



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN FEBRİL NÖTROPENİ
HASTALARINDA MASCC SKORLAMASI İLE YAPILAN HASTA
YÖNETİMİNİN FRAİL KIRILGANLIK İNDEKSİ SKORLARI
İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ:
GÖZLEMSEL ÇALIŞMA**

Araş. Gör. Dr. Ozan SARIKAYA

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2026



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN FEBRİL NÖTROPENİ
HASTALARINDA MASCC SKORLAMASI İLE YAPILAN HASTA
YÖNETİMİNİN FRAİL KIRILGANLIK İNDEKSİ SKORLARI
İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ:
GÖZLEMSEL ÇALIŞMA**

Araş. Gör. Dr. Ozan SARIKAYA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ali BATUR

ANKARA

2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren, tez konusunun belirlenmesinden çalışmanın her aşamasına kadar değerli fikirleriyle katkı sunan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Ali Batur'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamızı anabilim dalımızda yürütmemize olanak sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Meltem Akkaş'a ve eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm değerli hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin istatistiksel analizlerini titizlikle gerçekleştiren, sunduğu yeni fikirlerle çalışmanın gelişmesine önemli katkılar sağlayan ve her aşamada desteğini esirgemeyen Dr. Volkan Arslan'a şükranlarımı sunarım.

Veri toplama sürecinde, acil servisin yoğun temposunda gece gündüz çalışırken bile bana yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma gösterdikleri özveri ve destek için minnettarım.

Bu zorlu süreçte her anımda yanımda olan; sabrı, sevgisi ve sonsuz desteğiyle bana güç veren sevgili eşim Dr. Kübranur Demirel Sarıkaya'ya ve bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, her koşulda desteğini hissettiğim aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ozan Sarıkaya

Ankara, 2026

ÖZET

Sarıkaya O. Acil Servise Başvuran Febril Nötropeni Hastalarında MASCC Skorlaması ile Yapılan Hasta Yönetiminin FRAİL Kırılganlık İndeksi Skorları ile Karşılaştırılması ve Değerlendirilmesi: Gözlemsel Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2026.

Febril nötropeni, onkolojik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup acil servis başvurularında hızlı ve doğru risk sınıflandırması gerektirir. Bu çalışmanın amacı, febril nötropeni tanısıyla acil servise başvuran onkolojik hastalarda MASCC skoru ile FRAİL Kırılganlık İndeksi'nin mortalite ve güvenli taburculuk öngörüsündeki performansını tek tek ve birlikte değerlendirmek; iki ölçütün birleştirilmesiyle oluşturulan kombine bir modelin ek öngörü değeri sağlayıp sağlamadığını araştırmaktır. Prospektif ve gözlemsel olarak tasarlanan çalışmaya, acil servise febril nötropeni ile başvuran 276 onkoloji hastası dahil edildi. Hastaların başvuru anında MASCC ve FRAİL skorları hesaplandı; klinik seyir, hastane yatışı, güvenli taburculuk ve mortalite sonuçları izlendi. İki ölçütün ters yönlü ölçüm mantığı nedeniyle MASCC skoru maksimum değeri üzerinden tersine çevrilerek Kombine Skor = FRAİL + (26 – MASCC) formülü ile birleştirildi. Tanısal başarımlar ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi. Hastaların yaş ortancası 64,0 yıl olup %51,8'i kadındı; genel mortalite oranı %15,6 olarak saptandı. MASCC ve FRAİL skorlarının her ikisi de mortalite ve klinik sonuçlarla bağımsız ve anlamlı biçimde ilişkili bulundu. Kombine model mortalite öngörüsünde AUC = 0,757 (negatif kestirim değeri 0,913; özgüllük 0,807), güvenli taburculuk öngörüsünde ise AUC = 0,717 (özgüllük 0,730) değerine ulaşarak her iki ölçütün tek başlarına elde ettiği değerlerin üzerinde performans gösterdi. Buna karşın her iki skor da hastanede yatış süresini anlamlı biçimde öngörmedi (MASCC p = 0,099; FRAİL p = 0,144). Sonuç olarak, FRAİL Kırılganlık İndeksi'nin MASCC skoruna eklenmesi febril nötropenili hastalarda mortalite ve güvenli taburculuk öngörüsüne artımlı katkı sağlamakta; kırılganlık değerlendirmesinin risk sınıflandırmasına entegrasyonu, tek başına MASCC ile elde edilemeyen bir ayırt edicilik kazandırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: MASCC, FRAİL, febril nötropeni, kırılganlık, risk sınıflandırması

ABSTRACT

Sarıkaya O. Comparison and Evaluation of Patient Management Based on MASCC Scoring with FRAIL Frailty Index Scores in Febrile Neutropenia Patients Presenting to the Emergency Department: An Observational Study Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine Thesis of Specialty in Medicine, Ankara, 2026.

Febrile neutropenia is a major cause of morbidity and mortality in oncology patients and requires rapid, accurate risk stratification in the emergency department. This study aimed to evaluate the performance of the MASCC score and the FRAIL Frailty Index—individually and in combination—in predicting mortality and safe discharge among oncology patients presenting to the emergency department with febrile neutropenia, and to determine whether a combined model derived from the two instruments provides incremental predictive value. In this prospective observational study, 276 oncology patients presenting with febrile neutropenia were enrolled. MASCC and FRAIL scores were calculated at admission, and clinical course, hospitalization, safe discharge, and mortality outcomes were recorded. Because the two instruments are scored in opposite directions, the MASCC score was inverted relative to its maximum value and combined using the formula $\text{Combined Score} = \text{FRAIL} + (26 - \text{MASCC})$. Diagnostic performance was assessed by ROC curve analysis. The median age was 64.0 years, 51.8% were female, and the overall mortality rate was 15.6%. Both the MASCC and FRAIL scores were independently and significantly associated with mortality and clinical outcome. The combined model achieved an AUC of 0.757 for mortality prediction (negative predictive value 0.913; specificity 0.807) and 0.717 for safe discharge prediction (specificity 0.730), outperforming either score alone. Neither score significantly predicted length of hospital stay (MASCC $p = 0.099$; FRAIL $p = 0.144$). In conclusion, adding the FRAIL Frailty Index to the MASCC score provides incremental value in predicting mortality and safe discharge in patients with febrile neutropenia; integrating frailty assessment into risk stratification yields discriminative ability that cannot be obtained with MASCC alone.

Keywords: MASCC, FRAIL, febrile neutropenia, frailty, risk stratification

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Nötropeni	4
2.1.1. Nötropeninin Tanımı	4
2.1.2. Nötropenin Sınıflanması	4
2.1.3. Nötropeni Etiyolojisi	4
2.1.4. Kemoterapi Nötropeni İlişkisi	5
2.1.5. Nötropeni komplikasyonları	7
2.2. Febril Nötropeni	9
2.2.1. Febril Nötropeni Tanımı	9
2.2.2. Febril Nötropeni Risk Faktörleri	10
2.2.3. Febril Nötropeni Yönetimi	12
2.3.2 Febril Nötropeni Başvuru Sonrası Yönetim	18
2.4. Febril Nötropenide Antibiyotik Seçimi	19
2.5. Tedavi Süresi	21
2.6. Kırılganlık	21
2.6.1. Kırılganlığın Tanımı ve Önemi	21
2.6.3. Kırılganlığın Fizyopatolojisi	22
2.6.4. Kırılganlığı Ölçme Yöntemleri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Araştırma Tasarımı, Yeri ve Zamanı	29
3.1.1. Araştırma Tasarımı	29

3.1.2. Araştırma Yeri	29
3.1.3. Araştırma Zamanı	29
3.1.4. Etik Onay	30
3.2. Çalışma Popülasyonu ve Örneklem Seçimi	30
3.2.1. Araştırma Evreni	30
3.2.2. Örneklem Büyüklüğü	30
3.2.3. Dahil Etme Kriterleri	30
3.2.4. Dışlama Kriterleri	31
3.2.5. Onam Süreci	31
3.3. Veri Toplama Süreci ve Değişkenler	31
3.3.1. Veri Toplama Aracı ve Kaynakları	31
3.3.2. Toplanan Değişkenler	32
3.3.3. Veri Toplama Formları	34
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
7. KISITLILIKLAR	68
8. KAYNAKÇA	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

AGIHO	Alman Hematoloji ve Tıbbi Onkoloji Derneği Enfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu
ALT	Alanin aminotransferaz
ANC	Mutlak nötrofil sayısı (Absolute Neutrophil Count)
ASCO	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology)
AST	Aspartat aminotransferaz
AUC	Eğri altında kalan alan (Area Under the Curve)
BT	Bilgisayarlı tomografi
CFS	Klinik Kırılganlık Skalası (Clinical Frailty Scale)
CHOP	Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon protokolü
CISNE	Klinik Stabil Ateşli Nötropeni İndeksi (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia)
CRP	C-reaktif protein
CSF	Koloni uyarıcı faktör (Colony Stimulating Factor)
DM	Diyabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Edmonton Kırılganlık Ölçeği (Edmonton Frail Scale)
EORTC	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
ESBL	Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
ESMO	Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (European Society for Medical Oncology)
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
FEV	Zorlu ekspiratuvar hacim
FIND	FIND Kırılganlık Ölçeği
FN	Febril nötropeni
FRAIL	FRAIL Kırılganlık İndeksi (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, Loss of weight)
FUO	Nedeni bilinmeyen ateş (Fever of Unknown Origin)
GA	Güven aralığı

HFRS	Hastane Kırılganlık Risk Skoru (Hospital Frailty Risk Score)
HR	Risk oranı (Hazard Ratio)
HT	Hipertansiyon
ICC	Sınıf içi korelasyon katsayısı (Intraclass Correlation Coefficient)
IDSА	Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America)
IQR	Çeyrekler arası aralık (Interquartile Range)
IV	İntravenöz
KAH	Koroner arter hastalığı
KB	Kan basıncı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPC	Karbapenemaz üreten Klebsiella pneumoniae
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MCC	Matthews korelasyon katsayısı (Matthews Correlation Coefficient)
MNS	Mutlak nötrofil sayısı
MRSA	Metisiline dirençli Staphylococcus aureus
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPV	Negatif kestirim değeri (Negative Predictive Value)
OR	Olasılık oranı (Odds Ratio)
PCT	Prokalsitonin
PPV	Pozitif kestirim değeri (Positive Predictive Value)
Q1	Birinci çeyrek
Q3	Üçüncü çeyrek
RNA	Ribonükleik asit
ROC	Alıcı işletim karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)
RSV	Respiratuar sinsityal virüs

SEOM	İspanyol Tıbbi Onkoloji Derneği (Spanish Society of Medical Oncology)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Standart sapma
SSC	Surviving Sepsis Campaign
SVO	Serebrovasküler olay
TFI	Tilburg Kırılganlık İndeksi (Tilburg Frailty Indicator)
VRE	Vankomisine dirençli enterokok
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TABLOLAR DİZİNİ

2.1.	MASCC Puanlama Sistemi	16
2.2.	MASCC Skoru > 21 Olan Kanser Hastalarında Ateş ve Nötropeni Varlığında Başlangıçta Ayaktan Tedaviden Hariç Tutulmalarını Gerektirebilecek Ek Klinik Kriterler	17
2.3.	FRAIL Ölçeği	28
3.1.	MASCC Puanlama Sistemi	34
3.2.	FRAIL Kırılganlık İndeksi	35
4.1.	Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri	37
4.2.	Katılımcıların Komorbid Hastalık Durumlarına Göre Dağılımı	37
4.3.	Katılımcıların Kanser Türüne Göre Dağılımı	38
4.4.	Katılımcıların Başvuru Sırasındaki Vital Bulgularının Betimsel İstatistikleri	38
4.5.	Katılımcıların Laboratuvar Bulgularına İlişkin Betimsel İstatistikler	39
4.6.	Katılımcıların Klinik Komplikasyonlarına Göre Dağılımı	39
4.7.	Katılımcıların Klinik Sonlanım Durumuna Göre Dağılımı	40
4.8.	Acil Servisten Taburcu Edilen Hastaların Tekrar Başvuru Durumu ve Başvuru Süresi	40
4.9.	Hastane Yatış Süresi İstatistikleri	40
4.10.	MASCC ve FRAIL Skorlarına İlişkin Betimsel İstatistikler	41
4.11.	Klinik Sonlanım Gruplarına Göre MASCC Skoru Karşılaştırması — Kruskal-Wallis Testi	42
4.12.	MASCC Skoru — Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar — Mann-Whitney U Testi (Bonferroni Düzeltmeli)	42
4.13.	Klinik Sonlanım ile MASCC Risk Grubu Arasındaki İlişki	43
4.14.	Klinik Sonlanım Gruplarına Göre FRAIL Skoru Karşılaştırması — Kruskal-Wallis Testi	43
4.15.	FRAIL Skoru — Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar — Mann-Whitney U Testi (Bonferroni Düzeltmeli)	43
4.16.	Klinik Sonlanım ile FRAIL Kategorik Grupları Arasındaki İlişki	44

4.17. FRAIL Kategorik Grupları Arasında Klinik Sonlanım Dağılımına İlişkin Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar (Pearson Ki-Kare, Bonferroni Düzeltmeli)	44
4.18. Hasta Sonlanımına göre Yatış Yapılan Hastaların MASCC ve FRAIL Skoru: Karşılaştırması	45
4.19. Klinik Sonlanım ile MASCC-FRAIL Risk Kategorileri Arasındaki İlişkiye Ait Çapraz Tablo (n = 276)	46
4.20. Yatış Süresi Gruplarına Göre MASCC ve FRAIL Skoru Karşılaştırması — Kruskal-Wallis Testi	46
4.21. MASCC, FRAIL ve Kombine Modelin Mortaliteyi Öngörmedeki Diyagnostik Performans Karşılaştırması	48
4.22. Kombine Skor Eşiği (≥ 10 / < 10) ile Mortalite Arasındaki İlişki — Çapraz Tablo (n = 276)	48
4.23. MASCC, FRAIL ve Kombine Modelin Güvenli Taburculuğu Öngörmedeki Diyagnostik Performans Karşılaştırması	50
4.24. Kombine Skor Eşiği (≤ 3 / > 3) ile Güvenli Taburculuk Durumu Arasındaki İlişki — Çapraz Tablo (n = 276)	50

GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser hastalarında enfeksiyonlar, özellikle kemoterapiye bağlı immünsüpresyon geliştiğinde, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kemoterapi alan hastalarda nötrofil sayısının azalması, enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmalarını ciddi şekilde zayıflatmakta ve bu durum febril nötropeni olarak tanımlanan klinik tabloya yol açabilmektedir. Febril nötropeni; ateş varlığı ile mutlak nötrofil sayısının düşüklüğü ile karakterizedir ve onkolojik aciller arasında önemli bir yere sahiptir. Erken tanı ve uygun tedavi uygulanmadığı takdirde hızla sepsis, septik şok ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle febril nötropeni ile acil servise başvuran hastaların hızlı, doğru ve etkin bir şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır[1, 2].

Febril nötropenili hastaların yönetiminde temel hedef, enfeksiyona bağlı ciddi komplikasyon gelişme riskinin doğru biçimde belirlenmesi ve buna uygun tedavi stratejisinin seçilmesidir. Bu amaçla klinik uygulamada farklı risk sınıflama modelleri geliştirilmiş olup, en yaygın kullanılan ve uluslararası kılavuzlarda yer alan araçlardan biri Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk indeksidir[3]. MASCC skoru; hastanın genel klinik durumu ve semptom yükü, hipotansiyon varlığı, aktif kronik obstrüktif akciğer hastalığı, altta yatan malignitenin tipi, intravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon, ateşin geliştiği ortam (ayaktan veya hastanede yatış sırasında) ve yaş gibi parametreleri bütüncül olarak değerlendirerek hastaları düşük ve yüksek risk gruplarına ayırır. Skorun 21'in üzerinde olması, ciddi komplikasyon olasılığının düşük olduğunu ve uygun hastalarda ayaktan tedavinin düşünülebileceğini gösterirken; 21 ve altında olması, enfeksiyona bağlı komplikasyon riskinin arttığını ve hastane yatışı ile yakın izlem gereksinimini işaret etmektedir. Ancak MASCC skorunun klinik karar sürecinde tek başına yeterli olmadığı, ek klinik ve sosyal faktörlerle birlikte yorumlanmasının daha güvenli bir yaklaşım olduğu kabul edilmektedir[3].

