,039$ ) gözlenmiştir (59). Ayrıca, eczacı odaklı hizmet verilen hasta grubunda tedavi süresine uygunluğun (%93,2), kontrol grubuna (%75,6) kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur ( $p=0,022$ ).

Madran ve arkadaşlarının (7) Türkiye'de yürüttükleri FN hastalarında antimikrobiyal yönetim programının etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, 95 hastada 152 FN epizodunu değerlendirmiş ve program sonrasında, uygun antibiyotik ekleme veya değişim ( $p=0,006$ ), uygun antibiyotik tüketimi veya de-eskalasyon veya tedavi sonlandırmanın anlamlı şekilde iyileştirdiğini belirtmişlerdir ( $p < 0,001$ ).

Antibiyotiğe uygun devam etme, azaltma veya sonlandırma antibiyotik yönetim programı sonrası dönemde anlamlı derecede artmıştır.

Jin ve arkadaşlarının prospektif çalışmalarında (66), FN yönetiminde IDSA kılavuzunu temel alarak oluşturdukları hastane protokolüne uyumu, 131 hastaya ait 178 FN epizodu ile değerlendirmiştir. FN epizodlarının %23,6'sı MASCC skoruna göre yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirdikleri 131 hastanın %52'sinde kinolon profilaksisi kullanılmış olup, hastaların %27,52'sinde kan kültürü pozitif olarak saptanmıştır. Ampirik antibiyotik tedavisi için genellikle seftazidim (%51), karbapenem (%13,5) ve piperasilin-tazobaktam (%3,9) kullanılmış ve protokole tam uyum %56,7 olarak saptanmıştır.

Martinez-Nadal ve arkadaşlarının (67) uygunsuz ampirik antibiyotik tedavisini değerlendirdikleri yüksek riskli FN hastalarında, 1615 FN epizodu değerlendirilmiştir ve hastaların %87'sinin IDSA kılavuz önerilerine uygun şekilde ampirik antibiyotik tedavisi aldığı belirtilmiştir.

Benzer şekilde 100 FN hastasının dahil edildiği, IDSA kılavuzu temel alınarak oluşturulmuş kurumsal FN yönetimi protokolüne uygunluğu değerlendiren çalışmada, ampirik antibiyotik yönetiminde uyum %45 olarak saptanmış; uyumsuzluk nedenlerini; yanlış amikasin dozu (%31), yanlış piperasilin-tazobaktam dozu (%19), uygunsuz karbapenem kullanımı (%18) ve uygunsuz vankomisin kullanımı (%12) olarak bildirmiştir (68).

Hematolojik kanser tanısı olan hastalarda FN yönetiminde antimikrobiyal yönetim programı uygulamasının etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, program uygulamadan önce hastaların %71'inin en az 1 uygunsuzluğa sahipken, uygulama sırasında bu oranın %43,7'ye ve uygulama tamamlandığında ise %33,3'e düştüğü belirtilmiştir (69).

Yapılan bu çalışmada ise; kılavuza uygunluğun değerlendirildiği birçok parametrede, klinik eczacının multidisipliner ekip içerisinde yer aldığı prospektif dönemde artış gözlenmiş olup, çalışmanın yürütüldüğü hastanede çalışma süresinde oluşturulmuş yeni bir kurumsal FN protokolünün bulunması ve alanında uzman ekiplerce yönetilmesi sebebiyle, retrospektif dönem için de genel uyum açısından literatürden daha yüksek bir oran saptanmıştır. Antibakteriyel profilaksiye uygun zamanda başlanması ( $p=0,04$ ) ve uygun sürede kullanılması ( $p<0,001$ ), ve PCP

profilaksilerinin uygun zamanda başlanması ( $p=0,05$ ) uygulamalarına yönelik olarak prospektif dönem içerisinde anlamlı artışlar gözlenmiştir. Antifungal profilaksi için de doğru ilaç seçimi ( $p=0,03$ ), uygun doz seçimi ( $p<0,001$ ) ve uygun süre kullanımı ( $p<0,001$ ) açısından olduğu gibi, ampirik tedavinin uygun zamanda başlanması ( $p=0,01$ ) ve uygun sürede kullanılması ( $p<0,004$ ) hususlarında da klinik eczacının olduğu dönemde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. Kan kültürü sonucuna uygun spesifik tedavi alma ile ilgili parametrelerde ve de-eskalasyon parametrelerinde kılavuza uygunluk açısından artış gözlenmesine rağmen, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tüm bunlara rağmen özellikle antimikrobiyal profilaksilerin başlangıç ve sonlandırılması konularında belirsizliklerin olduğu gözlenmiştir. Özellikle hastada FN epizodu gözlenmez ise, bu profilaksilerin dozu ve süresi konusunda, medikal onkolog hekim veya hastanede yatış süresince servis hekimi sorumluluk almaktadır. Bu nedenle özellikle profilaksiler konusunda, kanser hastalarının tedavilerinde sorumlu olan tüm hekimlerin ve sağlık çalışanlarının, ilgili kılavuz önerileri konusunda detaylı bilgi sahibi olması gerekmektedir.

### ***İlaç ilişkili sorunların değerlendirilmesi***

Albayrak ve arkadaşlarının (70) hematoloji servisinde 140 hastadaki ilaç ilişkili sorunları inceledikleri prospektif çalışmasında, 69 (%49,3) hastada en az bir İLİS tespit edilmiş ve İLİS sayısının toplam 152 olduğu belirtilmiştir. Olası veya gerçek advers ilaç olayları (%96,7) en yaygın İLİS olarak belirlenirken; bu İLİS'ler için en sık bildirilen nedenin ilaç seçimi (%94,7) ve uygunsuz ilaçların kombinasyonu (%93,4) olduğu belirtilmiştir.

Umar ve arkadaşları (71), 137 kanser hastasında toplam 481 İLİS tespit etmiş olup; en sık ilaç yan etkileri (ilaç etkileşimleri dahil) ( $n=376$ ), tedavi edilmeyen endikasyonlar ( $n=59$ ) ve gereksiz ilaç tedavisi ( $n=25$ ) olarak gözlemlendiği belirtilmiştir. Tespit edilen sorunların %73,2'sinin nedeni uygunsuz ilaç kombinasyonları olurken, sorunların çözümüne yönelik yapılan önerilerin %93'ü kabul edilmiş ve sorunların %90,9'u tamamen çözülmüştür.

Bu çalışmada saptanan İLİS sayısının literatürdeki diğer çalışmalardan daha az olması, çalışmanın hem yatan hem ayaktan tedavi alan kanser hastaları ile



yürütülmesi ve çalışmanın primer amacı doğrultusunda FN riski ve yönetiminin iyileştirilmesine yönelik olması ile ilişkilendirilmektedir.

Bu çalışmanın güçlü yanları arasında; literatürdeki birçok çalışmanın aksine prospektif bir döneminin olması ve hali hazırda hastanede kullanılan kurumsal protokolün varlığına rağmen eczacı katkısını göstermeye yönelik bir çalışma olması gösterilebilir. Literatürde mevcut birçok çalışma sadece antimikrobiyal yönetim programının geliştirilmesi, kurumsal veya uluslararası bir FN protokolünün uygulamaya konulmasıyla oluşmuş olan farklılıkları belirtmiştir. Bu çalışma süresince, çalışmanın yürütüldüğü hastanede IDSA ve NCCN kılavuzlarını temel alan ve 2017 yılından itibaren uygulamada olan bir FN protokolü bulunmaktadır. Literatürdeki birçok çalışmada dahil edilen hasta gruplarının kanser tanı sürelerinden hiç bahsedilmemiştir ve bu çalışmada olduğu gibi yeni tanı alan kanser hastaları ile sadece ilk FN epizoduna odaklanan bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde birçok çalışma sadece FN epizodu yönetimine odaklanırken, bu çalışma yeni tanı kanser hastalarının tedavi sürecinin en başından itibaren FN riski açısından değerlendirilmesini, primer profilaksi ile G-CSF kullanımını, antimikrobiyal profilaksi kullanımlarını ve FN tedavisinde de optimum tedaviyi almasına odaklanarak, hastanın FN riski ile ilgili tüm süreçlerini değerlendirmektedir.