MASCC skoru febril nötropenili hastaların yönetiminde önemli bir rehberdir ancak onkolojik hastalarda klinik sürecin takibi veya hastane yatış ihtiyacının belirlenmesi gibi kararların tek başına bu skor ile alınması beklenemez. Kanser tipi,

evresi, kemoterapiye bağlı yan etkiler, komorbid hastalıklar ve hastanın genel fizyolojik rezervi, enfeksiyonlara karşı yanıtı ve tedavi toleransını önemli ölçüde etkilemektedir. Bu faktörler, hastaların aynı MASCC skoruna sahip olmalarına rağmen farklı klinik seyirler göstermelerine neden olabilmektedir. Dolayısıyla yalnızca enfeksiyon riskini temel alan bir skorlamanın, hastanın genel iyilik hâlini ve tedaviye uyum kapasitesini değerlendirmede yetersiz kalabileceği düşünülmektedir[4].

Son yıllarda özellikle yaşı ve kronik hastalığı bulunan bireylerde kırılgnlık (frailty) kavramı, klinik sonlanımların öngörülmesinde önemli bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. Kırılgnlık; bireyin fizyolojik rezervlerinin azalması, stres faktörlerine karşı direncinin düşmesi ve olumsuz klinik sonuçlara yatkınlığının artması ile karakterize bir durumdur[5].

Frail Kırılgnlık İndeksi; güçsüzlük, yorgunluk, fiziksel aktivite azalması, yürüme hızı ve istemsiz kilo kaybı gibi kriterleri değerlendirerek hastaların kırılgnlık düzeyini ortaya koymaktadır. Yüksek kırılgnlık düzeyine sahip hastalarda enfeksiyonlara yanıtın daha kötü olduğu, hastanede kalış süresinin uzadığı ve mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir[6].

Onkolojik hastalarda kırılgnlık düzeyinin, febril nötropeni gibi akut ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden durumlarda klinik karar sürecine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Örneğin MASCC skoruna göre düşük riskli olarak değerlendirilen bir hastanın yüksek kırılgnlık düzeyine sahip olması, bu hastanın ayaktan tedavi yerine hastane yatışı ve daha yakın izlem gerektirebileceğini düşündürebilir. Bu bağlamda MASCC skoru ile Frail Kırılgnlık İndeksi'nin değerlendirilmesi, febril nötropenili hastaların daha bütüncül bir yaklaşımla ele alınmasını sağlayabilir.

Bu çalışmanın temel amacı, acil servise başvuran ve febril nötropeni tanısı ile alan onkolojik hastalarda MASCC skoru ile belirlenen tedavi yaklaşımına Frail Kırılgnlık İndeksi'nin ek katkı sağlayıp sağlamadığını araştırmaktır. Bu bağlamda MASCC skoruna göre febril nötropeni tanılı hastalarda uygulanan tedavi yöntemleri, hastane yatış oranları ve klinik sonlanımları değerlendirildi. Aynı hastaların Frail Kırılgnlık İndeksi skorları belirlendi ve kırılgnlık düzeylerinin mevcut karar

süreçleri üzerindeki potansiyel etkisi incelendi. Ayrıca MASCC skoru ile Frail Kırılganlık İndeksi arasındaki ilişkinin ortaya konulması ve Frail Kırılganlık İndeksi'nin, MASCC skoruna göre belirlenen hastane yatış ve tedavi kararlarına ek bir öngörü değeri sunup sunmadığının değerlendirilmesi amaçlandı. Sonuç olarak bu çalışmanın, febril nötropeni yönetiminde risk sınıflamasının daha doğru ve bireyselleştirilmiş şekilde yapılmasına katkı sağlaması, MASCC skorunun olası sınırlılıklarını ortaya koyarak kırılganlık değerlendirmesinin klinik karar sürecine entegrasyonu konusunda literatüre katkı sunması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nötropeni

2.1.1. Nötropenin Tanımı

Doğal bağışıklık sisteminin temel bileşenlerinden biri olarak görev yapan nötrofiller, polimorfonükleer granüositler olarak da bilinen ve kemik iliğinde üretilen en yaygın lökosit alt grubudur. Nötrofiller enfeksiyon etkenlerine karşı ilk savunma hattını oluştururlar ve başta bakteri ile mantarlar olmak üzere çeşitli patojenleri yok etmeyi hedefler. Nötrofiller bu amaç için fagositoz, lizozomal enzimlerle hücre içi yıkım, granül içeriğinin salınımı ve nötrofil ekstraselüler tuzakları gibi yanıtlar oluştururlar. Bunun yanı sıra inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde de önemli rol oynarlar. Nötrofil sayısının düşmesi, immün sistemin zayıflamasına yol açarak enfeksiyonlara karşı savunmayı bozar ve tekrarlayan enfeksiyon riskini belirgin biçimde artırır. Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (MNS) $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesiyle tanımlanır[7].

2.1.2. Nötropenin Sınıflanması

Klinik olarak; hafif nötropeni ($1000\text{--}1500/\text{mm}^3$), orta düzey nötropeni ($500\text{--}1000/\text{mm}^3$), ağır nötropeni ($100\text{--}500/\text{mm}^3$) ve çok ağır nötropeni ($<100/\text{mm}^3$) şeklinde sınıflandırılır[7]. Nötropenin süresi 7 günü aşıyorsa, bu durum uzamış nötropeni olarak kabul edilir[8].

2.1.3. Nötropeni Etiyolojisi

Etiyoloji; hastanın yaşı, nötropenin akut veya kronik seyri ve eşlik eden klinik-laboratuvar bulgulara göre farklılık gösterir. Patofizyolojik açıdan nötropeni üç ana mekanizma altında sınıflandırılabilir.

- Kemik iliği rezervinin azalmasına bağlı üretim yetersizliği
- İmmün veya non-immün mekanizmalarla artmış periferik yıkım
- Dalak veya damar yatağında sekestrasyona bağlı dağılım bozukluğu.

Azalmış üretim; konjenital sendromlar, kemoterapi ve diğer ilaçlar, kemik iliği yetmezlikleri ve beslenme bozuklukları ile ilişkilidir. Artmış yıkım çoğunlukla otoimmün nötropeni, neonatal alloimmün nötropeni ve sistemik otoimmün hastalıklar zemininde gelişirken, dağılım bozukluğu hipersplenizm ile bazı enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda görülür [9] [10, 11].

İlaçların nötropeniye neden olması hem doğrudan etkiler hem de bağışıklık sisteminin aracılık ettiği dolaylı mekanizmalar yoluyla gerçekleşebilir. Sitotoksik ya da immünosupresif özellik gösteren kemoterapi, antiretroviral ya da bazı antibiyotikler; hızla bölünen kan hücresi öncüllerinin üretimini azaltabilir ya da bu hücrelerin olgunlaşmasını engelleyerek kemik iliği işlevini baskılar. Bu tür etkiler genellikle kullanılan ilacın dozu ve kullanım süresiyle ilişkilidir. Öte yandan, bazı ilaçlar bağışıklık sistemi üzerinden etki göstererek nötrofilleri hedef alan bir yıkım mekanizmasını tetikleyebilir[12].

2.1.4. Kemoterapi Nötropeni İlişkisi

Kemoterapi alan hastalarda nötropeni sık izlenen bir komplikasyondur. Nötropeni riski genellikle kemoterapinin uygulanmasından sonraki 7 ile 10 gün arasında artar ve bu durum birkaç gün sürebilir. Nötrofil düzeyinin en düşük seviyeye indiği zaman genellikle kemoterapiden 5 ile 10 gün sonrasına denk gelir; iyileşme ise genellikle sonraki 5 gün içinde gerçekleşir [13, 14].

Uygulanan kemoterapinin türü, nötropeni riskini doğrudan etkiler; çünkü bazı kemoterapi rejimleri kemik iliğini daha güçlü ve yaygın şekilde baskılar. Örneğin, solid tümörlere yönelik kemoterapi protokolleri genellikle daha kısa süren nötropeni ile sonuçlanırken, hematolojik kanserlerde uygulanan tedavilerde nötropeni daha uzun süreli olabilir [15]. Literatürdeki bulgulara göre, solid tümör tanısı alan hastaların %10 ile %50'sinde, hematolojik malignitesi bulunan hastaların ise %80'inden fazlasında, kemoterapi sürecinin en az bir küründe febril nötropeni geliştiği bildirilmiştir [7]. Bununla birlikte, mutlak nötrofil sayısının yaş, etnik köken ve bireysel fizyolojik özelliklere bağlı olarak farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kemoterapötiklerin Nötropeni Oluşturma Patofizyolojisi

Kemoterapötik ajanlar, kemik iliğinde yer alan progenitör hücreler üzerinde doğrudan toksik etki gösterebilir. Bu ilaçların temel etki mekanizması, hızlı bölünen hücrelerde DNA sentezini ve hücre döngüsünü baskılamaya dayanır. Granülosit serisinin erken öncül hücreleri (miyeloblast–promyelosit hattı), yüksek çoğalma hızları nedeniyle sitotoksik ajanlara özellikle hassastır[9].

Alkilleyici ajanlar, DNA’da çapraz bağlar oluşturarak hücre döngüsünden bağımsız biçimde hücre ölümüne yol açar ve bu durum kemik iliğinde belirgin ve yaygın miyelosupresyon ile sonuçlanır. Antimetabolitler, nükleotid analogları aracılığıyla DNA ve RNA sentezini bozarak özellikle hücre döngüsünün S fazında proliferasyonu engeller. Antineoplastik antibiyotikler ile platin türevleri ise DNA hasarını artırarak apoptoz mekanizmalarını aktive eder[9].

Kemoterapötik ajanlar yalnızca progenitör hücreleri değil, aynı zamanda granülositlerin matürasyon ve kemik iliğinden periferik dolaşıma salınım süreçlerini de etkiler. Matürasyon arresti, periferik nötrofil sayısının hızla düşmesine yol açar. Bu durum özellikle tekrarlayan kemoterapi kürleri sonrasında belirgin hale gelir[16].

Kemik iliği stromal hücreleri, hematopoietik büyüme faktörleri (özellikle G-CSF) aracılığıyla nötrofil üretimini düzenler. Kemoterapötik ajanlar, stromal hücre hasarına, G-CSF ve diğer sitokinlerin üretiminde azalmaya, proinflamatuvar ve proapoptotik sinyallerin artışına neden olarak hematopoietik dengeyi bozar. Bu mekanizma, özellikle yaşlı ve düşük kemik iliği rezervine sahip hastalarda daha belirgin hale gelir[16].

Protein kinaz inhibitörleri ve hedefe yönelik ajanlar, klasik sitotoksik kemoterapiden farklı bir nötropeni profili sergiler. CDK4/6 inhibitörleri hücre döngüsünü geçici olarak durdurarak proliferasyonu baskılar; ancak kemik iliği hücrelerinde apoptozdan ziyade geri dönüşümlü hücre döngüsü arresti oluşturur. Bu nedenle nötropeni sık görülmesine rağmen, nötrofil fonksiyonları büyük ölçüde korunur ve febril nötropeni riski düşüktür. Bu durum, hedefe yönelik tedavilere bağlı

nötropenin daha çok “sayısal” ve daha az “fonksiyonel” bir immün yetmezlik oluşturduğunu düşündürmektedir[17].

Nötropeni geliştiğinde, innate immüitenin ilk savunma hattı zayıflar. Mukozal bariyer hasarı ile birlikte bakteriyel translokasyon kolaylaşır. Sitotoksik kemoterapi alan hastalarda nötropeniye eşlik eden bu bariyer hasarı, febril nötropeni ve nötropenik sepsis gelişiminin temel patofizyolojik zeminini oluşturur[18].

2.1.5. Nötropeni komplikasyonları

Tekrarlayan Dirençli Enfeksiyonlar

Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkmakta olup en sık bakteriyemi ve pnömoni şeklinde ortaya çıkar. Enfeksiyonun sistemik inflamatuvar yanıtı yol açması durumunda sepsis ve septik şok gelişebilir. Bu tablo ilerlediğinde çoklu organ yetmezliği ve akut solunum yetmezliği ile sonuçlanabilir[19, 20]. Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları da sık görülen bir diğer tablodur; selülit, apse, perianal enfeksiyonlar ve yara yeri enfeksiyonları bu grup içinde yer alır[21]. Bunların yanı sıra invaziv fungal enfeksiyonlar, özellikle derin ve uzamış nötropenisi olan hastalarda önemli bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. *Candida* ve *Aspergillus* türlerine bağlı enfeksiyonlar bu hasta grubunda yüksek mortalite ile ilişkilidir[22]. Mukozit, nötropeni sürecinde ağızdan gastrointestinal sistemin distal segmentlerine kadar uzanan mukozal hasara yol açarak ağrı, disfaji, diyare ve mikrobiyal translokasyona neden olmaktadır[23]. Nötropenik enterokolit ise çekum ağırlıklı olmak üzere ileoçekal bölgede inflamasyon ve nekroz ile seyreden, perforasyon ve sepsis riski yüksek, mortalitesi ağır bir komplikasyondur[24]. Son olarak gingivitis, periodontitis ve diş kayıpları gibi ağız ve diş eti komplikasyonları da bu hasta grubunda sık izlenen enfeksiyöz ve inflamatuvar tablolar arasında yer almaktadır[21].

Sepsis ve Septik Şok

2026 yılında güncellenen Surviving Sepsis Campaign (SSC) kılavuzuna göre sepsis, enfeksiyona karşı konağın disregüle yanıtından kaynaklanan, yaşamı tehdit eden akut organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Septik şok ise sepsisli

hastaların bir alt grubu olup mortalite riskini belirgin biçimde artıran dolaşım disfonksiyonu ile karakterizedir[25]. Nötropenik hastalarda enfeksiyonun kontrol altına alınamaması durumunda bu tablolar gelişebilir ve ilerlediğinde çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Nötropenik hastalarda sepsis ve septik şok yüksek mortalite ile seyreden, yoğun bakım gerektiren ciddi bir komplikasyondur[26]. Geniş ölçekli bir kohort çalışmasında kemoterapiye bağlı nötropenik hastalarda septik şok gelişiminin kısa ve uzun dönem mortaliteyi belirgin şekilde artırdığı; özellikle şiddetli nötropenin (MNS < $0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir[27]. *Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı bakteriyemili nötropenik hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada hastaların %33'ünde septik şok saptanmış; solid tümör varlığı, pnömoni ve çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonu septik şok için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir[28]. Bu nedenle, incelenen çalışmaların büyük çoğunluğunda antibiyotik başlama zamanının ertelenmesinin mortaliteyi anlamlı ölçüde artırdığı vurgulanmış; 2026 SSC kılavuzu septik şok şüphesi veya yüksek sepsis olasılığı durumunda antimikrobiyal tedavinin triajdan itibaren bir saat içinde başlatılmasını önermektedir[25].

Fırsatçı Mantar Enfeksiyonları

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE), özellikle hematolojik malignite tanılı ve derin nötropenisi olan hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Nötrofiller, mantar patojenlerine karşı konağın birincil savunma hattını oluşturmakta; fagositoz, reaktif oksijen türleri üretimi ve defensin salgısı aracılığıyla fungal organizmaların eliminasyonunu sağlamaktadır. Nötropeni durumunda bu mekanizmaların işlevsiz kalması, fırsatçı fungal organizmaların doku invazyonuna zemin hazırlamaktadır[29].

Candida ve *Aspergillus* türleri nötropenik hastalarda invaziv fungal enfeksiyonların başlıca etkenleri olarak öne çıkmakta; *Candida* candideminin en sık nedeni olmaya devam ederken, onkoloji yoğun bakım ünitelerinde izole edilen küfler arasında *Aspergillus* ilk sırada yer almaktadır[30]. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kortikosteroid tedavisi ve santral venöz kateter varlığı da candidemi riskini artıran önemli faktörler arasında yer almaktadır[30]. Dünya genelinde ağır fungal hastalıkların insidansı ve mortalitesi üzerine yapılan kapsamlı bir analizde *Candida*,

Aspergillus ve *Mucor* türlerinin immunosüprese kanser hastalarında yüksek mortalite ile seyrettiği; özellikle aspergillozis ve kandidiyazisteki ölüm oranlarının yeterli antifungal profilaksi olmaksızın belirgin biçimde arttığı vurgulanmıştır[31]. Hematolojik malignite tanılı nötropenik hastalarda şiddetli nötropeniyle birlikte pulmoner İFE gelişen olgularda 90 günlük mortalitenin %56'ya ulaştığı bildirilmiş; antifungal tedaviye yedi gün içinde başlayan hastalarda sağkalımın anlamlı ölçüde daha iyi olduğu gösterilmiştir[32]. İnvaziv fungal enfeksiyonların tanısının erken dönemde konulamaması ve tedavinin gecikmesinin mortaliteyi belirgin biçimde artırması nedeniyle, yüksek riskli hastalarda antifungal profilaksi güncel kılavuzlarca önerilmektedir [33].

2.2. Febril Nötropeni

2.2.1. Febril Nötropeni Tanımı

Standart doz kemoterapi rejimlerinin çoğu, ortalama 6–8 gün süren nötropeniye neden olmakta ve her 1000 kanser hastasında yaklaşık 8 febril nötropeni vakası görülmektedir [34]. Febril nötropeni (FN), acil tıp hekimlerinin karşılaştığı en yaygın onkolojik acil durumlardan biridir[35]. Febril nötropenin farklı tanımları yapılmıştır. ASCO (American Society of Clinical Oncology) tarafından 2012’de yayımlanan kılavuzda, nötropeni derecelendirilerek tanımlanmıştır: Mutlak nötrofil sayısı (MNS)<1000/mm³ genel nötropeni, <500/mm³ orta derecede nötropeni, ve <100/mm³ şiddetli nötropeni olarak sınıflandırılmıştır. Ateş ise ağızdan veya kulaktan ölçülen sıcaklığın $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ olması olarak tanımlanmıştır.[36] ESMO (European Society for Medical Oncology) 2010 kılavuzunda febril nötropeni tanımı; MNS'nin 500/mm³'ün altında olması ile birlikte, ağızdan ölçülen sıcaklığın $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ 'ye ulaşması veya iki saat içinde yapılan arka arkaya iki ölçümde $\geq 38^{\circ}\text{C}$ değerlerinin elde edilmesi olarak belirlenmiştir. [37] 2010 yılında yayımlanan IDSA (Infectious Diseases Society of America) kılavuzuna göre ise nötropeni; MNS'nin 500/mm³'ün altına inmesi ya da kemoterapi sonrası 48 saat içinde bu seviyeye düşmesinin öngörüldüğü durumlar olarak tanımlanmıştır. Ateş ise, ağızdan ölçülen vücut ısısının tek seferde $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ olması veya bir saat boyunca $\geq 38^{\circ}\text{C}$ düzeyinde seyretmesi şeklinde belirtilmiştir[15].

2.2.2. Febril Nötropeni Risk Faktörleri

Hastaya Özgü Faktörler

Kemoterapi protokolleri kanser türüne göre belirlendiğinden hastaya özgü risk faktörleri önemlidir. Kanser türü ve hastalığın evresi, hastanın tedavi öncesi sağlık durumu, eşlik eden hastalıklar (diyabet, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar), malnütrisyon, performans durumu ve yaş hastaya özgü faktörler içinde en önemlileridir[12].

Tümör Cinsi

Hematolojik kanseri olan hastalar, altta yatan hastalık süreci (lösemi ve lenfoma gibi hematolojik malignitelerde, kemik iliği infiltrasyonu) ve tedavi yoğunluğu sebebiyle, solid tümörü olan hastalara kıyasla nötropeni açısından daha yüksek risk taşımaktadır[12]. Metastatik kansere sahip hastalarda sistemik rezervlerin azalması ve bağışıklık yanıtının zayıflaması nötropeni riskini artıran önemli etkenlerdir. Ayrıca, immünsüpresif tedavilerin uygulanması ya da önceden alınmış olan kemoterapi protokolleri, kemik iliğinin rejenerasyon kapasitesini olumsuz yönde etkileyerek nötropeniye yatkınlığı daha da artırır[12] [38].

Tedavi Süreci

Kemoterapinin erken kürlerinde hastanın gösterdiği hematolojik yanıt, ilerleyen kürlerde gelişebilecek nötropenik komplikasyonlar açısından önemli bir belirteçtir. İlk kürdeki lökosit düzeyleri ve hemoglobin düşüşleri, sonraki kürlerde febril nötropeni riskini öngörmede yol gösterici olabilir. [39] Bu nedenle, kemoterapinin tekrarlayan dozlarında kümülatif mielosüpresif etkinin artmasıyla birlikte febril nötropeni riskinin de yükseldiği göz önünde bulundurularak hastalar sonraki kürler boyunca dikkatle izlenmelidir [40].

Hasta Yaşı

İleri yaş kemoterapiye bağlı gelişen febril nötropeni açısından bir risk faktörü olduğu yönünden birçok çalışma mevcuttur. Geriatrik hasta grubunda (65 veya 70 yaş ve üzeri) nötropeni riskinin arttığını söylemek zordur. Çünkü birçok klinik araştırma

yaşlı hastaları dışlamaktadır ya da yalnızca genel sağlık durumu iyi olan yaşlı bireyleri çalışmaya dahil etmektedir[41]. Yapılan retrospektif bir çalışmada yaşlı hastalara uygulanan siklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizondan oluşan CHOP protokolü kemoterapisinin doz yoğunluğunun standart uygulamaya kıyasla daha düşük olduğu ve febril nötropeni nedeniyle hastaneye yatış riskinin genç bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür[42]. Meme kanseri nedeniyle adjuvan kemoterapi alan kadınlara yönelik yapılan prospektif bir diğer çalışmada; 70 yaş üzeri hastalarda nötropeni insidansı, süresi ve ciddiyetinin daha yüksek olduğu, yaş ilerledikçe MNS seviyelerinin daha fazla düştüğü gözlemlenmiştir[43]. Bununla birlikte, sistematik derlemeler ve risk modelleme çalışmaları bir bütün olarak değerlendirildiğinde, ileri yaştan (özellikle ≥ 65) performans durumu, beslenme durumu ve kemoterapi doz yoğunluğuyla birlikte febril nötropeni risk modellerine giren başlıca hasta faktörleri arasında yer aldığı ve özellikle yoğun rejimlerde bu riskin belirginleştiği görülmektedir. Bu doğrultuda ileri yaş, kemoterapiye bağlı febril nötropeni için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir[38].

Kırılganlık

Bazı çalışmalarda, kırılganlığın bir ölçütü olarak kabul edilen kötü performans durumu (örneğin, Dünya Sağlık Örgütü Performans Skoru ≥ 1), anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu nedenle, bir hastanın kronolojik yaşından ziyade fizyolojik yaşı, nötropeni riskinin daha doğru bir göstergesi olabilir. Bazı araştırmalarda, hastanın genel kırılganlık düzeyini yansıtan düşük performans durumu (örneğin, Dünya Sağlık Örgütü Performans Skoru 1 ve üzeri), nötropeni açısından önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Akciğer kanseri hastalarında yapılan çalışmada, ≥ 75 yaş ve performans durumu ≥ 2 ağır nötropeni için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmış, bu iki özellik bir aradaysa risk belirgin yükselmiştir. Benzer şekilde, kemoterapi öncesi kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılan ≥ 65 yaş kanser hastalarında, prefrail ve frail olarak sınıflandırılan bireylerin sağlıklı hastalara kıyasla günlük yaşamı ciddi şekilde kısıtlayan ve hastaneye yatış gerektirebilen ağır yan etkiler ile erken tedavi sonlandırılması açısından anlamlı derecede daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir[44]. Bu nedenle, yalnızca hastanın yaşı değil, fizyolojik durumu

da göz önünde bulundurulmalı; hatta fizyolojik yaşın, nötropeni riskini öngörmede kronolojik yaştan daha etkili bir ölçüt olabileceği düşünülmektedir [12] [41].

Ayrıntılı geriyatrik değerlendirme ile tanımlanan kırılganlık durumu, özellikle hematolojik malignitelerde sağkalım ve tedaviye bağlı toksisitelerin öngörülmesinde güçlü bir belirteç olarak öne çıkarken, WHO performans skorunun birçok çalışmada bu öngörücü değerini kaybettiği gösterilmiştir. Bu bulgu, fizyolojik rezerv kaybını yansıtan kırılganlığın, klasik performans ölçeklerine kıyasla tedavi toleransını daha doğru yansıttığını düşündürmektedir[45].

Rejime Özgü Faktörler

Nötropeni gelişiminde kemoterapi rejiminin belirleyici bir rolü bulunmaktadır. Yüksek dozda uygulanan kemoterapi protokolleri ile proliferasyon hızı yüksek olan tümörlerde tercih edilen agresif tedavi rejimleri, kemik iliği supresyonuna neden olarak nötropeni gelişimini önemli ölçüde artırabilmektedir. Bazı rejimler, diğerlerine göre daha belirgin miyelotoksik etkilere sahiptir. Özellikle platin türevleri (sisplatin, karboplatin), taksan grubu ajanlar (paklitaksel, dosetaksel), antrasiklinler (doksorubisin) ve alkilleyici bileşikler, mielosüpresif etkileri nedeniyle bu riski daha da arttırır[46, 47]. Nötropeni riski aynı zamanda tedavinin kaçınıcı kürü olduğu ile de ilişkilidir. En yüksek riskin kemoterapinin ilk kürlerinde ortaya çıktığı bildirilmektedir[48]. Meme kanserli hastalarda, doketaksel ve doksorubisin ile tedavi uygulanan iki klinik çalışmada, tüm kemoterapi süresi boyunca görülen febril nötropeni ataklarının yaklaşık %75'inin ilk kürde meydana geldiği saptanmıştır[12].

2.2.3. Febril Nötropeni Yönetimi

Risk Değerlendirmesi

FN, ciddi morbiditeye yol açar; hastaların %20–30'unda hastane yatışı gerektiren komplikasyonlar gelişir. Yüksek mortalitesi sebebiyle FN hastalarının hastane yatış ihtiyaçlarının belirlenmesi önemlidir. Ancak maliyet etkinliği ve olası nazokomiyal enfeksiyonların da önlenmesi adına ayaktan tedavi alabilecek hastaların yatış gerektiren hastalardan ayrılması şarttır. Bu amaçla ayaktan tedavi adaylarının belirlenmesinde MASCC indeksi veya Talcott kuralları adı verilen ölçekler

kullanılmaktadır[15] [36]. Bir diğerk değerkendirme ölçeğı olan Klinik Stabil Ateşli Nötropeni İndeksi (CISNE)dir.

Talcott Kuralları

1988 yılında Talcott ve çalışma arkadaşları tarafından tanımlanan model, febril nötropenili hastalarda tanı anındaki klinik duruma dayalı olarak geliştirilen ilk sistematik risk sınıflandırması olma özelliğini taşımaktadır. Bu yaklaşımda hastalar, üçü yüksek riskli olmak üzere dört ayrı grupta değerkendirilmiştir. Bu sınıflandırmada

- Grup 1: Ateş ve nötropeni tablosu hastanede yatış esnasında ortaya çıkan hastaları içermektedir.
- Grup 2: Ayaktan takip edilen ancak eşlik eden komorbid hastalığı bulunan olguları kapsamaktadır.
- Grup 3: Ek hastalığı olmayan fakat malignitesi kontrol altında olmayan ya da progresyon gösteren ayaktan hastalardan oluşmaktadır.
- Grup 4: Belirgin bir komorbiditesi bulunmayan ve kanseri kontrol altında olan, dolayısıyla düşük riskli ayaktan hasta grubunu tanımlamaktadır [37, 49, 50].

Çalışmanın sonuçları değerkendirildiğinde risk grupları arasında klinik gidiş açısından belirgin farklılıklar bulunduğunu göstermiştir. Majör komplikasyon ve mortalite oranları sırasıyla Grup 1’de %35 ve %16, Grup 2’de %47 ve %16, Grup 3’te %31 ve %13 olarak bildirilirken; düşük riskli Grup 4’te majör komplikasyon oranı yalnızca %2 olup mortalite saptanmamıştır[49]. Talcott ve ark. tarafından 2011 yılında gerçekleştirilen çok merkezli randomize kontrollü çalışma doğrulanmış Talcott algoritmasıyla düşük riskli olarak belirlenen febril nötropenik hastalar ile yapılmıştır. Bu hastalar hastanede yatarak tedavi edilen ve erken taburculuk sonrası ev ortamında aynı antibiyotik tedavisini alan olarak iki gruba randomize edilmiştir. Çalışmada birincil sonlanım noktası olarak tıbbi instabiliteyi gösteren ciddi komplikasyonların gelişimi seçilmiştir. Sonuçlar, hastanede yatarak tedavi edilen grupta %8, taburcu edilen hasta grubunda %9 oranında ciddi komplikasyon geliştiğini ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular,

uygun şekilde seçilmiş düşük riskli febril nötropenik hastaların, yeterli klinik gözetim sağlanması koşuluyla ayaktan ortamda güvenle tedavi edilebileceğini göstermektedir[51]. Talcott sınıflandırma sistemi, febril nötropenik hastalarda komplikasyon riskini belirlemede kullanılan ilk doğrulanmış araçlardan biri olma özelliğini korumakla birlikte, mevcut risk sınıflandırma sistemleriyle yapılan karşılaştırmalarda bu sistemin duyarlılığının düşük (%30) ve yanlış sınıflandırma oranının yüksek (%59) olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, kullanım kolaylığı nedeniyle klinisyenler tarafından tercih edilmeye devam etmekte; ASCO, IDSA ve NCCN kılavuzları ise doğrulanmış bir risk değerlendirme aracı olarak Talcott sınıflandırmasını tanımakta ve düşük riskli hastalarda ayaktan oral antimikrobiyal tedaviyi güvenli bir seçenek olarak önermektedir[52].

CISNE

CISNE skoru klinik instabilite, laboratuvar verileri ve komorbid koşullara dayanmaktadır. Bu sebeple yalnızca klinik olarak stabil olan ve hafif ila orta şiddette kemoterapi almış solid tümör hastalarında, 24 saat içinde ulaşılabilecek bir sağlık tesisinin yakın bulunması koşuluyla uygulanabilir. Değerlendirilen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Skoru, kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı, kronik kardiyovasküler hastalık öyküsü, hiperglisemisi, evre 2 ve üzeri mukozit bulunması ve monosit sayısıdır. 0 puan alanlar düşük, 1–2 puan alanlar orta, 3 ve üzeri puan alanlar ise yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir. Hastaları 3 kategoriye ayırması sebebiyle komplikasyon olasılığına ilişkin daha detaylı bir öngörü sağlar[53, 54]. 26 çalışma ve 6.617 hastayı kapsayan sistematik derleme ve meta-analizde MASCC <21 için havuzlanmış duyarlılık %55,6, özgüllük %86,0 iken; CISNE ≥ 3 için duyarlılık %78,9, özgüllük %64,9 olarak saptanmıştır[55]. CISNE skoru yalnızca solid tümörlü, klinik açıdan stabil, normotansif ve orta yoğunluklu kemoterapi alan hastalar için geliştirilmiş olup bu popülasyon dışında genellenebilirliği sınırlıdır. Bu nedenle Wijeratne ve ark., mevcut risk sınıflandırma araçlarının tek başına kullanımına dayalı kararların hastaya özgü tüm faktörleri yeterince kapsamadığını ve FN yönetiminde klinik yargının bu araçlarla birlikte kullanılmasının zorunlu olduğunu vurgulamıştır[56].

Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)

2000 yılında Klastersky ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen MASCC skortlama yöntemi, düşük komplikasyon riski taşıyan febril nötropenik hastaların saptanmasına yönelik olup, 2002’de Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından da onaylanarak kullanılmaya başlanmıştır[3, 15]. MASCC risk indeksi; hastanın genel hastalık durumu, yaş, eşlik eden sağlık sorunları ve klinik stabilitesine göre oluşturulmuştur. Toplam 26 puan üzerinden değerlendirilir. Skorun 21 veya üzeri olması, hastanın düşük riskli olduğunu, ölüm oranının %5’in altında olduğunu ve ayakta tedavi edilebileceğini göstermektedir. Skorun 15’in altında olduğu hastalarda ölüm oranı %40’a kadar çıkabilmektedir[3].

MASCC risk indeksi, düşük riskli hastaları tanımlamada pozitif prediktif değer %91, duyarlılık %71, özgüllük %68 olarak bildirilmiştir. Bu, skor ≥ 21 olduğunda hastaların çok büyük kısmının gerçekten komplikasyonsuz seyrettiğini, ancak bazı düşük risklilerin kaçırıldığını gösterir[57].

Yapılan bir derlemede, bazı düşük riskli FN hastalarında, intravenöz (i.v.) antibiyotik tedavisi yerine oral antibakteriyel tedavinin güvenli bir alternatif olabileceği ortaya konmuştur. Özellikle hemodinamik açıdan stabil seyreden, akut lösemi veya organ yetmezliği gibi ciddi klinik bulgular taşımayan ve pnömoni, kalıcı venöz kateter ya da ağır yumuşak doku enfeksiyonu bulunmayan hastalarda bu yaklaşım tercih edilebilir. Bu hasta grubunda, yalnızca oral tedaviyle sağlanan ayaktan izlem, hasta açısından daha konforlu olması, sağlık maliyetlerini azaltması ve nazokomiyal enfeksiyonların önlenmesine katkı sağlaması nedeniyle giderek daha çok benimsenmektedir. Ayrıca, klinik olarak stabil hale gelen, şikayetleri gerileyen ve hastanede en az 24 saat izlendikten sonra ateş kontrolü sağlanan hastalarda, risklerin açıkça anlaşılması ve gerekli izlem koşullarının sağlanması halinde erken taburculuk uygulamaları da desteklenmektedir[34].

Tablo 2.1. MASCC Puanlama Sistemi [3]

Kriter	Puan
Hastalık yükü: Hiç belirti yok veya hafif belirtiler ^ψ	5
Hipotansiyon yok (sistolik kan basıncı ≥ 90 mmHg)	5
KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) yok ^π	4
Daha önce mantar enfeksiyonu geçirmemiş hematolojik malignite veya solid tümör ^A	4
Damar yoluyla sıvı tedavisi gerektirecek derecede dehidratasyon yok	3
Hastalık yükü: Orta dereceli belirtiler ^ψ	3
Ateş başlangıcında ayakta tedavi görüyor olması (hastanede değil)	3
Yaş < 60 yıl	2
Maksimum Skor	26

Not. Toplam skor ≥ 21 olan hastalar tıbbi komplikasyonlar açısından düşük risklidir.

^ψ Febril nötropeni yükü, hastanın genel klinik durumunun bu febril nötropenik ataktan ne kadar etkilendiğini gösterir. Hiç belirti yok veya hafif semptomlar: 5 puan; orta dereceli semptomlar: 3 puan; ağır semptomlar veya moribund: 0 puan. 3 ve 5 puan birlikte toplanmaz, yalnızca biri seçilir.

^π KOAH; aktif kronik bronşit, amfizem, zorlu ekspiratuar hacimlerde (FEV) azalma veya oksijen, steroid ya da bronkodilatör tedavisi ihtiyacı anlamına gelir. Bu belirtiler febril nötropeni atağı sırasında mevcut olmalıdır.

^A Önceden geçirilmiş mantar enfeksiyonu; kanıtlanmış mantar enfeksiyonunu veya şüpheli enfeksiyon nedeniyle ampirik olarak başlanmış mantar tedavisini ifade eder.

MASCC skoru ≥ 21 olan febril nötropenili hastalar genellikle düşük risk grubunda kabul edilirler ve güncel kılavuzlar MASCC ≥ 21 ve ek risk faktörü bulunmayan hastaların oral antibiyotiklerle ayakta izlenebileceğini belirtirler. Ancak yine de klinik kararın mutlaka hastanın genel durumu ve eşlik eden ek kriterlerle birlikte verilmesi gerektiği bilinmektedir. 2019 yılında Amerika Klinik Onkoloji Derneği ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ortak kılavuzunda[58] MASCC ≥ 21 olan febril nötropenili hastalar için muhakkak değerlendirilmesi gereken ek klinik durumlar Tablo 2.2’te verilmiştir. Yapılan araştırmalarda elde edilen veriler MASCC düşük risk grubunun belirli alt gruplarında anlamlı komplikasyonların geliştiğini göstermektedir. Özellikle hemodinamik instabilite veya organ disfonksiyonu bulguları (hipotansiyon, hipoksemi, akut böbrek yetmezliği, sepsis belirtileri), bakteriyemi ya da ciddi enfeksiyon odağı varlığı, yüksek ateşle seyreden ağır sistemik semptomlar, evre 3–4 mukozit veya diyare gibi belirgin semptom yükü, hematolojik malignite veya kök hücre nakli öyküsü gibi yüksek riskli hasta özellikleri ile güvenilir ev koşulları ve yakın izlem olanaklarının bulunmaması durumlarında, MASCC ≥ 21 olsa dahi ayakta tedavi yetersiz ve güvensiz kalabilmektedir. Bu nedenle MASCC skoru, febril nötropeni yönetiminde değerli bir risk stratifikasyon aracı olmakla birlikte, klinik instabilite, ağır komorbiditeler ve sosyal-lojistik faktörler eşliğinde bütüncül biçimde değerlendirilmelidir; söz konusu ek risklerin varlığında başlangıçtan itibaren hastane yatışı tercih edilmesi, olası hızlı klinik kötüleşmelerin

erken saptanması ve ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından daha güvenli bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir[4, 59].

Tablo 2.2. MASCC Skoru > 21 Olan Kanser Hastalarında Ateş ve Nötropeni Varlığında Başlangıçta Ayaktan Tedaviden Hariç Tutulmalarını Gerektirebilecek Ek Klinik Kriterler[58]

Sistem	Kriterler
Kardiyovasküler	Presenkop / senkop (bayılma) Kötüleştiren hipertansiyon Yeni gelişen veya kötüleşen hipotansiyon Kontrolsüz kalp yetmezliği, aritmi veya angina Klinik olarak önemli kanama Perikardiyal efüzyon
Üriner	Kreatinin klerensi ≤ 30 mL/dk ya da oligüri Yeni başlangıçlı makroskopik hematüri Üriner obstrüksiyon veya nefrolitiazis Klinik olarak önemli dehidratasyon Elektrolit bozuklukları, asidoz veya alkaloz
Hematolojik	Şiddetli trombositopeni (örn. trombosit $< 10.000/\mu\text{L}$) Anemi (örn. Hb < 7 g/dL veya Hkt $< \%21$) ANC $< 100/\mu\text{L}$ ve beklenen süre ≥ 7 gün Derin ven trombozu veya pulmoner emboli varlığı
Gastrointestinal	Oral ilaç almasını engelleyen durum (yutma güçlüğü) Yeni başlayan veya klinik olarak kötüleşen ishal Melena, hematokezi (hemoroid dışı) veya hematemez Karın ağrısı Asit varlığı
Hepatik	AST/ALT değerlerinin normalin 5 katından fazla olması veya klinik anlamda kötüleşme Bilirubin $> 2,0$ mg/dL veya anlamlı bilirubin artışı
Enfeksiyon	Açık anatomik odaktan kaynaklanan enfeksiyon görünümü veya kültür/görüntüleme ile desteklenen odak varlığı (örn. pnömoni, selülit, intraabdominal odak) Şiddetli sepsis bulguları Ayaktan tedavi için planlanan antibiyotiklere alerji Ateş başlamadan önce ≤ 72 saat içinde antibiyotik kullanımı İnvaziv kateter enfeksiyonu şüphesi
Nörolojik	Mental durum değişikliği / bilinç bulanıklığı / nöbet Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu veya menenjit şüphesi Spinal kord basısı şüphesi Yeni veya kötüleşen nörolojik defisit
Pulmoner	Taşipne / hipopne Hipoksemi, hiperkapni Pnömotoraks ya da plevral efüzyon Kaviter akciğer nodülü ya da aktif intratorasik süreci düşündüren görüntüleme bulgusu
Diğer	Klinik olarak kötüleşme (vital bulgular, semptomlar, laboratuvar/görüntüleme değerlerinde ani kötüleşme) Gebelik veya emzirme durumu IV ağrı kontrolü gereksinimi

Not. ANC: Mutlak nötrofil sayısı; Hb: Hemogloblin; Hkt: Hematokrit; IV: İntravenöz; SSS: Santral sinir sistemi.

2.3.2 Febril Nötropeni Başvuru Sonrası Yönetim

Değerlendirme süreci, öncelikle olası enfeksiyon odaklarını ortaya koymaya yönelik ayrıntılı bir hasta anamnezi alınarak (verilen kemoterapinin türü, daha önce kullanılan profilaktik antibiyotikler, eş zamanlı steroid kullanımı, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi işlemler ve alerji varlığı) ve kapsamlı bir fizik muayene yapılarak başlatılmalıdır. Sonrasında tam kan sayımı, lökosit formülü, hemoglobin ve trombosit düzeyleri ile birlikte serum elektrolitleri, kreatinin, kan üre nitrojeni ve laktat düzeyleri gibi temel biyokimyasal parametreler analiz edilmelidir. Bununla birlikte, karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla total bilirubin, alkalen fosfataz ve transaminaz enzim düzeylerinin de ölçülmesi önerilmektedir[58].

Taniya katkı sağlamak amacıyla, farklı anatomik bölgelerden en az iki set kan kültürü alınması önerilmektedir. Bunlardan biri periferik venöz bir bölgeden, diğeri ise varsa santral venöz kateterin bir lümeninden alınmalıdır. Ancak, santral hatlardan alınan kültürlerde yalancı pozitiflik riski göz önünde bulundurularak, bazı merkezlerde yalnızca periferik örneklerin tercih edilebileceği de vurgulanmaktadır [58].

Klinik bulgular doğrultusunda, idrar, alt solunum yolu sekresyonları, beyin omurilik sıvısı, gaita veya eğer varsa yara bölgesinden örnek alınarak kültür yapılması gerekebilir. Alt solunum yolu enfeksiyonu şüphesi bulunan hastalarda ise, akciğer radyografisi ya da bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme eğer 72 saat uygun antibiyotik tedavisine rağmen ateş devam ederse yüksek çözünürlüklü göğüs BT yapılması önerilir[58].

Ayrıca, grip sezonu gibi toplum kaynaklı solunum yolu enfeksiyonlarının yaygın olduğu dönemlerde, ani başlayan ateş ve öksürüğe eşlik eden semptomlar (örneğin boğaz ağrısı, burun akıntısı, eklem veya kas ağrısı) bulunan hastalarda influenzanın dışlanması amacıyla nazofaringeal sürüntü alınması önerilir. Özellikle hematolojik malignitesi olan ya da hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış bireylerde, influenza dışında parainfluenza, adenovirüs, koronavirüs, RSV, insan metapnömovirüsü, enterovirüs ve rinovirüs gibi etkenleri kapsayan genişletilmiş viral panel testlerinin uygulanması klinik açıdan yüksek önem taşımaktadır [58].

Tüm bu tetkiklere rağmen solid tümöre sahip hastalarda gelişen febril nötropeni ataklarının yaklaşık %65’inde klinik olarak tanımlanabilir bir enfeksiyon odağı tespit edilebilmektedir ve bu olguların yalnızca %20–30’unda mikrobiyolojik tanı konulabilirken, kan kültürlerinde pozitiflik oranı %10–25 ile sınırlı kalmaktadır. Hematolojik maligniteye sahip hastalarda, solid tümöre sahip hastalara göre gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlayan santral venöz kateter varlığı, kinolon profilaksisi kullanımı veya ileri derecede mukozit (grade 3–4) gibi predispozan faktörlere daha seyrek rastlanmaktadır. Ayrıca, anaerob bakteriler ve polimikrobiyal enfeksiyonlar, solid tümörlü bireylerde oldukça nadir olarak rapor edilmektedir[60-62].

FN nedeniyle klinik ya da acil servise başvuran ve henüz risk düzeyi (yüksek veya düşük) belirlenmemiş olan hastalarda, tanısal değerlendirme süreci devam ederken, ilk intravenöz antibiyotik dozunun gecikmeksizin uygulanması önerilmektedir. Kemoterapiden sonraki 6 hafta içinde febril nötropeni FN ile başvuran hastalarda değerlendirme, triyaj sonrası 15 dakika içinde başlatılmalı ve ampirik antibiyotik tedavisi başvurudan 1 saat sonra başlamış olmalıdır. Bu yaklaşım, potansiyel olarak hızla ilerleyebilecek enfeksiyonların erken kontrol altına alınmasını amaçlamaktadır[15, 58].

2.4. Febril Nötropenide Antibiyotik Seçimi

FN tanısı alan hastalarda ampirik antibiyotik tedavisinin oral mı yoksa intravenöz (IV) yolla mı verileceği, hastanın risk sınıfına göre belirlenmektedir. Düşük riskli hastalarda oral antibiyotik tedavisi IV tedaviye kıyasla benzer etkinlik ve güvenlik profili sunmakta olup ayaktan yönetim için uygun bir seçenek olarak kabul edilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise başlangıçta geniş spektrumlu IV antibiyotik tedavisi zorunludur[15, 58].

FN tanılı ve ayaktan tedavi gören hastalarda, florokinolon (siprofloksasin veya levofloksasin) ve amoksisilin/klavulanat kombinasyonu ilk tercih edilen ampirik oral tedavi yöntemidir. Ancak, eğer hastada penisilin alerjisi varsa, amoksisilin/klavulanat yerine klindamisin tercih edilmelidir.[63, 64] Florokinolonlara karşı dirençli bakteri suşlarının gelişmesi, bu ajanların profilaktik kullanımının sağladığı yararların zamanla

azalmasına neden olabilir. Bu dirençli mikroorganizmalar, özellikle düşük riskli ateşli nötropeni hastalarında florokinolonların tedavi seçeneği olarak kullanılmasını da sınırlayabilir. Bu nedenle, florokinolonlar başta olmak üzere antimikrobiyal ajanların koruyucu amaçla kullanımı konusunda dikkatli olunmalı ve gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır. EORTC (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu) ile ASCO (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği) rehberleri, antibakteriyel profilaksinin yalnızca FN gelişme riski yüksek olan hastalarla sınırlı tutulmasını önermektedir. Öte yandan, bazı uzmanlar, FN'yi önlemek amacıyla bu tür koruyucu antibiyotik kullanımından tamamen vazgeçilmesini savunmaktadır. Bu sebeple hastada risk değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır[65].

Klinik duruma bağlı olarak, başlangıç rejimine bazı geniş spektrumlu antibiyotiklerin eklenmesi gerekebilir. Özellikle hipotansiyon, pnömoni gibi ciddi enfeksiyon bulgularının eşlik ettiği durumlarda ya da antimikrobiyal direnç şüphesi veya buna dair kanıtların mevcut olduğu hastalarda; aminoglikozitler, florokinolonlar ve vankomisin gibi ajanların tedaviye dahil edilmesi düşünülebilir[58].

Vankomisin ve benzeri gram-pozitif aerobik bakterilere karşı etkili ajanların, febril nötropeni yönetiminde başlangıç tedavisine rutin olarak eklenmesi önerilmemektedir. Ancak, kateter kaynaklı enfeksiyon, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoni veya hemodinamik instabilite gibi durumların varlığı halinde, bu tür ajanların ampirik tedaviye dahil edilmesi klinik olarak gerekçelendirilebilir[58].