Bu çalışmanın güçlü yönlerinin yanı sıra, bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Retrospektif ve prospektif dönemlerin karşılaştırmasını temel alan bu çalışmada, retrospektif dönemde incelenen hastalar için bazı bilgilere erişilememiştir. Hastaların FN profilaksisi için kullandığı antibakteriyel ve antifungal tedaviler değerlendirildiğinde, retrospektif dönemde birçok verinin eksik olduğu ve bazı profilaksilerin hastane otomasyon bilgi sisteminde yer almadığı, hasta anamnezlerinin yetersiz olduğu gözlenmiştir. Yine aynı şekilde retrospektif döneme ait hastaların G-CSF kullanımıyla ilgili verilerde eksiklik saptanmıştır.

Her ne kadar çalışma randomize kontrollü ve prospektif olarak planlanmamış olsa da, bu çalışma gerçek yaşam süreçlerinde sürdürülmüştür. Çalışma süresince klinik eczacının onkoloji hastanesinde yatan hasta servislerinde klinik eczacılık hizmeti sunmaya devam ettiği göz önüne alındığında, çalışmaya dahil edilebilecek bazı hastalar veya takip görüşmelerinin kaçırılması ve az da olsa genel hasta sayısında bazı kayıplar yaşanması söz konusu olmuştur.

FN epizodu gözlenen hastalarda, FN nedeniyle meydana gelmiş olabilecek doz azaltılması veya tedavinin ertelenmesi gibi tedavi sürecini etkileyebilecek hususlara ait veriler ne yazık ki toplanamamıştır. Ayrıca, klinik eczacının multidisipliner ekipte yer almasıyla birlikte hastaların tedavilerinde gözlenen iyileşmelerin humanistik ve ekonomik çıktıları değerlendirilmemiştir. Çalışmanın bir doktora tezi kapsamında yürütülmesi nedeniyle, hastaların dahil edilme ve takip süreleri ne yazık ki sınırlandırılmıştır. Retrospektif döneme ait verinin SARS-CoV-2 pandemisi içerisinde olması sebebiyle hasta yatış / başvuru sayısının az olması ve retrospektif dönem verisinde miyeloid hastalık tanısı olan hastanın bulunmaması, hem hasta sayısı hem de FN riski açısından değerlendirilen iki dönem açısından farklı FN sıklığının saptanmış olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmanın sürdürüldüğü hastanede kurumsal bir FN yönetimi protokolünün 2017 yılından itibaren bulunması, hekimlerin bu konudaki farkındalıklarının fazla olmasına ve klinik uygulamalarını kılavuzlara uyumlu devam ettirme oranlarının literatürde yer alan diğer çalışmalardan daha fazla olmasına katkı sağlamış olabilir.

İleride yapılacak olan çalışmalarda, klinik eczacının multidisipliner ekip içerisinde yer alarak FN yönetimine olan katkısı; kemoterapi sürekliliği, kemoterapi doz yoğunluğu, mortalite, maliyet ve hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirecek şekilde, çok daha kapsamlı olarak gerçekleştirilmelidir.

## 6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Hastaların kullandıkları kemoterapi protokolüne göre FN risklerinin belirlenmesi ve buna uygun olarak primer profilaksi için G-CSF kullanımı, artık yaygın bir şekilde uygulanan bir tedavi stratejisidir. FN riski  $>20\%$  olan kemoterapi protokollerin içerisinde G-CSF kullanımının da mutlaka yer alması; FN riskinin  $10-20\%$  arasında olduğu kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen hastalarda ise risk faktörlerine göre ek değerlendirme yapılması ve sağlık çalışanlarının bu konudaki farkındalığının artırılması önemlidir.

FN risklerini değerlendirmek için kullanılan skorlar (MASCC, CISNE) ve FN yönetimine yönelik kılavuzlar bulunmaktadır. Yapılan kapsamlı ve sağlam çalışma bulguları sayesinde FN riski ile ilişkili birçok risk faktörü (ileri yaş, kötü performans skoru, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri gibi) bilinmektedir. Ancak henüz hangi hasta grubunda FN epizodu gözleneceği ile ilgili genel kabul görmüş bir değerlendirme sistemi bulunmamaktadır. Kılavuzların belirlediği risk faktörleri hastaların tedavi başlangıcında değerlendirilmesine katkı sağlıyor olsa da; devam eden kemoterapi sürecinde ilerleyen kürlen ve hastalığın prognozunun FN riskini nasıl değiştirebileceği ve hastaların nasıl değerlendirilmesi gerektiğine dair bulgular henüz netleşmemiştir. Kemoterapi siklusları arasında FN riskini değerlendirecek skorlama sistemlerinin de geliştirilmesi gerekmektedir.

FN yönetimi kanser hastalarında en önemli doz kısıtlayıcı yan etki olmakla birlikte, enfeksiyon gibi ciddi bir komplikasyonla karşı karşıya kalmalarına neden olmaktadır. Bu çalışma süresince, uluslararası kılavuzların ve kurumsal protokollerin FN'nin ampirik tedavisi için seçilmesi gereken uygun ajanlarına yönelik önerilerinin klinik uygulama kapsamında oldukça benimsendiği, ancak tedavi süreleri ile ilgili optimizasyonun tam anlamıyla sağlanamadığı ve subjektif olduğu görülmüştür.

FN için antimikrobiyal profilaksi gereken hastalarda özellikle kinolon profilaksisi gereken hastalarda ilaç seçimi kılavuzlarda net belirtildiği için, bu konuda klinik pratiğin optimum uygulamayı benimsediği, ancak optimum süre açısından farklı uygulamalar gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, antifungal profilaksi için de; hastalarda doğru ilaç seçimi klinik pratikte benimsenmişken, bu ilacın dozuyla ve kullanım süresiyle ilgili olarak farklı yaklaşımlar olduğu görülmektedir.

FN riskinin belirlenmesi, yüksek riskli hastalarda optimum profilaktik antimikrobiyal kullanımının sağlanması ve FN epizodunun yönetiminde klinik eczacının multidisipliner ekiple birlikte yer almasının optimum antimikrobiyal yönetimine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Sausville EA, Longo DL. Principles of Cancer Treatment. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
3. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1131-9.
4. Becker PS, Griffiths EA, Alwan L, Bachiashvili K, Brown A et al Hematopoietic Growth Factors NCCN Guidelines Version 2.2020.
5. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract.* 2019;15(1):19-24.
6. Pillinger KE, Bouchard J, Withers ST, Mediwala K, McGee EU, Gibson GM, et al. Inpatient Antibiotic Stewardship Interventions in the Adult Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Population: A Review of the Literature. *Ann Pharmacother.* 2020;54(6):594-610.
7. Madran B, Keske S, Tokca G, Donmez E, Ferhanoglu B, Cetiner M, et al. Implementation of an antimicrobial stewardship program for patients with febrile neutropenia. *Am J Infect Control.* 2018;46(4):420-4.
8. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Erişim Tarihi: 15.10.2024. Erişim Adresi: <https://gco.iarc.who.int/today>.
9. Lavdaniti M, Margari N, Chavela A, Mantzanas M, Chatzi I, Fradelos EC, et al. The incidence of nausea and vomiting in cancer patients in Greek clinical practice: A longitudinal study. *Contemp Oncol (Pozn).* 2020;24(2):112-7.
10. Hart L, Ogbonnaya A, Boykin K, Deyoung K, Bailey R, Heritage T, et al. Burden of chemotherapy-induced myelosuppression among patients with extensive-stage small cell lung cancer: A retrospective study from community oncology practices. *Cancer Med.* 2023;12(8):10020-30.
11. Barreto JN, McCullough KB, Ice LL, Smith JA. Antineoplastic agents and the associated myelosuppressive effects: a review. *J Pharm Pract.* 2014;27(5):440-6.
12. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational,

prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293-306.

**13.** Wang Y, Probin V, Zhou D. Cancer therapy-induced residual bone marrow injury-Mechanisms of induction and implication for therapy. *Curr Cancer Ther Rev*. 2006;2(3):271-9.

**14.** Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. 2018;43(4):228-32.

**15.** Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32.

**16.** 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*. 2016;27(suppl 5):v111-v8.

**17.** 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.

**18.** Mitchell S, Li X, Woods M, Garcia J, Hebard-Massey K, Barron R, et al. Comparative effectiveness of granulocyte colony-stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: A systematic review. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(5):702-16.

**19.** Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(23):5555-63.

**20.** Nordvig J, Aagaard T, Daugaard G, Brown P, Sengeløv H, Lundgren J, et al. Febrile Neutropenia and Long-term Risk of Infection Among Patients Treated With Chemotherapy for Malignant Diseases. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(10):ofy255.

**21.** Skipper HE. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. *Cancer*. 1971;28(6):1479-99.

**22.** Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, Daidone MG, Pilotti S, Gianni L, et al. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ*. 2005;330(7485):217.

**23.** Bonnetterre J, Roché H, Kerbrat P, Brémond A, Fumoleau P, Namer M, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2686-93.

24. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Pérez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009;114(3):479-84.
25. Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, Lyman GH. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract*. 2014;20(3):190-8.
26. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4):e56-e93.
27. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2020.
28. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):75-86.
29. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1443-53.
30. Baden LR, Swaminathan S, Almyroudia NG, Blouin G, Buss B et al. NCCN-Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 2.2020. .
31. American College of Clinical Pharmacy Definition of Clinical Pharmacy. Erişim Tarihi: 27.10.2024. Erişim Adresi: <https://www.accp.com/stunet/compass/definition.aspx>.
32. Dreischulte T, van den Bemt B, Steurbaut S, European Society of Clinical P. European Society of Clinical Pharmacy definition of the term clinical pharmacy and its relationship to pharmaceutical care: a position paper. *Int J Clin Pharm*. 2022;44(4):837-42.
33. Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA. Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(21):2089-92.
34. Boyko WL, Jr., Yurkowski PJ, Ivey MF, Armitstead JA, Roberts BL. Pharmacist influence on economic and morbidity outcomes in a tertiary care teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54(14):1591-5.
35. Bond CA, Raehl CL. Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy*. 2007;27(4):481-93.

- 36.** Oliveira CS, Silva MP, Miranda I, Calumby RT, de Araujo-Calumby RF. Impact of clinical pharmacy in oncology and hematology centers: A systematic review. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;1078155220976801.
- 37.** Faqeer N, Mustafa N, Abd Al-Jalil N, Qur'an T. Impact of clinical pharmacists in an inpatient medical oncology service: A prospective study at a comprehensive cancer center in Jordan. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;1078155220943277.
- 38.** Delpuech A, Leveque D, Gourieux B, Herbrecht R. Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology inpatient setting. *Anticancer Res.* 2015;35(1):457-60.
- 39.** Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120:163-79.
- 40.** Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, Bosly A, Paridaens R, Constenla M, et al. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Supportive Care in Cancer.* 2008;16(11):1299-309.
- 41.** Goldsmith C, Kalis J, Jeffers KD. Assessment of Initial Febrile Neutropenia Management in Hospitalized Cancer Patients at a Community Cancer Center. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(6):659-64.
- 42.** Akalin E, Yaka E, Yilmaz S, Dogan NO, Avcu N, Pekdemir M. Compliance with the Infectious Diseases Society of America Guidelines for Emergency Management of Febrile Neutropenia in Cancer Patients. *Acta Medica Mediterr.* 2015;31(4):785-92.
- 43.** Wright JD, Neugut AI, Ananth CV, Lewin SN, Wilde ET, Lu YS, et al. Deviations from guideline-based therapy for febrile neutropenia in cancer patients and their effect on outcomes. *JAMA Intern Med.* 2013;173(7):559-68.
- 44.** İlaçla-İlgili Sorunlar için Sınıflandırma V9.01. Erişim Tarihi:25.10.2024. Erişim Adresi: [https://www.pcne.org/upload/files/352\\_PCNEV9.0\\_Turkish.pdf](https://www.pcne.org/upload/files/352_PCNEV9.0_Turkish.pdf).
- 45.** Baig H, Somlo B, Eisen M, Stryker S, Bensink M, Morrow PK. Appropriateness of granulocyte colony-stimulating factor use in patients receiving chemotherapy by febrile neutropenia risk level. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2018;25(7):1576-85.
- 46.** Kraj L, Krawczyk-Lipiec J, Górniewska J, Orlik G. Efficacy and safety of biosimilar filgrastim in primary and secondary prevention of febrile neutropenia. *Biomed Rep.* 2017;7(2):143-7.
- 47.** Aslam S, Li E, Bell E, Lal L, Anderson AJ, Peterson-Brandt J, et al. Risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in intermediate-risk regimens: Clinical and



economic outcomes of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2023;29(2):128-38.

**48.** Flanigan JA, Yasuda M, Chen CC, Li EC. Chemotherapy-induced febrile neutropenia (FN): healthcare resource utilization (HCRU) and costs in commercially insured patients in the US. *Support Care Cancer.* 2024;32(6):373.

**49.** Weycker D, Barron R, Edelsberg J, Kartashov A, Legg J, Glass AG. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. *BMC Health Services Research.* 2014;14(1):189.

**50.** Aras E, Bayraktar-Ekincioglu A, Kilickap S. Risk assessment of febrile neutropenia and evaluation of G-CSF use in patients with cancer: a real-life study. *Supportive Care in Cancer.* 2020;28(2):691-9.

**51.** Truong J, Lee EK, Trudeau ME, Chan KK. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(4):608-18.

**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. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2013;20(3):190-8.

**53.** Kawatkar AA, Farias AJ, Chao C, Chen W, Barron R, Vogl FD, et al. Hospitalizations, outcomes, and management costs of febrile neutropenia in patients from a managed care population. *Supportive Care in Cancer.* 2017;25(9):2787-95.

**54.** Jansma B, Vakkalanka P, Talan DA, Negaard B, Faine BA. Guideline adherence for the management of emergency department patients with febrile neutropenia and no infection source: Is there room for improvement? *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2020;26(6):1382-9.

**55.** Baugh CW, Wang TJ, Caterino JM, Baker ON, Brooks GA, Reust AC, et al. Emergency Department Management of Patients With Febrile Neutropenia: Guideline Concordant or Overly Aggressive? *Acad Emerg Med.* 2017;24(1):83-91.

**56.** Taş Z, Metan G, Telli Dizman G, Yavuz E, Dizdar Ö, Büyükaşık Y, et al. An Institutional Febrile Neutropenia Protocol Improved the Antibacterial Treatment and Encouraged the Development of a Computerized Clinical Decision Support System. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(9).

**57.** Sammut SJ, Mazhar D. Management of febrile neutropenia in an acute oncology service. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2011;105(4):327-36.

**58.** Pettit N, Boadu D, Bischof JJ. Emergency department management of chemotherapy related febrile neutropenia: An opportunity to improve care. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2021;50:5-9.