Klinik olarak stabil olmayan hastalarda ya da dirençli bakteriyel patojenlere ilişkin şüphe veya doğrulanmış bulgu bulunan olgularda, ampirik antimikrobiyal tedavide erken dönemde modifikasyona gidilmesi önerilmektedir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) riski taşıyan hastalarda, ampirik tedaviye vankomisin ya da linezolid eklenmesi düşünülmelidir; eğer pnömoni bulgusu mevcut değilse daptomisin de uygun bir alternatif olarak değerlendirilebilir. Vankomisine dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonu riski söz konusuysa, tedaviye erken dönemde linezolid veya daptomisin dahil edilmelidir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten gram-negatif bakterilere karşı risk taşıyan olgularda, ampirik tedavi karbapenem grubu antibiyotikler ile genişletilmelidir. Karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae* (KPC) gibi çok ilaca dirençli patojenler açısından riskli

hastalarda ise, tedavi seçenekleri arasında polimiksin B veya kolistin, tigesiklin, ya da dirençli gram-negatif organizmalara karşı etkili, daha az toksik ve potansiyel olarak daha etkin yeni nesil beta-laktam antibiyotikler yer almalıdır[15, 58].

2.5. Tedavi Süresi

Mutlak nötrofil sayısının (ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/l$ olduğu, hastanın klinik olarak belirti göstermediği ve son 48 saat içerisinde ateşin gözlenmediği, ayrıca kan kültürlerinin negatif sonuçlandığı durumlarda, antibakteriyel tedavinin kesilmesi uygundur[34].

Eğer ANC $\leq 0.5 \times 10^9/l$ düzeyinde ise ve hasta komplikasyonsuz bir seyir göstermiş, ayrıca en az 5–7 gün boyunca ateşsiz kalmışsa, antibakteriyel ajanların kesilmesi değerlendirilebilir. Bununla birlikte, akut lösemi tanısı almış bireyler ya da yüksek doz kemoterapi uygulanan yüksek riskli hastalarda tedavi süresi genellikle 10 güne kadar uzatılabilir veya ANC $\geq 0.5 \times 10^9/l$ düzeyine ulaşınca dek sürdürülebilir[34].

Nötrofil sayısının normale dönmesine karşın febril durumun devam ettiği hastalarda ise, enfeksiyon hastalıkları uzmanı ya da klinik mikrobiyoloji alanında yetkin bir hekim tarafından yeniden değerlendirme yapılması ve gerekli görülmesi halinde antifungal tedavi seçeneğinin göz önünde bulundurulması önerilir[34].

2.6. Kırılганlık

2.6.1. Kırılганlığın Tanımı ve Önemi

Kırılганlık terimi, sağlığı bozulmuş, stresörlere karşı hassasiyeti artmış ve buna bağlı olarak morbidite, disabilite ve mortalite riskinde yükselme görülen yaşlı bireyleri tanımlamak için sıklıkla kullanılmaktadır[66]. Yaşlanma süreciyle birlikte görülen fizyolojik değişiklikler, kronik hastalıklar veya yetersiz beslenme gibi etkenlerin bir araya gelmesiyle vücudun fizyolojik rezervlerinin azalması sonucunda ortaya çıkan savunmasızlık ve güçsüzlük durumudur[67].

2.6.3. Kırılganlığın Fizyopatolojisi

Düşmeler, disabilite, hastane yatışı ve mortalite riskinde belirgin artış ile ilişkilidir[68]. Bu tablo, nöromusküler, metabolik ve immün sistemlerde rezervin azalmasına bağlı olarak stres durumlarına karşı adaptasyonun bozulmasıyla ortaya çıkar. Yaşlanma süreciyle birlikte immün sistemde önemli değişiklikler meydana gelir; hematopoetik kök hücrelerin azalması, T hücre farklılaşmasının bozulması, B hücrelerinin antikor yanıtında düşüş, nötrofil, makrofaj ve doğal öldürücü hücrelerin fagositik kapasitelerinde azalma bunlar arasında yer almaktadır. Bu immün değişiklikler normal koşullarda tolere edilebilirken, akut stres veya inflamatuvar süreçlerde yetersiz kalır[69, 70]. Kırılganlığın morbidite ve mortalite ile güçlü bir ilişkisi vardır. Çok sayıda büyük ölçekli prospektif kohort çalışması ve sistematik derleme–meta-analizler, kırılgan bireylerde tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin sağlam bireylere kıyasla yaklaşık 2 ila 5 kat arttığını göstermektedir[68, 71]. Geniş popülasyonları kapsayan çok merkezli analizlerde kırılganlık için bildirilen risk oranları (hazard ratio, HR) ortalama 2,0–2,5 düzeyinde bulunurken, multidisipliner ve çok boyutlu kırılganlık değerlendirmeleri kullanılan çalışmalarda bu riskin daha da belirginleştiği bildirilmiştir[68]. Avrupa ve Asya toplum temelli uzun dönem kohortlarda kırılganlığın yalnızca tüm nedenlere bağlı mortaliteyi değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve solunum sistemi hastalıklarına bağlı ölümleri de anlamlı biçimde artırdığı gösterilmiştir[71].

2.6.4. Kırılganlığı Ölçme Yöntemleri

Kırılganlığı belirlemek için kullanılan farklı ölçekler bulunmaktadır ancak günümüzde kırılganlığı belirlemede kabul görmüş altın standart bir yöntem bulunmamaktadır[72]. Kırılganlık, multifaktöriyel yapısı nedeniyle ölçülmesi güç olan klinik bir durumdur ve düzeyi yalnızca kronolojik yaşa bağlı olmayıp bireyler arasında önemli değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle değerlendirmede yalnızca yaşın dikkate alınması yetersiz kalmakta, daha kapsamlı ölçüm araçlarının kullanılması gerekmektedir. PubMed, EMBASE, Cinahl ve Cochrane veritabanlarında gerçekleştirilen sistematik bir derlemede, kırılganlığın ölçümüne yönelik yirmi araç incelenmiş ve kırılganlıkla ilişkili sekiz temel faktör belirlenmiştir. Bu faktörler; fiziksel boyutta beslenme durumu, fiziksel aktivite düzeyi, mobilite, kas kuvveti ve

enerji düzeyi; psikolojik boyutta bilişsel fonksiyonlar ve duygudurum; sosyal boyutta ise sosyal ilişkiler ve sosyal destekten oluşmaktadır. İncelenen araçların içerik analizi yapıldığında, %70'inde beslenme durumunun, %85'inde mobilitenin, %42'sinde fiziksel aktivitenin, %40'ında kas kuvveti ve bilişsel fonksiyonların, %35'inde duygudurumun, %30'unda ise enerji düzeyi ile sosyal ilişkiler ve sosyal desteğin değerlendirildiği görülmüştür[72]. Literatürde birçok sınıflama ölçeğinden bahsedilmiştir.

Fiziksel Kırılganlık Fenotipi (Fried Kırılganlık Ölçeği)

Beş temel fiziksel bileşeni (istemsiz kilo kaybı, yavaş yürüme hızı, düşük fiziksel aktivite, tükenmişlik ve kas gücü azalması) değerlendirir. Üç veya daha fazla kriterin varlığı kırılganlık olarak tanımlanır. Klinik araştırmalarda yaygın kullanılsa da performans testleri nedeniyle akut klinik koşullarda uygulanabilirliği sınırlıdır[73].

Kırılganlık İndeksi (Frailty Index)

Bireyde mevcut sağlık sorunları, fonksiyonel kayıplar ve laboratuvar anormalliklerinin toplamına dayanır. Eksikliklerin toplam değerlendirme öğelerine oranı kırılganlık derecesini yansıtır. Çok boyutlu ve duyarlı olmakla birlikte uygulaması zaman alıcıdır[74].

Tilburg Kırılganlık İndeksi (TFI)

Fiziksel, psikolojik ve sosyal alanları kapsayan çok boyutlu bir anket temellidir. Kırılganlık yalnızca fiziksel performansla değil, ruhsal durum ve sosyal destekle birlikte değerlendirilir[75].

Klinik Kırılganlık Skalası (Clinical Frailty Scale – CFS)

Klinisyenin genel izlenimine dayanan, günlük yaşam aktiviteleri, komorbidite yükü ve bilişsel durumu içeren görsel bir ölçektir. Hızlı ve pratik olmakla birlikte gözlemciye bağlı değişkenlik gösterebilir. Hastane mortalitesi ve prognoz öngörüsünde sık kullanılır[76].

Edmonton Kırılgnlık Ölçeği (EFS)

Bilişsel durum, fonksiyonel bağımsızlık, beslenme, polifarmasi, ruh hali, sosyal destek ve mobilitayı içeren çok boyutlu bir araçtır. Saat çizme testi ve Zamanlı Kalk-Yürü testi gibi performans bileşenleri içerir. Geriatri uzmanı olmayan klinisyenler için uygun bir tarama yöntemidir[77].

Hastane Kırılgnlık Risk Skoru (HFRS)

Elektronik sağlık kayıtlarındaki ICD-10 tanı kodları kullanılarak hesaplanan bir risk skorudur. Rutin verilerle elde edilebilmesi nedeniyle büyük hasta gruplarında kullanışlıdır. Daha çok hastane yatışı ve mortalite riskini öngörmek amacıyla geliştirilmiştir[78].

FIND Kırılgnlık Ölçeği

İşlevsel yetersizlik ve kırılgnlığı birlikte değerlendiren kısa bir anket formudur. Yürüme ve merdiven çıkma gibi günlük aktiviteler ile kilo kaybı ve yorgunluk sorgulanır. Toplum temelli taramalar için uygundur[6, 79].

Balducci Kırılgnlık Ölçeği

Özellikle yaşlı kanser hastaları için geliştirilmiş olup günlük yaşam aktiviteleri, komorbiditeler, yaş ve geriatrik sendromları birlikte ele alır. Onkolojik tedavi planlamasında yol gösterici olarak kullanılır[80, 81].

Kardiyovasküler Sağlık Çalışması İndeksi (CHS Index)

Fiziksel kırılgnlığı değerlendiren fenotip temelli bir ölçektir; kilo kaybı, yorgunluk, düşük fiziksel aktivite, yavaş yürüme hızı ve kas gücü azalmasını esas alır.

FRAIL Ölçeği

Beş maddeden oluşan FRAIL Ölçeği (yorgunluk, direnç, mobilite, eşlik eden hastalıklar ve istemsiz kilo kaybı), her bir bileşen için 0 veya 1 puanlama esasına dayalı olarak uygulanmış ve toplam puana göre bireyler sağlam (0 puan), pre-kırılgn (1–2 puan) ve kırılgn (3–5 puan) olarak sınıflandırılmıştır[82]. Morley ve arkadaşları

tarafından gerçekleştirilen çalışma, FRAIL Ölçeği'nin bireylerde kırılğanlığın saptanmasındaki geçerliliğini ve uzun dönemli olumsuz sağlık sonuçlarını öngörme gücünü incelemek amacıyla yürütülmüştür. Toplum temelli ve prospektif bir kohort çalışmasıdır. Katılımcılar yaklaşık dokuz yıllık bir izlem süresi boyunca değerlendirilmiştir. Bulgular, FRAIL ölçeği puanlarının artmasıyla birlikte fiziksel performans göstergelerinde belirgin bozulma, fonksiyonel bağımsızlıkta azalma ve mortalite riskinde anlamlı artış olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle pre-kırılğan bireylerin dahi uzun dönem izlemde fonksiyonel kayıp ve mortalite açısından artmış risk taşıdığı gösterilmiş, bu durum kırılğanlığın süreklilik gösteren ve ilerleyici bir süreç olduğuna işaret etmiştir. Ayrıca bazı alt gruplarda inflamatuvar belirteçlerdeki artış, kırılğanlığın biyolojik temellerine ilişkin kanıtlar sunmuştur. Elde edilen bulgular doğrultusunda Morley ve arkadaşları, FRAIL ölçeğinin klinik uygulamada ve toplum temelli taramalarda kolaylıkla kullanılabilecek, düşük maliyetli ve zamandan bağımsız bir araç olduğunu; orta yaş döneminden itibaren kırılğanlığın erken tanımlanmasına olanak sağlayarak fonksiyonel gerileme ve mortalite gibi olumsuz sağlık sonuçlarının öngörülmesinde önemli katkı sunduğunu vurgulamışlardır[82].

FRAIL skoru, farklı kültürel bağlamlara uyarlanmış ve çeşitli dillerde (örneğin Korece, Çince, İspanyolca ve Türkçe) yürütülen geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları ile psikometrik açıdan test edilmiş, bu çalışmalar sonucunda farklı popülasyonlarda tutarlı ve güvenilir ölçüm özellikleri sergilediği gösterilmiş bir değerlendirme aracıdır. Bu uyarlama çalışmaları, ölçeğin dilsel eşdeğerliğinin yanı sıra kültürel uygunluğunu da doğrulamış; FRAIL skorunun farklı toplumlarda kırılğanlığın tanımlanması, sınıflandırılması ve klinik sonuçların öngörülmesinde yaygın ve etkin biçimde kullanılabileceğini ortaya koymuştur[83, 84].

Hymabaccus ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan bir çalışmada, FRAIL Ölçeği'nin Türkçeye uyarlanması ile geçerlilik ve güvenilirlik özelliklerinin değerlendirilmesini amaçlayan metodolojik bir araştırma yapılmıştır. Çalışma, FRAIL Ölçeği'nin Türk geriatrik popülasyonunda uygulanabilirliğini ortaya koymak üzere yürütülmüştür. Araştırmaya 65 yaş ve üzeri ayaktan başvuran bireyler dâhil edilmiş ve katılımcılara kapsamlı geriyatrik değerlendirme ile birlikte FRAIL ölçeğinin Türkçe formu uygulanmıştır. Ölçeğin geçerliliği, Fried Kırılğanlık Fenotipi ve FIND ölçeği

gibi referans ölçüm araçlarıyla yapılan korelasyon analizleri aracılığıyla değerlendirilmiş; FRAIL skoru ile bu ölçekler arasında güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Ayrıca FRAIL skorunun günlük yaşam aktiviteleri, aletli günlük yaşam aktiviteleri, bilişsel durum, beslenme durumu, depresyon, fiziksel performans ve mobilite testleriyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Güvenilirlik analizleri sonucunda ölçeğin iç tutarlılığı Cronbach's alfa katsayısı 1.00 olarak bulunmuş, bu değer FRAIL Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun son derece yüksek iç tutarlılığa sahip olduğunu ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular doğrultusunda araştırmacılar, FRAIL Ölçeği'nin Türk toplumunda kırılğanlığın hızlı, pratik ve güvenilir biçimde değerlendirilmesine olanak tanıyan geçerli bir tarama aracı olduğunu vurgulamışlardır[79].

FRAIL kırılğanlık testi, kısa sürede uygulanabilmesi, herhangi bir ekipman gerektirmemesi ve sağlık çalışanı için özel bir eğitim ihtiyacı doğurmaması nedeniyle klinik pratikte ve toplum temelli taramalarda yaygın olarak tercih edilmektedir. Ölçeğin yalnızca beş basit sorudan oluşması, özellikle yoğun klinik ortamlarda zaman kısıtlılığına rağmen kırılğanlığın hızlı biçimde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Diğer kırılğanlık değerlendirme araçlarıyla karşılaştırıldığında FRAIL testinin önemli bir üstünlüğü, öz-bildirime dayalı olması ve fiziksel performans ölçümleri, laboratuvar parametreleri ya da özel ölçüm cihazları gerektirmemesidir[85].

FRAIL ölçeği, telefon görüşmesi, yüz yüze görüşme veya anket yoluyla kolaylıkla uygulanabilmekte ve farklı sağlık profesyonelleri tarafından standart bir biçimde kullanılabilir. Ayrıca literatürde FRAIL skorunun fonksiyonel gerileme, hastaneye yatış, düşme riski ve mortalite gibi klinik açıdan anlamlı sonuçları öngörme gücünün, daha karmaşık kırılğanlık indeksleriyle karşılaştırılabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir[86, 87].