- 59.** Jantarathaneewat K, Apisarnthanarak A, Limvorapitak W, Weber DJ, Montakantikul P. Pharmacist-Driven Antibiotic Stewardship Program in Febrile Neutropenic Patients: A Single Site Prospective Study in Thailand. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(4).
- 60.** Peyrony O, Gerlier C, Barla I, Ellouze S, Legay L, Azoulay E, et al. Antibiotic prescribing and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia in the emergency department. *Plos one*. 2020;15(2):e0229828.
- 61.** Al Balushi KA, Balkhair A, Ali BH, Al Rawas N. Antimicrobial agent prescription patterns for chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with hematological malignancies at Sultan Qaboos University Hospital, Oman. *Journal of Infection and Public Health*. 2013;6(3):216-21.
- 62.** Liu R, Gitman MR, Morris AM, So M. Going local: Evaluating guideline adherence and appropriateness of antibiotic prescribing in patients with febrile neutropenia at an academic teaching hospital. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2023;3(1):e3.
- 63.** Ekhtiari Kolour SR, Shahrami B, Kargar M, Taghvaye Masoumi H, Amini S, Vaezi M, et al. Adherence to practice guidelines for the management of febrile neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: An observational study in a referral center in Iran. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2023;29(5):1112-8.
- 64.** Durand C, Risso K, Loschi M, Retur N, Emery A, Courjon J, et al. Efficacy of an antimicrobial stewardship intervention for early adaptation of antibiotic therapy in high-risk neutropenic patients. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024;13(1):5.
- 65.** Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:286.
- 66.** Jin J, Lee YM, Ding Y, Koh LP, Lim SE, Lim R, et al. Prospective audit of febrile neutropenia management at a tertiary university hospital in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2010;39(6):453-9.
- 67.** Martinez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Cardozo C, Albasanz-Puig A, Marco F, et al. Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;70(6):1068-74.
- 68.** Naeem D, Alshamrani MA, Aseeri MA, Khan MA. Prescribing Empiric Antibiotics for Febrile Neutropenia: Compliance with Institutional Febrile Neutropenia Guidelines. *Pharmacy (Basel)*. 2018;6(3).
- 69.** O'Horo JC, Marcelin JR, Saleh OMA, Barwise AK, Odean PM, Rivera CG, et al. Standardizing Febrile Neutropenia Management: Antimicrobial Stewardship in the

Hematologic Malignancy Population. *Journal of Oncology Practice*. 2019;15(9):e843-e8.

**70.** Albayrak A, Özbalcı D. Determination of drug-related problems in the hematology service: a prospective interventional study. *BMC Cancer*. 2024;24(1):552.

**71.** Umar RM, Apikoglu-Rabus S, Yumuk PF. Significance of a clinical pharmacist-led comprehensive medication management program for hospitalized oncology patients. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(2):652-61.

## 8.EKLER

## EK-1: Etik Kurul Onayı

## HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Kanser Hastalarında Febril Nötropeni Riskinin ve Febril Nötropeni Yönetiminin Değerlendirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |   |

|                      |                  |  |
|----------------------|------------------|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                       |
|                      | AÇIK ADRESİ      | HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR KURULU<br>06100 Altındağ / ANKARA |
|                      | TELEFON          | 0312 305 3498  |
|                      | FAKS             | 0312 310 0580  |
|                      | E-POSTA          | kliniketik@hacettepe.edu.tr  |

|  |  |   |  |                                       |  |
|--|--|---|--|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Prof. Dr. Gökhan METAN  |  |                                       |  |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji               |  |                                       |  |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı |  |                                       |  |
|  | DESTEKLEYİCİ   |   |  |                                       |  |
|  | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | -   |  |                                       |  |
|  | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ   | -   |  |                                       |  |
|  | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ  | FAZ 1   | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |
|  |  | FAZ 2   | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |
|  |  | FAZ 3   | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |
|  |  | FAZ 4   | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |
| Gözlemsel ilaç çalışması   |  | <input checked="" type="checkbox"/>                           |  |                                       |  |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması   |  | <input type="checkbox"/>                                      |  |                                       |  |
| In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları |  | <input type="checkbox"/>                                      |  |                                       |  |
| İlaç dışı klinik araştırma   |  | <input type="checkbox"/>                                      |  |                                       |  |
| Diğer ise belirtiniz   |  |   |  |                                       |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER  | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>   | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                         | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı                           | Tarihi     | Versiyon Numarası | Dili   |
|--------------------------|-------------------------------------|------------|-------------------|--|
|                          | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                 | 17.02.2021 | 2.0               | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | 29.01.2021 | 1.0               | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | OLGU RAPOR FORMU                    | 29.01.2021 | 1.0               | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



## EK-2: Olgu Rapor Formu

Kanser Hastalarında Febril Nötropeni Riskinin ve Febril Nötropeni Yönetiminin Değerlendirilmesi  
Tez Çalışması Olgu Rapor Formu

29.01.2021/Versiyon 1.0

## OLGU RAPOR FORMU

|   |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
|---|-------------|--|---|------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| <b>Tarih (yatış):</b>   |             | <b>Hasta Kodu:</b>   |   | <b>Dosya No:</b>       |                            |                             |                                   |
| <b>Tarih (taburculuk):</b>  |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| Yaş:  |             | Cinsiyet:  |   |                        |                            |                             |                                   |
| Boy:  |             | Bilinen Alerji:  |   |                        |                            |                             |                                   |
| Kilo:   |             | Bitkisel Ürün Kullanımı: <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var |   |                        |                            |                             |                                   |
| <b>HASTANIN MEDİKAL ÖYKÜSÜ</b>  |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| Beklenen <u>nötropeni</u> süresi:   |             |  | Gerçekleşen <u>nötropeni</u> süresi:        |                        |                            |                             |                                   |
| Kanser Tanı (yıl):  |             |  | Hastanın diğer kronik hastalıkları (varsa): |                        |                            |                             |                                   |
| Hastanın aldığı kemoterapi protokolü:   |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| Radyoterapi: <input type="radio"/> Yok <input type="radio"/> Var                            |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| Hastanın kullandığı diğer (kanser tedavisi dışı) ilaçlar(varsa):                            |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| <b>FEBRİL NÖTROPENİ GELİŞMEDEN ÖNCE</b>   |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| <b>FEBRİL NÖTROPENİ ÖYKÜSÜ VE G-CSF TEDAVİSİ</b>  |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| Protokolün Febril Nötropeni Riski:  |             |  | Hastanın kullandığı G-CSF ve dozu:          |                        |                            |                             |                                   |
|   |             |  | Kullanım süresi:                            |                        |                            |                             |                                   |
| NCCN-Hematopoetik Büyüme Faktörü Kılavuzu Değerlendirmesi:                                  |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| G-CSF Tedavisine ne zaman başlandı:   |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| Ayaktan tedavi edilen hastanın hastane yatışı zorunluluğunun ortaya çıkması ( ) Var ( ) Yok |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| <b>Antibakteriyel Profilaksi</b>  |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| Profilaksi başlama zamanı:  |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| <input type="checkbox"/> Kemoterapi Öncesi  |             | <input type="checkbox"/> Kemoterapi İle Aynı Anda                                  |   |                        |                            |                             |                                   |
| <input type="checkbox"/> Kemoterapi Başlandıktan Sonra                                      |             | <input type="checkbox"/> Kemoterapi Bittikten Sonra                                |   |                        |                            |                             |                                   |
| Kinolon kullanılan hastalarda QT takibi yapılması ( ) Evet ( ) Hayır                        |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| <b>Tarih</b>  | <b>İlaç</b> | <b>Doz</b>   | <b>Uygulama Sıklığı</b>                     | <b>Kullanım süresi</b> | <b>Konsültasyon zamanı</b> | <b>Order verilme zamanı</b> | <b>Hastanın ilacı alma zamanı</b> |
|   |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
|   |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
|   |             |  |   |                        |                            |                             |                                   |
| Taburcu olduğunda <u>antibakteriyel</u> profilaksiye devam edilmesi                         |             |  |   |                        |                            | ( ) Evet                    | ( ) Hayır                         |

Kanser Hastalarında Febril Nötropeni Riskinin ve Febril Nötropeni Yönetiminin Değerlendirilmesi  
Tez Çalışması Olgu Rapor Formu

29.01.2021/Versiyon 1.0

| Antifungal Profilaksi  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
|--|------|-----|------------------|---|---------------------|----------------------|----------------------------|--------|
| Profilaksi başlama zamanı:   |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| <input type="checkbox"/> Kemoterapi Öncesi   |      |     |                  | <input type="checkbox"/> Kemoterapi İle Aynı Anda   |                     |                      |                            |        |
| <input type="checkbox"/> Kemoterapi Başlandıktan Sonra   |      |     |                  | <input type="checkbox"/> Kemoterapi Bittikten Sonra |                     |                      |                            |        |
| Posakonazol veya vorikonazol kullanılan hastalarda QT takibi yapılması ( ) Evet ( ) Hayır  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| Tarih  | İlaç | Doz | Uygulama Sıklığı | Kullanım süresi                                     | Konsültasyon zamanı | Order verilme zamanı | Hastanın ilacı alma zamanı |        |
|  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
|  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
|  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| Taburcu olduğunda antibakteriyel profilaksiye devam edilmesi ( ) Evet ( ) Hayır  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| FEBRİL NÖTROPENİ GELİŞİMİNDEN SONRA  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| Multinational Association for Supportive Care in Cancer <sup>®</sup> (MASSC) skoru   |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
|  |      |     |                  |   |                     | Ev                   | Hayır                      | Toplam |
| Daha önce geçirilmiş mantar enfeksiyonu yok, <u>solid tümör veya lenfoma</u> (4 puan)  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| Ateşin hastane dışında başlaması (3 puan)  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| Yaş <60 yıl (2 puan)   |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| Hastalığın ağırlığı:<br>— Hiç semptom yok veya hafif semptomlar (5 puan)<br>— Orta düzeyde semptomlar (3 puan)<br>— Ağır semptomlar (0 puan) |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| Hipotansiyon yok ( <u>Sistolik kan basıncı &gt;90 mmHg</u> ) (5 puan)  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| Kronik <u>obstrüktif akciğer hastalığı</u> yok (4 puan)  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| <u>Dehidratasyon bulguları</u> yok (3 puan)  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| Toplam Skor  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
| CISNE Skoru  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |
|  |      |     |                  | Puan  |                     |                      |                            |        |
| ECOG PS ≥2   |      |     |                  | 2 puan  |                     |                      |                            |        |
| Stres ilişkili <u>hiperglisemi</u>   |      |     |                  | 2 puan  |                     |                      |                            |        |
| KOAHA  |      |     |                  | 1 puan  |                     |                      |                            |        |
| Kronik <u>kardiyovasküler hastalık</u>   |      |     |                  | 1 puan  |                     |                      |                            |        |
| <u>Mukozit</u> Grade ≥2  |      |     |                  | 1 puan  |                     |                      |                            |        |
| <u>Monosit</u> <200/μL   |      |     |                  | 1 puan  |                     |                      |                            |        |
|  |      |     |                  | Toplam  |                     |                      |                            |        |
| Antibakteriyel Tedavi  |      |     |                  |   |                     |                      |                            |        |



Kanser Hastalarında Febril Nötropeni Riskinin ve Febril Nötropeni Yönetiminin Değerlendirilmesi  
Tez Çalışması Olgu Rapor Formu

29.01.2021/Versiyon 1.0

| Tarih   | İlaç | Doz | Uygulama Sıklığı | Kullanım süresi | Konsültasyon zamanı         | Order verilme zamanı | Hastanın ilacı alma zamanı |
|---|------|-----|------------------|-----------------|-----------------------------|----------------------|----------------------------|
|   |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
|   |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
|   |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
| Taburcu olduğunda antibakteriyel profilaksiye devam edilmesi                              |      |     |                  |                 |                             | ( ) Evet             | ( ) Hayır                  |
| Febril nötropeni saptandığında sistemik tedavi ile aynı gün profilaksinin sonlandırılması |      |     |                  |                 |                             | ( ) Evet             | ( ) Hayır                  |
| <b>AntiFungal İlaçlar</b>   |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
| Profilaksi ( ) Tedavi ( )   |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
| Posakonazol veya vorikonazol kullanılan hastalarda QT takibi yapılması                    |      |     |                  |                 |                             | ( ) Evet             | ( ) Hayır                  |
| Tarih   | İlaç | Doz | Uygulama Sıklığı | Kullanım süresi | Konsültasyon notu tamamlama | Order verilme zamanı | Hastanın ilacı alma zamanı |
|   |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
|   |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
|   |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
| Taburcu olduğunda antifungal profilaksiye devam edilmesi                                  |      |     |                  |                 |                             | ( ) Evet             | ( ) Hayır                  |
| Febril nötropeni saptandığında sistemik tedavi ile aynı gün profilaksinin sonlandırılması |      |     |                  |                 |                             | ( ) Evet             | ( ) Hayır                  |
| <b>Kültür Sonuçları</b>   |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
| Tarih:  |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
| Tarih:  |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
| Kültür sonucundan sonra spesifik tedavi başlanma zamanı:                                  |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
| <b>Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri</b>                     |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
| - Kinolon Profilaksisi  |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Son Bir Ay İçinde Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı                                |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Ağır Sepsis   |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Septik Şok  |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Dirençli Bakteri İle Kolonizasyon Öyküsü  |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Dirençli Bakteri İle Enfeksiyon Öyküsü  |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Hastane Kökenli Pnömoni   |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Son Altı Ay İçinde Ybü'de 72 Saatten Uzun Süreli Yatış                                  |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| <b>Dirençli Gram Pozitif Bakteri Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri</b>                     |      |     |                  |                 |                             |                      |                            |
| - Ağır Sepsis   |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Septik Şok  |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Mrsa Kolonizasyonu  |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Ağır Mukozit  |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Selülit   |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Perianal Ağrı   |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Santral Venöz Kateter Etrafında Ağrı  |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |
| - Santral Venöz Kateter Etrafında Kızarıklık  |      |     |                  |                 |                             | ( ) Var              | ( ) Yok                    |





**EXAMPLES OF DISEASE SETTINGS AND CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH A HIGH RISK FOR FEBRILE NEUTROPENIA (>20%)<sup>a</sup>**  
*This list is not comprehensive; there are other agents/regimens that have a high risk for the development of febrile neutropenia. Regimens recommended in the [NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site](#) are considered when updating this list of examples.*  
 • The type of chemotherapy regimen is only one component of the Risk Assessment. (See [Patient Risk Factors for Developing Febrile Neutropenia, MGF-2](#))  
 • The exact risk includes agent, dose, and the treatment setting (ie, treatment naive vs. heavily pretreated patients). (See [MGF-1](#))  
 • In general, dose-dense regimens require MGF support to maintain dose intensity and schedule.

**Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)**

- Select ALL regimens as directed by treatment protocol (See [NCCN Guidelines for ALL](#))

**Bladder Cancer**

- Dose-dense MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)<sup>1</sup>

**Bone Cancer**

- VAI (vincristine, doxorubicin or dactinomycin, ifosfamide)<sup>2</sup>
- VDC-IE (vincristine, doxorubicin or dactinomycin, and cyclophosphamide alternating with ifosfamide and etoposide)<sup>3</sup>
- Cisplatin/doxorubicin<sup>4</sup>
- VDC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin or dactinomycin)<sup>5</sup>
- VIDE (vincristine, ifosfamide, doxorubicin or dactinomycin, etoposide)<sup>6</sup>

**Breast Cancer**

- Dose-dense AC followed by dose-dense paclitaxel (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel)<sup>7</sup>
- TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide)<sup>8</sup>
- TC<sup>a,b</sup> (docetaxel, cyclophosphamide)<sup>9</sup>
- TCH<sup>a</sup> (docetaxel, carboplatin, trastuzumab)<sup>10</sup>

**Colorectal Cancer**

- FOLFOXIRI (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, irinotecan)<sup>11</sup>

**Head and Neck Squamous Cell Carcinoma**

- TPF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil)<sup>12-14</sup>

**Hodgkin Lymphoma**

- Brentuximab vedotin + AVD (doxorubicin, vinblastine, dacarbazine)<sup>15</sup>
- Escalated BEACOPP<sup>c</sup> (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)<sup>16</sup>