FRAIL skoru, farklı klinik ve toplumsal popülasyonlarda kırılğanlığın tanımlanması ve prognozun öngörülmesinde geçerli ve güvenilir bir değerlendirme aracı olarak yaygın biçimde kullanılmıştır. Cerrahi hastalarda FRAIL skorunun preoperatif dönemde uygulanmasının, postoperatif komplikasyonlar, uzamış hastanede kalış süresi, yoğun bakım gereksinimi ve cerrahiye bağlı mortalite riskini öngörmede anlamlı bir belirleyici olduğu gösterilmiştir[88].

Kronik hastalığı olan bireylerde FRAIL skoru; kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, diyabet ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi durumlarda hastalık yükünü ve kırılganlığa bağlı olumsuz sağlık sonuçlarını yansıtan önemli bir gösterge olarak öne çıkmaktadır. Bu hasta gruplarında yüksek FRAIL skorlarının, daha sık hastaneye yatış, hastalık alevlenmelerinde artış, tedaviye yanıtın azalması ve yaşam kalitesinde belirgin düşüş ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur[89].

Onkoloji hastalarında ise FRAIL skorunun, tedavi toleransı, kemoterapiye bağlı toksisite, fonksiyonel gerileme ve sağkalım sonuçlarını öngörmeye klinik olarak anlamlı bilgiler sunduğu; özellikle yaşlı kanser hastalarında tedavi kararlarının bireyselleştirilmesine katkı sağladığı bildirilmiştir[90].

Pham ve arkadaşları tarafından Vietnam'da gerçekleştirilen çalışmada, 116 yaşlı hasta FRAIL ölçeği kullanılarak değerlendirilmiş ve hastaların %32,76'sı kırılgan olarak sınıflandırılmıştır. Kırılgan bireylerin daha ileri yaşta olduğu, kadın oranının daha yüksek olduğu ve hipertansiyon gibi komorbiditelerinin daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Bu grupta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşük ve hastanede kalış süresi daha uzun bulunmuştur. Kırılganlık, hastane içi istenmeyen sonuçlar açısından 2,37 kat, net olumsuz klinik olaylar açısından ise 7,12 kat artmış riskle ilişkilendirilmiş; çok değişkenli analizlerde FRAIL skorunun bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmaların ışığında FRAIL ölçeği, hastalarda kırılganlığı belirlemede ve kötü klinik sonlanımı öngörmeye değerli bilgiler sunan basit, hızlı ve uygulanabilir bir ölçektir[91].

FRAIL skoru, farklı kırılganlık değerlendirme araçlarıyla karşılaştırıldığında klinik ve araştırma bağlamında yüksek korelasyon potansiyeli sergilemektedir. Literatürde, FRAIL skoru ile Fried Kırılganlık Fenotipi, Edmonton Frail Scale (EFS) ve diğer yaygın olarak kullanılan kırılganlık ölçekleri arasında orta-yüksek düzeyde anlamlı korelasyonlar bildirilmiştir [85, 92].

Tablo 2.3. FRAIL Ölçeği

Bileşen / Soru	1 Puan	0 Puan
Yorgunluk: "Son 4 haftanın ne kadarında kendinizi yorgun hissettiniz?" (1=Her zaman, 2=Çoğu zaman, 3=Bazı zamanlarda, 4=Çok az zaman, 5=Hiçbir zaman)	1 veya 2	3, 4 veya 5
Direnç: "Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, 10 basamak merdiveni dinlenmeden çıkmakta zorluk çeker misiniz?"	EVET	HAYIR
Dolaşma: "Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, birkaç yüz metreyi yürümekte zorluk çeker misiniz?"	EVET	HAYIR
Hastalık: "Bir doktor size hiç şu hastalıklarınızın olduğunu söyledi mi?" (Hipertansiyon, diyabet, kanser (küçük cilt kanseri dışında), kronik akciğer hastalığı, kalp krizi, konjestif kalp yetmezliği, anjina, astım, artrit, inme, böbrek hastalığı)	5–11 hastalık	0–4 hastalık
Kilo Kaybı: Mevcut ve bir yıl önceki vücut ağırlığı karşılaştırılır. Ağırlık değişikliği yüzdesi = $[(\text{bir yıl önceki ağırlık} - \text{mevcut ağırlık}) / \text{bir yıl önceki ağırlık}] \times 100$	$\geq$ %5 kilo kaybı	< %5 kilo kaybı

Not. Her bileşen 0 veya 1 puan alır; toplam puan 0–5 arasında değişir. FRAIL skoru 0–1: kırılğan değil; 2–3: pre-kırılğan; 4–5: kırılğan.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tasarımı, Yeri ve Zamanı

3.1.1. Araştırma Tasarımı

Bu çalışma, acil servise febril nötropeni tanısıyla başvuran onkolojik hastalarda MASCC risk skoru ile FRAIL Kırılganlık İndeksi'nin klinik sonuçları öngörmedeki rolünü ve iki ölçeğin birlikte kullanımının sağlayabileceği ek katkıyı değerlendirmek amacıyla planlanmış prospektif, gözlemsel ve tanımlayıcı nitelikte bir araştırmadır.

Çalışma tamamen gözlemsel olup hastaların tanı, tedavi ve izlem süreçlerine herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Tedavi yönetimi, acil serviste görev yapan primer hekimler tarafından güncel klinik kılavuzlar çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamında rutin klinik uygulama olarak hesaplanan MASCC skoru kayıt altına alınmış; buna ek olarak hastalara FRAIL Kırılganlık İndeksi uygulanarak kırılganlık düzeyleri değerlendirilmiştir.

Araştırmanın prospektif tasarımı, verilerin başvuru anından itibaren sistematik olarak kaydedilmesine ve klinik sonuçların güvenilir biçimde izlenmesine olanak tanımıştır.

3.1.2. Araştırma Yeri

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Acil Servisi'nde yürütülmüştür. Acil Tıp Anabilim Dalı bünyesinde faaliyet gösteren bu birim; yüksek hasta hacmi, ileri tanı ve tedavi altyapısı ile hematolojik ve solid tümörlü onkolojik hastaların sık başvurduğu üçüncü basamak referans merkezi niteliğini taşımakta olup febril nötropeni olgularının değerlendirilmesi açısından uygun bir klinik ortam sunmaktadır.

3.1.3. Araştırma Zamanı

Etik kurul onayının alınmasının ardından veri toplama süreci başlatılmıştır. Çalışmanın veri toplama aşaması 20 Mart 2025 – 01 Eylül 2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.1.4. Etik Onay

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Araştırmaya ilişkin etik kurul onayı 18.03.2025 tarihli oturumda (Oturum Sayısı: 2025/07; Karar Sayısı: 2025/07-09) alınmış olup araştırmanın kayıt numarası SBA 25/181'dir. Araştırma süresince Helsinki Bildirgesi ilkeleri ile kişisel verilerin korunmasına ilişkin mevzuat hükümlerine uyulmuştur.

3.2. Çalışma Popülasyonu ve Örneklem Seçimi

3.2.1. Araştırma Evreni

Araştırmanın evrenini, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ve febril nötropeni tanısı alan erişkin onkolojik hastalar oluşturmaktadır.

3.2.2. Örneklem Büyüklüğü

Örneklem büyüklüğü, MASCC skorunun komplikasyon öngörmedeki duyarlılığının 0,33 olduğu ve MASCC ile FRAIL kombinasyonunun bu değeri 0,55'e yükselteceği ön kabulüne dayalı olarak hesaplanmıştır. Tip I hata oranı $\alpha = 0,05$ ve test gücü $1 - \beta = 0,80$ olarak belirlenmiştir. Bu hesaplama göre en az 75 komplikasyon veya ölüm olgusuna ulaşılması gerekmekte olup komplikasyon oranının %30 düzeyinde olduğu varsayımıyla toplam 250 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Olası veri kayıplarını karşılamak amacıyla %10 kayıp payı eklenerek nihai hedef örneklem büyüklüğü 275 hasta olarak belirlenmiştir.

3.2.3. Dahil Etme Kriterleri

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- Onaylı kanser tanısına sahip olmak ve kemoterapi tedavisi almış olmak
- Mutlak nötrofil sayısının 1500 hücre/mm³'ün altında olması veya sonraki 48–72 saat içinde bu düzeyin altına düşmesinin öngörülmesi
- Ateşin tek ölçümde $\geq 38,3$ °C ya da bir saatten uzun süre $\geq 38,0$ °C seyretmesi

3.2.4. Dışlama Kriterleri

- Çalışmaya katılmayı reddeden veya kendisinden ya da yasal temsilcisinden aydınlatılmış onam alınamayan hastalar
- MASCC skoru hesaplanamayan hastalar
- FRAIL Kırılganlık İndeksi uygulanamayan ya da tamamlanamayan hastalar

3.2.5. Onam Süreci

Çalışmaya dahil edilme potansiyeli olan tüm hastalar veya —bilgilendirilmiş onam veremeyen durumlarda— yasal temsilcileri araştırma hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiştir. Bilgilendirme içeriği; araştırmanın amacı, uygulanacak prosedürler, çalışmanın gözlemsel niteliği, olası risk ve yararlar ile verilerin gizliliği konularını kapsamaktadır. Katılımın tamamen gönüllülük esasına dayandığı ve reddin mevcut tanı, tedavi ve takip süreçlerini hiçbir şekilde etkilemeyeceği açıkça ifade edilmiştir.

Katılmayı kabul eden hastalardan veya yasal temsilcilerinden yazılı Aydınlatılmış Onam Formu alınmıştır. Hastalara istedikleri zaman ve herhangi bir gerekçe göstermeksizin çalışmadan çekilme haklarının bulunduğu ve bu durumun standart tıbbi bakımlarını etkilemeyeceği belirtilmiştir.

3.3. Veri Toplama Süreci ve Değişkenler

3.3.1. Veri Toplama Aracı ve Kaynakları

Hasta verileri, araştırma için hazırlanan standart Veri Toplama Formu (Ek-1) kullanılarak prospektif olarak kaydedilmiştir. Veriler; hasta veya yakınlarından alınan anamnez, fizik muayene bulguları ve Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri elektronik kayıt sistemindeki laboratuvar sonuçları, görüntüleme raporları ile epikriz kayıtları aracılığıyla elde edilmiştir.

Veri toplama süreci başvuru anında başlatılmış; hastanın taburcu edilmesi, başka bir servise devredilmesi veya eksitus ile sonuçlanmasına kadar sürdürülmüştür.

3.3.2. Toplanan Değişkenler

Demografik Özellikler

Yaş, cinsiyet, dosya numarası ve acil servise başvuru tarihi kayıt altına alınmıştır.

Klinik Bulgular ve Vital Parametreler

Başvuru anındaki vital bulgular şu şekilde kaydedilmiştir:

- Sistolik ve diyastolik kan basıncı
- Vücut sıcaklığı
- Oksijen saturasyonu
- Nabız
- Solunum sayısı

Eşlik eden komorbid hastalıklar kapsamında hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve romatolojik hastalık varlığı sorgulanmıştır.

MASCC Skoruna Ait Değişkenler

Febril nütropeni komplikasyon riskini değerlendirmek amacıyla MASCC skoru aşağıdaki parametreler kullanılarak hesaplanmış ve kayıt altına alınmıştır:

- Hastalık yükü (semptom şiddeti)
- Hipotansiyon varlığı
- Aktif KOAH varlığı
- İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon
- Ateşin hastane içi veya dışı başlangıcı
- Yaş (< 60 / ≥ 60 yıl)

- Kanser tipi (solid tümör veya hematolojik malignite)
- Önceden geçirilmiş mantar enfeksiyonu varlığı

FRAIL Kırılganlık İndeksi Değişkenleri

Hastaların kırılganlık düzeyi yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulanan FRAIL ölçeği aracılığıyla değerlendirilmiştir. Ölçek aşağıdaki beş bileşenden oluşmaktadır:

- Yorgunluk
- Direnç (merdiven çıkabilme)
- Dolaşma (yürüme kapasitesi)
- Eşlik eden hastalık sayısı

Laboratuvar Bulguları

Başvuru sırasında elde edilen laboratuvar verileri hastane bilgi sistemi üzerinden kaydedilmiştir:

- Beyaz küre sayısı
- Nötrofil sayısı
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)
- C-reaktif protein (CRP)
- Prokalsitonin (PCT)

Ayrıca kan kültürü ve idrar kültürü sonuçları kayıt altına alınmıştır.

Klinik Seyir ve Sonlanım Değişkenleri

Hastaların klinik seyri ve tedavi sürecine ilişkin aşağıdaki veriler toplanmıştır:

- Acil servise tekrar başvuru durumu ve başvuru süresi
- Hastanede kalış süresi
- Sepsis gelişimi

- Vazopresör tedavi gereksinimi
- Tedavi rejiminde değişiklik yapıp yapılmadığı

Klinik Sonlanım

Primer klinik sonlanım; taburcu, hastaneye yatış ve eksitus olmak üzere üç kategoride sınıflandırılmıştır. Mortalite, ikincil sonlanım değişkeni olarak ayrıca incelenmiştir.

3.3.3. Veri Toplama Formları

Tablo 3.1. MASCC Puanlama Sistemi

MASCC Puanlama Sistemi	
Kriter	Puan
Hastalık yükü: Belirti yok veya hafif belirtiler*	5
Hipotansiyon yok (sistolik KB $\geq$ 90 mmHg)	5
Aktif KOAH yok**	4
Hematolojik malignite veya solid tümör — önceden mantar enfeksiyonu geçirmemiş***	4
İntravenöz sıvı tedavisi gerektirecek dehidratasyon yok	3
Hastalık yükü: Orta dereceli belirtiler	3
Ateş başlangıcında ayaktan tedavi görüyor olma	3
Yaş < 60 yıl	2

Maksimum toplam skor 26'dır. Toplam skor $\geq$ 21: düşük komplikasyon riski.

* Hastalık yükü: Hiç belirti yok veya hafif semptomlar 5 puan; orta dereceli semptomlar 3 puan; ağır semptomlar veya ölümcül tablo 0 puan. Bu iki değer birlikte toplanmaz; yalnızca biri seçilir.

** KOAH: Aktif kronik bronşit, amfizem, FEV azalması veya oksijen/steroid/bronkodilatör tedavisi gerektiren tablo. Bulgular febril nötropeni atağı sırasında mevcut olmalıdır.

*** Önceden geçirilmiş mantar enfeksiyonu: Kanıtlanmış mantar enfeksiyonu veya şüpheli enfeksiyon nedeniyle başlanmış ampirik antifungal tedavi.

Not. KB = Kan basıncı; KOAH = Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; FEV = Zorlu ekspiratuvar hacim.

Tablo 3.2. FRAIL Kırılganlık İndeksi

FRAIL Ölçeği	1 Puan	0 Puan
Yorgunluk: "Son 4 haftanın ne kadarında kendinizi yorgun hissettiniz?" 1 = Her zaman 2 = Çoğu zaman 3 = Bazı zamanlarda 4 = Çok az zaman 5 = Hiçbir zaman (Cevap 1 veya 2 ise 1 puan; diğerleri 0 puan)	1 veya 2	3, 4 veya 5
Direnç: "Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan 10 basamak merdiveni dinlenmeden çıkmakta zorluk çeker misiniz?"	Evet	Hayır
Dolaşma: "Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan birkaç yüz metreyi yürümekte zorluk çeker misiniz?"	Evet	Hayır
Hastalık: "Bir doktor size hiç şu hastalıklardan birinin olduğunu söyledi mi?" (Hipertansiyon, diyabet, kanser [küçük cilt kanseri dışında], kronik akciğer hastalığı, kalp krizi, konjestif kalp yetmezliği, anjina, astım, artrit, inme, böbrek hastalığı) 0–4 hastalık = 0 puan; 5–11 hastalık = 1 puan	5–11 hastalık	0–4 hastalık
Kilo Kaybı: Ağırlık değişikliği yüzdesi = $[(\text{Bir yıl önceki ağırlık} - \text{Şu anki ağırlık}) / \text{Bir yıl önceki ağırlık}] \times 100$ Yüzde > 5 ise 1 puan verilir.	$\geq$ %5 kilo kaybı	< %5 kilo kaybı
Puanlama: 0 puan = Sağlam; 1–2 puan = Pre-kırılgan; 3–5 puan = Kırılgan		

Not. FRAIL = Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, Loss of weight.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics (versiyon 26.0) yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (minimum–maksimum) değerleri ile; kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak sunulmuştur. Normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda, parametrik varsayımların karşılandığı durumlarda bağımsız örneklem t-testi; karşılanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki den fazla grup söz konusu olduğunda Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

Klinik sonlanımı öngören bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla univariat ve multivariat lojistik regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Multivariat modele, univariat analizde $p < 0,20$ düzeyinde anlamlılık gösteren değişkenler dahil edilmiştir. Sonuçlar olasılık oranı (OR) ve %95 güven aralığı (GA) ile ifade edilmiştir.