**Kidney Cancer**

- Doxorubicin/gemcitabine<sup>17</sup>
- Non-Hodgkin's Lymphomas
- Dose-adjusted EPOCH<sup>a</sup> (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin)<sup>18</sup>
- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)<sup>a,19,20</sup>
- Dose-dense CHOP-14<sup>a</sup> (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)<sup>21,22</sup>
- MINE<sup>a</sup> (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide)<sup>23</sup>
- DHAP<sup>a</sup> (dexamethasone, cisplatin, cytarabine)<sup>24</sup>
- ESHAP<sup>a</sup> (etoposide, methylprednisolone, cisplatin, cytarabine)<sup>25</sup>
- HyperCVAD<sup>a</sup> (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone)<sup>26,27</sup>

**Melanoma**

- Dacarbazine-based combination with IL-2, interferon alfa (dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, interferon alfa)<sup>28</sup>

**Multiple Myeloma**

- DT-PACE (dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide)<sup>29</sup> ± bortezomib (VTD-PACE)<sup>30</sup>

**Ovarian Cancer**

- Topotecan<sup>a,31</sup>
- Docetaxel<sup>32</sup>

**Pancreatic Cancer**

- FOLFIRINOX<sup>d</sup> (fluorouracil, leucovorin, irinotecan, oxaliplatin)

**Soft Tissue Sarcoma**

- MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)<sup>33</sup>
- Doxorubicin<sup>a,34</sup>
- Ifosfamide/doxorubicin<sup>35</sup>

**Small Cell Lung Cancer**

- Topotecan<sup>36</sup>

**Testicular Cancer**

- Velp (vinblastine, ifosfamide, cisplatin)<sup>37</sup>
- VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin)<sup>38</sup>
- TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)<sup>38</sup>

See [Disease Settings and Chemotherapy Regimens with an Intermediate Risk for Febrile Neutropenia, MGF-A \(2 of 5\)](#)

## EXAMPLES OF DISEASE SETTINGS AND CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH AN INTERMEDIATE RISK FOR FEBRILE NEUTROPENIA (10%–20%)<sup>a</sup>

- *This list is not comprehensive*; there are other agents/regimens that have an intermediate risk for the development of febrile neutropenia. Regimens recommended in the [NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site](#) are considered when updating this list of examples.
- The type of chemotherapy regimen is only one component of the Risk Assessment. [See Patient Risk Factors for Developing Febrile Neutropenia \(MGF-2\)](#).
- The exact risk includes agent, dose, and the treatment setting (ie, treatment naive vs. heavily pretreated patients). (See [MGF-1](#))
- In general, dose-dense regimens require myeloid growth factor support to maintain dose intensity and schedule.

### Occult Primary–Adenocarcinoma

- Gemcitabine/docetaxel<sup>41</sup>

### Breast Cancer

- Docetaxel<sup>a,42,43</sup>
- AC (doxorubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel (taxane portion only)<sup>a,44</sup>
- Paclitaxel every 21 days<sup>a,45</sup>

### Cervical Cancer

- Cisplatin/topotecan<sup>46-48</sup>
- Paclitaxel/cisplatin<sup>a,48</sup>
- Topotecan<sup>49</sup>
- Irinotecan<sup>50</sup>

### Colorectal Cancer

- FOLFOX<sup>a</sup> (flugouracil, leucovorin, oxaliplatin)<sup>e,51</sup>

### Esophageal and Gastric Cancers

- Irinotecan/cisplatin<sup>a,52</sup>

- Epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil<sup>53</sup>
- Epirubicin/cisplatin/capecitabine<sup>53</sup>

### Non-Hodgkin's Lymphomas

- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin/carboplatin)<sup>a,54</sup>
- CHOP<sup>a</sup> (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)<sup>55,56</sup> including regimens with pegylated liposomal doxorubicin<sup>57,58</sup>
- CHP (cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone) + brentuximab vedotin
- Bendamustine<sup>a</sup>

### Non-Small Cell Lung Cancer

- Cisplatin/paclitaxel<sup>59</sup>
- Cisplatin/vinorelbine<sup>60</sup>
- Cisplatin/docetaxel<sup>59,61</sup>
- Cisplatin/etoposide<sup>62</sup>
- Carboplatin/paclitaxel<sup>a,f,63</sup>
- Docetaxel<sup>61</sup>

### Ovarian Cancer

- Carboplatin/docetaxel<sup>64</sup>

### Prostate Cancer

- Cabazitaxel<sup>9,65</sup>

### Small Cell Lung Cancer

- Etoposide/carboplatin<sup>66</sup>

### Testicular Cancer

- BEP<sup>h</sup> (bleomycin, etoposide, cisplatin)<sup>67-69</sup>
- Etoposide/cisplatin<sup>70</sup>

### Uterine Sarcoma

- Docetaxel<sup>71</sup>

<sup>a</sup>Guidelines apply to chemotherapy regimens with or without monoclonal antibodies (eg, trastuzumab, rituximab). There is the potential for increased neutropenia risk with the addition of monoclonal antibodies. Rituximab has been associated with prolonged neutropenia with or without chemotherapy. For details on when monoclonal antibodies are recommended with the regimens listed above in clinical practice, [see NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site](#).

<sup>e</sup>There is variable risk with FOLFOX regimens. Please refer to the risk level of the specified FOLFOX regimen being used for therapy.

<sup>f</sup>If carboplatin dose is AUC >6 and/or patient is of Japanese ancestry. <sup>g</sup>The published results for cabazitaxel have an 8% rate of febrile neutropenia but neutropenic deaths were reported. Primary prophylaxis with G-CSFs should be considered in patients with high-risk clinical features.

<sup>h</sup>Risk of bleomycin-induced pulmonary toxicity may be increased in patients treated with G-CSFs. [See Toxicity Risks with Myeloid Growth Factors \(MGF-D\)](#).

## References

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. **Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

**MGF-A**  
**2 OF 5**

**Ek-4: Değerlendirme Kriterleri****NCCN-Hematopoetik Büyüme Faktörü Kılavuzu'na Uygunluğun Değerlendirmesi**

| <b>NCCN-Hematopoetik Büyüme Faktörü Kılavuzu Kriterleri</b>               |  |
|---|--|
| <b>1.Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi</b>                             |  |
| Önceki kemoterapi veya radyoterapi,                                       |  |
| Dirençli nötropeni  |  |
| Tümörün kemik iliğine dağılımı,   |  |
| Son zamanlarda cerrahi ve/veya açık yara,                                 |  |
| Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk (billurubin >2.0 mg/dL),              |  |
| Böbrek disfonksiyonu (CrCl <50)   |  |
| Tam doz kemoterapi alan >65 yaş hasta)                                    |  |
| <b>2. Uygun dozda G-CSF başlanması</b>                                    |  |
| <b>3.Uygun zamanda başlanması ( ) 24 saat sonra ( ) 48 saat sonra ( )</b> |  |
| <b>Diğer .....</b>  |  |

**NCCN- Kanser İlişkili Enfeksiyonların Önlenmesi ve Tedavi Kılavuzu'na Uygunluğun Değerlendirilmesi**

| <b>Enfeksiyonu Belirlemeye Yönelik Tetkikler</b>  |  |
|---|--|
| 1. FN hastada gereken tetkiklerin yapılması (CBC, elektrolit, kimyasal panel, karaciğer fonksiyon testleri) |  |
| 2. Biri periferik biri katater (tercihen) olmak üzere iki set kan kültürü alınması                          |  |
| 3.İdrar kültürü alınması  |  |
| 4. Cilt lezyonu varsa aspirat veya biyopsi alınması   |  |
| 5. İshali olan hastada dışkıda <i>C. difficile</i> tetkiki yapılması  |  |
| 6. PA akciğer grafisi çekilmesi   |  |
| 6.1son 24 saat içinde varlığı   |  |
| 6.2Son 48 saat içinde varlığı   |  |

| <b>Antibakteriyel Profilaksi</b>  |  |
|---|--|
| 1. Nötropeni süresi $\geq 7$ gün beklenen hastada florokinolon (Levofloksasin veya Moksifloksasin )başlanması |  |
| 1.1Florokinolon profilaksisinin başlanan hastanın;  |  |
| 1.1.a.Uygun zamanda başlanması (kemoterapi protokolüne uygun)   |  |
| 1.1.bUygun dozda başlanması   |  |

|   |  |
|---|--|
| <i>1.1.c Uygun sürede kullanılması</i>  |  |
| 2. PCP profilaksisi alması gereken hastalara profilaksi başlanması  |  |
| 2.1.PCP profilaksisi başlanan hastanın;<br><i>2.1.a Uygun zamanda başlanması</i><br><i>2.1.b Uygun dozda başlanması</i><br><i>2.1.c Uygun sürede kullanılması</i>   |  |
| <b>Antibakteriyel Tedavi</b>  |  |
| 1. MASCC veya CISNE'ye göre risk değerlendirilmesi  |  |
| 2. Hastanın riskine uygun empirik antibakteriyel tedaviye başlanması  |  |
| 2.1 Empirik tedaviye başlanan hastanın;<br><i>2.1.a. Uygun zamanda</i><br><i>2.1.a Uygun dozda başlanması</i><br><i>2.1.b. Uygun sürede kullanılması</i>  |  |
| 3.Kan kültürü sonucu spesifik tedavi alması   |  |
| 3.1. Spesifik tedavi alan hastanın;<br><i>3.1.a Uygun dozda başlanması</i><br><i>3.1.b Uygun sürede kullanılması</i><br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Kliniği stabil olan veya iyileşen veya ateşi düşen hastada veya</li> <li>• Dirençli ateşi olan, kliniği stabil hastada; <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Başlangıç empirik tedavi rejimini değiştirilmemesi, klinik veya mikrobiyolojik veriye uygun tedavi rejimleri, Nötrofil sayısı <math>\geq 500</math> olana kadar empirik tedaviye devam edilmesi <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Odak varlığında; enfeksiyona özgü sürede tedavi</li> <li>○ Odağı bulunamayan ancak ateşin düştüğü durumlarda; <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nötrofil sayısı <math>\geq 500</math> ise; tedaviye devam edilmemesi</li> <li>▪ Nötrofil sayısı <math>&lt; 500</math> ise; tedaviye devam edilmemesi, profilaksiye dönüşün yapılması ve nötropeni düzelene kadar mevcut rejime devam edilmesi</li> </ul> </li> <li>○ <math>\geq 4</math> gün empirik tedaviye rağmen ateşi devam eden hastada antifungal tedavi için gerekli tetkiklerin yapılması enfeksiyon hastalıklarına danışılması başlanması (risk bazlı değerlendirme)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |  |

|   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kliniği kötüleşen, cevap vermeyen, dirençli ateşi veya dirençli bakteriemisi olan hastada; <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Klinik ve mikrobiyolojik veriye uygun olara başlangıç empirik tedavinin genişletilmesi, ileri mikrobiyolojik testlerin düşünülmesi, G-CSF tedavisinin eklenmesi, enfeksiyon uzmanına danışılması <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 4 gün empirik tedaviye rağmen ateşi devam eden hastada antifungal tedavi için gerekli tetkiklerin yapılması enfeksiyon hastalıklarına danışılması başlanması (risk bazlı değerlendirme)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |  |
| 4.Kan kültürü sonucu ile de-eskalasyon (üreme saptanan hastalarda) yapılması  |  |
| 5. Klinik kötüleşme, dirençli ateş, dirençli bakteriyemi veya cevapsızlıkta antimikrobiyal tedavinin genişletilmesi, G-CSF tedavisinin eklenmesi  |  |

| <b>Antifungal Profilaksi</b>  |  |
|---|--|
| 1.Beklenen nötropeni süresi $\geq 7$ gün olan hastalarda antifungal profilaksi başlanması   |  |
| 1.1. Antifungal profilaksi başlanan hastanın; <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1.a. Doğru ajan seçiminin yapılması</li> <li>1.1.b Uygun dozda başlanması</li> <li>1.1.c Uygun sürede kullanılması</li> </ul>                                    |  |
| <b>Antifungal Tedavi</b>  |  |
| 1. $\geq 4$ gün empirik tedaviye rağmen ateşi devam eden hastada değerlendirilmenin yapılması ( antifungal tedavi için gerekli tetkiklerin yapılması, riskin değerlendirilmesi, enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılması, +/- tedavinin başlanması) |  |
| 2. Endikasyona uygun antifungal tedavinin başlanması  |  |



**EK-5: Tez Çalışması Orjinallik Raporu**

TEZİN TAM BAŞLIĞI: Kanser Hastalarında Febril Nötropeni Riskinin ve Febril Nötropeni Yönetiminin Değerlendirilmesi

ÖĞRENCİNİN ADI SOYADI: Elif ARAS ATİK

DOSYANIN TOPLAM SAYISI:67

## KANSER HASTALARINDA FEBRİL NÖTROPENİ RİSKİNİN VE FEBRİL NÖTROPENİ YÖNETİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### ORJİNALLİK RAPORU

|                   |                     |            |                  |
|-------------------|---------------------|------------|------------------|
| % <b>10</b>       | % <b>9</b>          | % <b>5</b> | % <b>2</b>       |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR   | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|          |  |             |
|----------|--|-------------|
| <b>1</b> | <a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a><br>İnternet Kaynağı | % <b>3</b>  |
| <b>2</b> | <a href="http://www.pcne.org">www.pcne.org</a><br>İnternet Kaynağı   | % <b>1</b>  |
| <b>3</b> | <a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a><br>İnternet Kaynağı                                 | % <b>1</b>  |
| <b>4</b> | <a href="http://acikerisim.uludag.edu.tr">acikerisim.uludag.edu.tr</a><br>İnternet Kaynağı                         | <% <b>1</b> |
| <b>5</b> | Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi<br>Öğrenci Ödevi  | <% <b>1</b> |
| <b>6</b> | <a href="http://openaccess.hacettepe.edu.tr">openaccess.hacettepe.edu.tr</a><br>İnternet Kaynağı                   | <% <b>1</b> |
| <b>7</b> | <a href="http://tektiklabilgielinde.saglik.gov.tr">tektiklabilgielinde.saglik.gov.tr</a><br>İnternet Kaynağı       | <% <b>1</b> |
| <b>8</b> | Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)<br>Öğrenci Ödevi                  | <% <b>1</b> |

[ghs.asyod.org](http://ghs.asyod.org)

---

|    |  |      |
|----|--|------|
| 9  | İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 10 | <a href="http://pedgastro.org">pedgastro.org</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 11 | <a href="http://www.nukleertipseminerleri.org">www.nukleertipseminerleri.org</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 12 | Submitted to Ege Üniversitesi<br>Öğrenci Ödevi   | <% 1 |
| 13 | Akyılmaz, Emine Ceren Demirciođlu. "Serbest Eczanede Klinik Eczacı Tarafından Hipertansif Hastalara Verilen Farmasötik Bakım Hizmetlerinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2023<br>Yayın | <% 1 |
| 14 | <a href="http://abakus.inonu.edu.tr:8080">abakus.inonu.edu.tr:8080</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 15 | <a href="http://acikerisim.erbakan.edu.tr">acikerisim.erbakan.edu.tr</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 16 | Zatarı, Diaa. "Mikrobiyota kaynaklı post-biyotik mediatörlerin kanser hücreleri üzerindeki etkilerinin araştırılması", Ankara Üniversitesi (Turkey), 2024<br>Yayın   | <% 1 |
| 17 | <a href="http://philarchive.org">philarchive.org</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |

---



|    |   |      |
|----|---|------|
| 18 | Yayla, Inci Derya. "Hekim Ve hemşirelerin kadına yönelik şiddet ile ilgili bilgi, tutum ve davranış düzeyleri", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2021<br>Yayın                                  | <% 1 |
| 19 | docplayer.biz.tr<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 20 | Submitted to Mugla University<br>Öğrenci Ödevi  | <% 1 |
| 21 | lenfoma-myeloma.org.tr<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 22 | Irmak, Gonul. "Esansiyel Trombositemi Tanisiyle İzlenen Olgularda Jak2 Gen Mutasyonu, Komplikasyonlar Ve Tedavi İlişkisinin Değerlendirmesi", Bursa Uludağ University (Turkey), 2022<br>Yayın | <% 1 |
| 23 | dspace.marmara.edu.tr<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 24 | Submitted to (school name not available)<br>Öğrenci Ödevi   | <% 1 |
| 25 | www.turkiyeklinikleri.com<br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 26 | acikerisim.ybu.edu.tr:8080<br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |

|    |   |      |
|----|---|------|
| 27 | <a href="http://dergipark.org.tr">dergipark.org.tr</a><br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 28 | Keskin, Yeliz. "Arkeolojik Alanlarda bir Sunum Yöntemi Olarak Arkeoparklar", Dokuz Eylul Üniversitesi (Turkey), 2024<br>Yayın   | <% 1 |
| 29 | <a href="http://issuu.com">issuu.com</a><br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 30 | <a href="http://k.ogren-sen.com">k.ogren-sen.com</a><br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 31 | <a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a><br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 32 | Fatma Kamer VARICI BALCI, Özgen Alpay ÖZBEK, Ayça Arzu SAYINER. "EBV Serolojik Tanısında Atipik Profil Sorunu", Mikrobiyoloji Bulteni, 2017<br>Yayın  | <% 1 |
| 33 | Tuna, Miraç Sezgi. "Tükürükle ve Nemle Kontamine Mine Yüzeylerine Uygulanan Farklı Fissür Örtücülerin Tutuculuk Mikrosızıntı ve Adaptasyonlarının Değerlendirilmesi", Ankara Üniversitesi (Turkey), 2024<br>Yayın | <% 1 |
| 34 | Uslu, Arzu. "Adjuvan Kemoterapi Alan Meme Kanserli Kadınlarda Sanal Gerçeklik Gözlük Uygulamasının Anksiyete ve Yorgunluğa  | <% 1 |

Etkisi: Ön Test-Son Test Randomize Kontrollü Çalışma", Necmettin Erbakan University (Turkey), 2023

Yayın

|    |  |      |
|----|--|------|
| 35 | <a href="http://acikerisim.akdeniz.edu.tr">acikerisim.akdeniz.edu.tr</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 36 | <a href="http://acikerisim.kastamonu.edu.tr">acikerisim.kastamonu.edu.tr</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 37 | <a href="http://phdernegi.org">phdernegi.org</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 38 | <a href="http://www.utsakcongress.com">www.utsakcongress.com</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |
| 39 | Çelebioğlu, Manolya. "Nötropenik Ateş ile Başvuran Solid Tümörlü Hastalarda MASCC ve Cısne Skorlarının Değerlendirilmesi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024<br>Yayın  | <% 1 |
| 40 | Şahutoğlu, Sercan. "Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım ünitesinde Görülen Dirençli Gram Negatif Bakteriyel Enfeksiyonların Sıklığı ve Risk Faktörleri", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024<br>Yayın | <% 1 |
| 41 | <a href="http://file.atuder.org.tr">file.atuder.org.tr</a><br>İnternet Kaynağı   | <% 1 |

|    |  |      |
|----|--|------|
| 42 | <a href="https://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a><br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 43 | <a href="https://search.trdizin.gov.tr">search.trdizin.gov.tr</a><br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 44 | <a href="https://turkiyeklinikleri.com">turkiyeklinikleri.com</a><br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 45 | <a href="https://w1.med.cmu.ac.th">w1.med.cmu.ac.th</a><br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 46 | <a href="https://www.acikerisim.aku.edu.tr:8080">www.acikerisim.aku.edu.tr:8080</a><br>İnternet Kaynağı  | <% 1 |
| 47 | <p>Pala, Fatma. "Allojenik Kemik İliği Nakli Yapılan Hematolojik Maligniteli Hastalarda, Nakil Sonrası Erken Dönemde Gelişen Febril Nötropeni Ataklarının Klinik ve Mikrobiyolojik Olarak Retrospektif Değerlendirilmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2023</p> <p>Yayın</p> | <% 1 |
| 48 | <p>Özgüven, Ali Aykan. "Kemoterapi Uygulanan Ratlarda Glutamin ve/veya Granülosit Koloni Stimülan Faktör Uygulamalarının Miyelosupresyon ve Ratların Ağırlıkları Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024</p> <p>Yayın</p>                   | <% 1 |

**EK-6: Dijital Makbuz****Dijital Makbuz**

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Elif Aras  
Ödev başlığı: Kanser Hastalarında Febril Nötropeni Riskinin ve Tedavisin..  
Gönderi Başlığı: KANSER HASTALARINDA FEBRİL NÖTROPENİ RİSKİNİN VE FE..  
Dosya adı: Elif\_tez\_20\_aral\_k\_turnitin.docx  
Dosya boyutu: 163.04K  
Sayfa sayısı: 67  
Kelime sayısı: 14,655  
Karakter sayısı: 103,961  
Gönderim Tarihi: 20-Ara-2024 10:37ÖÖ (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2532788449

**İ.GİRİŞ**

Kanser, hücrenin genetik materyalinin genetik veya çevresel faktörlerin etkisiyle mutasyona uğraması sonucu vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Kanser, dünyada önde gelen mortalite nedenlerinden biridir ve 2022'de yaklaşık 20 milyon yeni vaka ve 9,7 milyon kanserle ilişkili ölüm meydana gelmiş olmakla birlikte, 2045 yılında kadar kanser vakası sayısının 32,6 milyona ve kanserle ilişkili ölüm sayısının 16,9 milyona çıkması beklenmektedir (2).

Kansere tedavi, kontrolsüz ve farklılaşmış olan hücre büyümesini engelleyen ilaç tedavileri ile birlikte (kemoterapötikler / antineoplastikler), hedefe yönelik tedavileri ve immünoterapötikleri, radyoterapi ve cerrahi uygulamaların da içermektedir. Ancak uygulanan ilaç tedavilerinin kanser hücrelerinin yan sıra diğer normal (sağlıklı) hücelere olan etkisi sebebiyle birçok yan etki görülmektedir. Farklı sistemler üzerinde birçok farklı yan etki görülmektedir. Farklı sistemler üzerinde görülen miyelosupresyon, bu yan etkiler arasında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir.

Miyelosupresyona neden olan kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen hastalarda, tedaviden sonra anlık veya kümülatif olarak sitopeniler (anemi, trombositopeni, lökopeni) meydana gelebilmektedir. Bu sitopeniler arasında yer alan nötropeni ateşin eşlik etmesiyle gelişen febril nötropeni (FN), kanser hastalarında ortaya çıkan sorunların en önemlisidir ve febril nötropenin meydana gelmesiyle birlikte hastaların daha yoğun bir tedaviye (granülöz koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımı, antibiyotik kullanımı, hastaneye yatışı vb) ihtiyacı artmaktadır (3). Son yıllarda giderek artan, yüksek doz ve sık aralıklarla kemoterapi uygulanması yaklaşımları ve bu tedavi protokollerine immünojenik ve/veya hedefe yönelik ilaç gruplarının dahil edilmesiyle FN gelişim riski artmaktadır.

Febril nötropeni geliştiği zaman, hastaların tedavi planlarında buna aksamlar meydana gelebilir. Nürofil sayıları normal aralıkta gelene kadar tedavilerin ertelenmesi veya kemoterapi dozlarının azaltılması, sıklıkla uygulanan yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Kemoterapi sürecinde yapılan bu tip değişiklikler uzun vadede küratif sonuçları olumsuz şekilde etkileyebilmektedir.

## 9. ÖZGEÇMİŞ