MASCC skoru, FRAIL skoru ve kombine modelin klinik sonlanımları öngörme gücü ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi ile değerlendirilmiş; eğri altındaki alan (AUC) ve %95 güven aralıkları bootstrap yöntemi (2000 iterasyon) kullanılarak hesaplanmıştır. Optimal kesim noktası Youden indeksine göre belirlenmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık eşiği $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya katılan 276 hastanın sosyodemografik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmaktadır. Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde, katılımcıların 143'ünün (%51,8) kadın, 133'ünün (%48,2) erkek olduğu ve örneklemin cinsiyete göre dengeli bir dağılım sergilediği görülmektedir. Katılımcıların yaş ortalaması $60,53 \pm 15,50$ yıl, ortanca değer 64,00 yıl (min–maks: 19–96; IQR: 18) olarak saptandı.

Tablo 4.1. Katılımcıların Sosyodemografik Özellikleri

Değişken(n=276)	Kategori / İstatistik	Frekans (f)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	143	%51,8
	Erkek	133	%48,2
Yaş (yıl)	Ortalama $\pm$ SS	60,53 $\pm$ 15,50	
	Ortanca değer	64,00	
	Minimum – Maksimum	19 – 96	
	IQR (Q1 – Q3)	18 (53,5 – 72,0)	
	%95 Güven Aralığı	58,70 – 62,36	

Not. SS = Standart sapma; IQR = Çeyrekler arası aralık; Q1 = Birinci çeyrek; Q3 = Üçüncü çeyrek; SE = Standart hata.

Araştırmaya katılan 276 hastanın komorbid hastalık durumlarına göre dağılımı Tablo 4.2'de sunulmaktadır. En sık görülen komorbiditeler sırasıyla Hipertansiyon (%24,3; n = 67), Diyabetes mellitus (%9,8; n = 27), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH; %8,0; n = 22) ve koroner arter hastalığı (KAH; %7,6; n = 21) izlendi. Konjestif kalp yetmezliği (KKY; %2,2; n = 6), kronik böbrek hastalığı (KBH; %2,5; n = 7), serebrovasküler olay (SVO; %1,4; n = 4) ve romatolojik hastalık (%1,4; n = 4) görece düşük oranlarda saptandı.

Tablo 4.2. Katılımcıların Komorbid Hastalık Durumlarına Göre Dağılımı

Tanı	Durum	Frekans (f)	Yüzde (%)
HT	Yok	209	%75,7
	Var	67	%24,3
DM	Yok	249	%90,2
	Var	27	%9,8
KAH	Yok	255	%92,4
	Var	21	%7,6
KKY	Yok	270	%97,8
	Var	6	%2,2
KOAH	Yok	254	%92,0
	Var	22	%8,0
SVO	Yok	272	%98,6
	Var	4	%1,4

Tablo 4.2. (devamı)

Tanı	Durum	Frekans (f)	Yüzde (%)
KBH	Yok	269	%97,5
	Var	7	%2,5
Romatolojik Hastalık	Yok	272	%98,6
	Var	4	%1,4

Not. HT = Hipertansiyon; DM = Diyabetes mellitus; KAH = Koroner arter hastalığı; KKY = Konjestif kalp yetmezliği; KOAH = Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; SVO = Serebrovasküler olay; KBH = Kronik böbrek hastalığı.

Araştırmaya dahil edilen 276 hastanın kanser türlerine göre dağılımı incelendiğinde, hastaların 193'ünün (%69,9) hematolojik malignite, 83'ünün (%30,1) ise solid tümör tanısı taşıdığı belirlendi (Tablo 4.3). Bu bulgular, çalışma popülasyonunun büyük çoğunluğunu hematolojik maligniteli hastaların oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.3. Katılımcıların Kanser Türüne Göre Dağılımı

Değişken (n = 276)	Durum	Frekans (f)	Yüzde (%)
Kanser Türü	Solid Tümör	83	30,1
	Hematolojik Malignite	193	69,9

Not. f = frekans.

Araştırmaya dahil edilen 276 hastanın başvuru sırasındaki vital bulguları Tablo 4.4'te sunulmaktadır. Sistolik kan basıncı ortanca değeri 116 mmHg (IQR: 25), diyastolik kan basıncı ortanca değeri 71 mmHg (IQR: 16) olarak saptandı. Vücut sıcaklığı ortanca değeri 37,4 °C (IQR: 2,2) olarak belirlendi. SpO₂ ortanca değeri %96 (IQR: 3), nabız ortanca değeri 100 atım/dk (IQR: 33) ile taşikardi eğilimine işaret etti. Solunum sayısı ortanca değeri 18 s/dk (IQR: 2) olarak saptandı.

Tablo 4.4. Katılımcıların Başvuru Sırasındaki Vital Bulgularının Betimsel İstatistikleri

Değişken (n = 276)	Ortanca Değer	Min – Maks	IQR (Q1 – Q3)
Sistolik KB (mmHg)	116	42 – 198	25 (103 – 128)
Diyastolik KB (mmHg)	71	22 – 164	16 (62 – 78)
Vücut Sıcaklığı (°C)	37,4	34,0 – 40,0	2,2 (36,2 – 38,4)
SpO ₂ (%)	96	40 – 100	3 (94 – 97)
Nabız (atım/dk)	100	36 – 158	33 (84 – 117)
Solunum Sayısı (s/dk)	18	16 – 40	2 (18 – 20)

Not. KB = Kan basıncı; SpO₂ = Oksijen saturasyonu; IQR = Çeyrekler arası aralık; Q1 = Birinci çeyrek; Q3 = Üçüncü çeyrek.

Araştırmaya dahil edilen 276 hastanın başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları Tablo 4.5'te sunulmaktadır. Beyaz küre sayısı ortanca değeri 1.235 mm³ (IQR: 1.300), nötrofil sayısı ortanca değeri 500 mm³ (IQR: 820) olarak saptandı. CRP ortanca değeri 94,5 mg/L (IQR: 135), ESR ortanca değeri 25,0 mm/saat (IQR: 36) olarak belirlendi. Prokalsitonin ortanca değeri 0,34 ng/mL (IQR: 1,35) olarak saptandı.

Tablo 4.5. Katılımcıların Laboratuvar Bulgularına İlişkin Betimsel İstatistikler

Değişken (n=276)	Ortanca değer	Min – Maks	IQR (Ç1 – Ç3)
Beyaz Küre (mm ³) ^a	1.235	30 – 3.400	1.300 (695 – 1.995)
Nötrofil (mm ³)	500	0 – 1.500	820 (110 – 930)
CRP (mg/L)	94,5	1 – 434	135 (32 – 167)
ESR (mm/saat)	25,0	1 – 352	36 (12 – 48)
Prokalsitonin (ng/mL)	0,34	0 – 129,70	1,35 (0,13 – 1,48)

Not. CRP = C-reaktif protein; ESR = Eritrosit sedimentasyon hızı; IQR = Çeyrekler arası aralık; Ç1 = Birinci çeyrek; Ç3 = Üçüncü çeyrek.

Katılımcıların klinik komplikasyonlarına ilişkin bulgular Tablo 4.6'da sunulmaktadır. Mikrobiyolojik değerlendirmede kan kültürü pozitifliği 30 hastada (%10,9), idrar kültürü pozitifliği ise 21 hastada (%7,6) saptandı. On iki hastada (%4,3) sepsis tanısı konuldu ve vazopressör tedavi başlandı.

Tablo 4.6. Katılımcıların Klinik Komplikasyonlarına Göre Dağılımı

Değişken (n=276)	Durum	Frekans (f)	Yüzde (%)
Mikrobiyolojik Bulgular			
Kan Kültürü Pozitifliği	Yok	246	%89,1
	Var	30	%10,9
İdrar Kültürü Pozitifliği	Yok	255	%92,4
	Var	21	%7,6
Klinik Komplikasyonlar			
Sepsis	Yok	264	%95,7
	Var	12	%4,3

Araştırmaya dahil edilen 276 hastanın klinik sonlanım dağılımı Tablo 4.7'de sunulmaktadır. Hastaların 60'ı (%21,7) taburcu edilirken, 216'sı (%78,3) yatırılarak izleme alındı. Yatışla sonuçlanan 216 hasta içinde 173'ü (%80,1) hayatta kalırken 43'ü (%19,9) yaşamını yitirdi. Tüm örneklem üzerinden hesaplanan genel mortalite oranı %15,6 olarak saptandı.

Tablo 4.7. Katılımcıların Klinik Sonlanım Durumuna Göre Dağılımı

Sonlanım	Frekans (f)	Yüzde (%)	Kümülatif %
Taburcu	60	%21,7	%21,7
Yatış (toplam)	216	%78,3	%100,0
Hayatta	173	%80,1 ^a	
Ölüm	43	%19,9 ^a	
Toplam	276	%100,0	—

Not. ^a Yüzdelere yatış grubunun kendi içinde hesaplanmıştır (n = 216).

Acil servisten taburcu edilen 60 hastanın tekrar başvuru durumu incelendiğinde, 50'sinin (%83,3) yeniden başvuru yapmadığı, 10'unun (%16,7) ise acil servise tekrar başvurduğu saptandı. Tekrar başvuran 10 hastada ilk taburcudan tekrar başvuruya kadar geçen süre ortalama $6,70 \pm 5,44$ gün, ortanca değer 5,0 gün (IQR: 4,0; Q1–Q3: 3,0–7,0) olarak hesaplandı. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Acil Servisten Taburcu Edilen Hastaların Tekrar Başvuru Durumu ve Başvuru Süresi

Değişken	Durum / İstatistik	Frekans (f)	Yüzde (%)
Tekrar Başvuru Durumu	Başvuru Yok	50	%83,3
	Başvuru Var	10	%16,7
Başvuru Süresi (gün) (n = 10)	Ortalama $\pm$ SS	$6,70 \pm 5,44$	
	Ortanca değer	5,0	
	IQR (Q1–Q3)	4,0 (3,0–7,0)	

Not. f = frekans; SS = Standart sapma; IQR = Çeyrekler arası aralık; Q1 = Birinci çeyrek; Q3 = Üçüncü çeyrek.

Hastaneye yatırılan (yatış süresi >1 gün) 223 hastanın hastane yatış süresi ortanca değer 8,0 gün olarak saptandı. Yatış süresi gruplandırıldığında, hastaların %47,5'inin (n = 106) 2–7 gün, %27,8'inin (n = 62) 8–14 gün, %13,5'inin (n = 30) 15–30 gün ve %11,2'sinin (n = 25) 30 günün üzerinde yatış yaptığı belirlendi. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Hastane Yatış Süresi İstatistikleri

Betimsel İstatistikler	
Ortanca değer (Min–Maks), gün	8,0 (2–461)
IQR (Q1–Q3), gün	9,0 (5,0–14,0)
Ortalama $\pm$ SS, gün	$20,46 \pm 47,13$
Minimum, gün	2
Maksimum, gün	461

Tablo 4.9. (devamı)

Betimsel İstatistikler		
Yatış Süresi Grupları		
Grup	Frekans (f)	Yüzde (%)
2–7 gün	106	%47,5
8–14 gün	62	%27,8
15–30 gün	30	%13,5
> 30 gün	25	%11,2
Toplam	223	%100,0

Not. SS = Standart sapma; IQR = Çeyrekler arası aralık; Q1 = Birinci çeyrek; Q3 = Üçüncü çeyrek

Araştırmaya dahil edilen 276 hastanın MASCC skoru ortanca değer 22,5 (min–maks: 8–26; IQR: 5) olarak saptandı. Risk gruplandırması açısından hastaların %70,7'si (n = 195) düşük komplikasyon riski grubuna (MASCC $\geq$ 21), %29,3'ü (n = 81) ise yüksek komplikasyon riski grubuna (MASCC $\leq$ 20) dahil olmaktadır. (Tablo 4.10)

FRAIL skoru ortanca değer 2,0 (min–maks: 0–5; IQR: 2) olarak saptandı. Kategorik dağılımda hastaların %40,9'u (n = 113) kırılğan olmayan, %39,1'i (n = 108) pre-kırılğan ve %19,9'u (n = 55) kırılğan olarak sınıflandırıldı. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. MASCC ve FRAIL Skorlarına İlişkin Betimsel İstatistikler

	MASCC Skoru	FRAIL Skoru
Betimsel İstatistikler		
Ortanca değer (Min–Maks)	22,5 (8–26)	2,0 (0–5)
IQR (Q1–Q3)	5 (19–24)	2 (1–3)
MASCC Frekans Dağılımı ve Risk Grupları		
Puan Aralığı	Frekans (f) Yüzde (%)	Risk Grubu
≤11	16 (%5,8)	Yüksek Risk (≤20)
12–20	65 (%23,5)	
21	43 (%15,6)	Düşük Risk (≥21)
22	14 (%5,1)	
23	23 (%8,3)	
24	58 (%21,0)	
25–26	57 (%20,7)	
FRAIL Kategorik Dağılımı		
Kategori	Frekans (f)	Yüzde (%)
Kırılğan Değil (0–1)	113	41
Pre-Kırılğan (2–3)	108	39,1
Kırılğan (4–5)	55	19,9

Not. SS = Standart sapma; GA = Güven aralığı; IQR = Çeyrekler arası aralık; Ç1 = Birinci çeyrek; Ç3 = Üçüncü çeyrek. MASCC $\geq$ 21: düşük komplikasyon riski; MASCC $\leq$ 20: yüksek komplikasyon riski. FRAIL 0–1: kırılğan değil; 2–3: pre-kırılğan; 4–5: kırılğan.

MASCC skoru ile klinik sonlanım grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Kruskal-Wallis testi uygulandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık saptandı ($H = 38,151$; $sd = 2$; $p < 0,001$). Taburcu olan hastalarda MASCC skoru ortanca değeri 24,0 (ort: $23,63 \pm 2,80$) iken yatış grubunda 22,0 (ort: $21,20 \pm 4,25$), ölüm grubunda ise 19,0 (ort: $18,07 \pm 5,14$) olarak belirlendi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Klinik Sonlanım Gruplarına Göre MASCC Skoru Karşılaştırması — Kruskal-Wallis Testi

MASCC Skoru	Taburcu (n = 60)	Yatış (n = 173)	Ölüm (n = 43)	p
Ortanca değer (Min–Maks)	24,0 (14–26)	22,0 (8–26)	19,0 (8–26)	< 0,001
Ortalama $\pm$ SS	$23,63 \pm 2,80$	$21,20 \pm 4,25$	$18,07 \pm 5,14$	
IQR (Q1–Q3)	3,5 (22,5–26,0)	5,0 (19,0–24,0)	10,0 (13,0–23,0)	

Not. Kruskal-Wallis testi; $H = 38,151$; $sd = 2$; $p < 0,001$. SS = Standart sapma; IQR = Çeyrekler arası aralık; Q1 = Birinci çeyrek; Q3 = Üçüncü çeyrek. (N = 276).

Post-hoc analizde her üç grup çifti arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu: taburcu–yatış ($U = 7.116,5$; $p < 0,001$), taburcu–ölüm ($U = 2.132,0$; $p < 0,001$) ve yatış–ölüm ($U = 5.027,5$; $p < 0,001$). Bu bulgular, MASCC skorunun klinik sonlanımı güçlü biçimde ayırttığını ve daha yüksek MASCC skorunun daha iyi klinik sonlanımla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. MASCC Skoru — Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar — Mann-Whitney U Testi (Bonferroni Düzeltmeli)

Karşılaştırma	U	p
Taburcu – Yatış	7.116,5	< 0,001
Taburcu – Ölüm	2.132,0	< 0,001
Yatış – Ölüm	5.027,5	< 0,001

Not. Bonferroni düzeltmesiyle anlamlılık eşiği $p < 0,017$ (0,05/3) olarak alınmıştır. * $p < 0,017$: Bonferroni düzeltmeli anlamlılık eşiğinde istatistiksel olarak anlamlı.

Klinik sonlanım ile MASCC risk gruplandırması arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($\chi^2 = 31,000$; $sd = 2$; $p < 0,001$). MASCC ≤ 20 olan yüksek riskli grupta mortalite oranı %32,1 iken, MASCC ≥ 21 olan düşük riskli grupta bu oran %8,7 olarak belirlendi. Taburcu oranı düşük riskli grupta %27,7 iken yüksek riskli grupta %7,4'e geriledi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Klinik Sonlanım ile MASCC Risk Grubu Arasındaki İlişki

Sonlanım	MASCC ≥ 21 (n = 195)	MASCC ≤ 20 (n = 81)	Toplam (n = 276)	p
Taburcu	54 (%27,7)	6 (%7,4)	60 (%21,7)	< 0,001
Yatış	124 (%63,6)	49 (%60,5)	173 (%62,7)	
Ölüm	17 (%8,7)	26 (%32,1)	43 (%15,6)	
Toplam	195 (%100,0)	81 (%100,0)	276 (%100,0)	—

Not. MASCC ≥ 21 : Düşük risk grubu; MASCC ≤ 20 : Yüksek risk grubu. Sütun yüzdeleri her MASCC grubunun kendi içindeki sonlanım dağılımını göstermektedir. Pearson Ki-Kare = 31,000; sd = 2; p < 0,001.

FRAIL skoru ile klinik sonlanım grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Kruskal-Wallis testi uygulandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (H = 34,021; sd = 2; p < 0,001). Taburcu olan hastalarda FRAIL skoru ortanca değeri 1,0 (ort: 1,45 $\pm$ 1,41) iken yatış grubunda 2,0 (ort: 2,01 $\pm$ 1,42), ölüm grubunda ise 3,0 (ort: 3,12 $\pm$ 1,07) olarak belirlendi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Klinik Sonlanım Gruplarına Göre FRAIL Skoru Karşılaştırması — Kruskal-Wallis Testi

FRAIL Skoru	Taburcu (n = 60)	Yatış (n = 173)	Ölüm (n = 43)	p
Ortanca değer (Min–Maks)	1,0 (0–5)	2,0 (0–5)	3,0 (0–5)	< 0,001
Ortalama $\pm$ SS	1,45 $\pm$ 1,41	2,01 $\pm$ 1,42	3,12 $\pm$ 1,07	
IQR (Q1–Q3)	2,0 (0,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	1,0 (3,0–4,0)	

Not. Kruskal-Wallis testi; H = 34,021; sd = 2; p < 0,001. SS = Standart sapma; IQR = Çeyrekler arası aralık; Q1 = Birinci çeyrek; Q3 = Üçüncü çeyrek. (N = 276).

Post-hoc analizde her üç grup çifti arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu: taburcu–yatış (U = 4.001,0; p = 0,007), taburcu–ölüm (U = 478,0; p < 0,001) ve yatış–ölüm (U = 2.075,0; p < 0,001). Bu bulgular, FRAIL skorunun MASCC skoruna paralel biçimde klinik sonlanımı güçlü ve aşamalı olarak ayırttığını ortaya koymaktadır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. FRAIL Skoru — Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar — Mann-Whitney U Testi (Bonferroni Düzeltmeli)

Karşılaştırma	U	p
Taburcu – Yatış	4.001,0	0,007
Taburcu – Ölüm	478,0	< 0,001
Yatış – Ölüm	2.075,0	< 0,001

Not. Bonferroni düzeltmesiyle anlamlılık eşiği p < 0,017 (0,05/3) olarak alınmıştır. * p < 0,017: Bonferroni düzeltmeli anlamlılık eşiğinde istatistiksel olarak anlamlı.

Klinik sonlanım ile FRAIL kategorik grupları arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($\chi^2 = 31,580$; $sd = 4$; $p < 0,001$). Mortalite oranı, kırılabilirlik düzeyi arttıkça kademeli biçimde yükseldi: kırılabilir olmayan grupta (FRAIL 0–1) %3,5; pre-kırılabilir grupta (FRAIL 2–3) %20,4 ve kırılabilir grupta (FRAIL 4–5) %30,9 olarak belirlendi. Benzer biçimde taburcu oranı kırılabilirlik düzeyi arttıkça azaldı: kırılabilir olmayan grupta %32,7 iken pre-kırılabilir grupta %14,8 ve kırılabilir grupta %12,7 olarak saptandı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Klinik Sonlanım ile FRAIL Kategorik Grupları Arasındaki İlişki

FRAIL Kategorisi	Taburcu	Yatış	Ölüm	Toplam	p
Kırılabilir Değil (0–1) (n = 113)	37 (%32,7)	72 (%63,7)	4 (%3,5)	113 (%100,0)	< 0,001
Pre-Kırılabilir (2–3) (n = 108)	16 (%14,8)	70 (%64,8)	22 (%20,4)	108 (%100,0)	
Kırılabilir (4–5) (n = 55)	7 (%12,7)	31 (%56,4)	17 (%30,9)	55 (%100,0)	
Toplam (n = 276)	60 (%21,7)	173 (%62,7)	43 (%15,6)	276 (%100,0)	—

Not. Kırılabilir Değil: FRAIL 0–1; Pre-Kırılabilir: FRAIL 2–3; Kırılabilir: FRAIL 4–5. Satır yüzdeleri her FRAIL kategorisinin kendi içindeki sonlanım dağılımını göstermektedir. Pearson Ki-Kare = 31,580; $sd = 4$; $p < 0,001$.

FRAIL kategorik grupları arasındaki genel ki-kare analizinin ($\chi^2 = 31,580$; $sd = 4$; $p < 0,001$) hangi grup çiftlerinden kaynaklandığını belirlemek amacıyla post-hoc ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Pearson Ki-Kare testi ile gerçekleştirildi (Tablo 4.17).

Kırılabilir olmayan grup ile pre-kırılabilir grup arasında ($\chi^2 = 20,708$; $p < 0,001$) ve kırılabilir olmayan grup ile kırılabilir grup arasında ($\chi^2 = 28,154$; $p < 0,001$) klinik sonlanım dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Buna karşın, pre-kırılabilir grup ile kırılabilir grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşmadı ($\chi^2 = 2,224$; $p = 0,329$).

Tablo 4.17. FRAIL Kategorik Grupları Arasında Klinik Sonlanım Dağılımına İlişkin Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar (Pearson Ki-Kare, Bonferroni Düzeltmeli)

Karşılaştırma	χ^2	sd	p
Kırılabilir Değil – Pre-Kırılabilir	20,708	2	< 0,001
Kırılabilir Değil – Kırılabilir	28,154	2	< 0,001
Pre-Kırılabilir – Kırılabilir	2,224	2	0,329

Not. Bonferroni düzeltmesiyle anlamlılık eşiği $p < 0,017$ (0,05/3) olarak alınmıştır. $p < 0,017$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Yatışla sonuçlanan 216 hasta arasında hayatta kalanlar ile ölenler MASCC ve FRAIL skorları açısından karşılaştırıldığında; ölüm grubunda MASCC skoru anlamlı biçimde daha düşük (Ortanca değer: 19,0'a karşı 22,0; Mann-Whitney U; $p < 0,001$), FRAIL skoru ise anlamlı biçimde daha yüksek saptandı (Ortanca değer: 3,0'a karşı 2,0; Mann-Whitney U; $p < 0,001$). MASCC < 21 olan hastaların ölüm grubunda belirgin biçimde daha yüksek oranda yer aldığı görüldü (%60,5'e karşı %28,3; $\chi^2 = 14,311$; $p < 0,001$). Benzer biçimde kırılğan grupta (FRAIL ≥ 4) mortalite oranı, kırılğan olmayan gruba kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksekti (%39,5'e karşı %17,9; $\chi^2 = 8,102$; $p = 0,004$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hasta Sonlanımına göre Yatış Yapılan Hastaların MASCC ve FRAIL Skoru: Karşılaştırması

	Hayatta (n = 173)	Ölüm (n = 43)	p
MASCC Skoru			
Ortanca değer (Min–Maks)	22,0 (8–26)	19,0 (8–26)	$< 0,001^*$
MASCC ≥ 21 , n (%)	124 (%71,7)	17 (%39,5)	$< 0,001^\dagger$
MASCC < 21 , n (%)	49 (%28,3)	26 (%60,5)	
FRAIL Skoru			
Ortanca değer (Min–Maks)	2,0 (0–5)	3,0 (0–5)	$< 0,001^*$
Kırılğan ≥ 4 , n (%)	31 (%17,9)	17 (%39,5)	$0,004^\dagger$
Kırılğan Değil < 4 , n (%)	142 (%82,1)	26 (%60,5)	

Not. * Mann-Whitney U testi (MASCC: $U = 5.027,5$; FRAIL: $U = 2.075,0$). † Pearson Ki-Kare testi (MASCC grubu: $\chi^2 = 14,311$; sd = 1; FRAIL grubu: $\chi^2 = 8,102$; sd = 1). Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$. (N = 216)

Klinik sonlanım ile MASCC-FRAIL risk kategorileri arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($\chi^2 = 29,049$; sd = 6; $p < 0,001$). Mortalite oranı, hiçbir risk faktörü bulunmayan grupta %7,5 (13/174), yalnızca FRAIL riskli olan grupta %19,0 (4/21), yalnızca MASCC riskli olan grupta %27,7 (13/47), her iki risk faktörünün birlikte bulunduğu grupta ise %38,2 (13/34) olarak belirlendi (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Klinik Sonlanım ile MASCC-FRAIL Risk Kategorileri Arasındaki İlişkiye Ait Çapraz Tablo (n = 276)

Sonlanım	Her İki Risk Yok (n = 174)	Yalnızca MASCC Riskli (n = 47)	Yalnızca FRAIL Riskli (n = 21)	Her İki Risk Faktörü (n = 34)	Toplam (n = 276)	p
Taburcu	72 (%41,4)	11 (%23,4)	8 (%38,1)	9 (%26,5)	100 (%36,2)	< 0,001
Yatış	89 (%51,1)	23 (%48,9)	9 (%42,9)	12 (%35,3)	133 (%48,2)	
Ölüm	13 (%7,5)	13 (%27,7)	4 (%19,0)	13 (%38,2)	43 (%15,6)	
Toplam	174 (%100,0)	47 (%100,0)	21 (%100,0)	34 (%100,0)	276 (%100,0)	—

Not. Sütun yüzdeleri her risk grubunun kendi içindeki sonlanım dağılımını göstermektedir. Risk grupları iki değişkenin çaprazlanmasıyla tanımlanmıştır: Her İki Risk Yok = MASCC $\geq$ 21 ve FRAIL $\leq$ 3; Yalnızca MASCC Riskli = MASCC $\leq$ 20 ve FRAIL $\leq$ 3; Yalnızca FRAIL Riskli = MASCC $\geq$ 21 ve FRAIL $\geq$ 4; Her İki Risk Faktörü = MASCC $\leq$ 20 ve FRAIL $\geq$ 4. Pearson Ki-Kare = 29,049; sd = 6; p < 0,001. Bir hücrede beklenen değer 5'in altındadır (minimum beklenen = 3,27).

Hastaneye yatırılan 223 hastada yatış süresi dört gruba (2–7, 8–14, 15–30, >30 gün) ayrılarak Kruskal-Wallis testi uygulandığında, MASCC skoru (H = 6,276; sd = 3; p = 0,099) ve FRAIL skoru (H = 5,415; sd = 3; p = 0,144) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Yatış Süresi Gruplarına Göre MASCC ve FRAIL Skoru Karşılaştırması — Kruskal-Wallis Testi

Yatış Süresi	n	MASCC Ortanca değer (Ort $\pm$ SS)	FRAIL Ortanca değer (Ort $\pm$ SS)
2–7 gün	106	21,0 (20,84 $\pm$ 4,67)	2,0 (2,01 $\pm$ 1,46)
8–14 gün	62	22,0 (20,73 $\pm$ 4,05)	3,0 (2,31 $\pm$ 1,33)
15–30 gün	30	21,0 (19,63 $\pm$ 5,04)	3,0 (2,63 $\pm$ 1,38)
> 30 gün	25	24,0 (22,76 $\pm$ 2,86)	3,0 (2,12 $\pm$ 1,42)
Kruskal-Wallis	—	H = 6,276; p = 0,099	H = 5,415; p = 0,144

Not. Kruskal-Wallis testi, sd = 3. Anlamlılık düzeyi p < 0,05.

MASCC ve FRAIL skorları, klinik risk değerlendirmesinde birbirini tamamlayıcı ancak ters yönlü ölçüm mantığına sahip araçlardır. MASCC skoru yükseldikçe komplikasyon riski azalmakta; FRAIL skoru yükseldikçe ise kırılabilirlik düzeyi ve buna bağlı mortalite riski artmaktadır. Bu iki skorun doğrudan toplanması, ters yönlü ölçüm mantıkları nedeniyle matematiksel olarak hatalı bir bileşik değer üretecektir. Bu sorunu aşmak amacıyla MASCC skoru, maksimum değeri olan 26 üzerinden tersine çevrilerek her iki bileşenin aynı yönde (yüksek değer = yüksek risk) ifade edilmesi sağlanmıştır.

$$\text{Kombine Skor} = \text{FRAIL} + (26 - \text{MASCC})$$

Optimal kesim noktaları, ROC eğrisi analizi kapsamında Youden indeksi (Youden İndeksi = Sensitivite + Spesifite – 1) kullanılarak belirlenmiştir. Bu yöntem, her olası eşik değeri için sensitivite ve spesifite dengesini matematiksel olarak optimize etmekte; en yüksek Youden indeksini veren kesim noktasını optimal eşik olarak seçmektedir. Mortalite öngörüsünde optimal eşik değeri 10 olarak saptanmış olup bu eşikte Youden indeksi 0,388, sensitivite 0,581 ve spesifite 0,807 olarak belirlenmiştir. Güvenli taburculuk öngörüsünde ise ayrı bir ROC analizi uygulanmış ve optimal eşik 3 olarak saptanmıştır (Youden indeksi: 0,350; sensitivite: 0,620; spesifite: 0,730).

MASCC skoru, FRAIL skoru ve iki skorun birleşiminden oluşturulan kombine modelin mortaliteyi öngörme gücü ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi. FRAIL skorunun AUC değeri 0,745 (%95 GA: 0,674–0,809) ile MASCC skorunun AUC değerini (0,715; %95 GA: 0,629–0,798) geçti. Kombine model 0,757 (%95 GA: 0,686–0,826) değeriyle tüm modeller arasında en yüksek AUC’ye sahip olup mortalite öngörüsünde belirgin bir üstünlük sergiledi.

Kombine model için optimal eşik 10 puan olup duyarlılık 0,581, özgüllük ise 0,807 ile tüm modeller arasında en yüksek değere ulaştı.

Mortalite öngörüsünde üç modelin diyagnostik performansları karşılaştırıldığında, kombine modelin (eşik ≥ 10) genel doğruluk (%77,2), F1 skoru (0,442), PPV (0,357) ve MCC (0,324) açısından en yüksek değerlere ulaştığı görüldü. Sensitivite açısından MASCC modeli (0,605) öne çıkarken, spesifite açısından FRAIL modeli (0,837) en yüksek değeri sergiledi. NPV her üç modelde yüksek seyretmekle birlikte MASCC ve kombine modelin NPV değerleri (0,913) FRAIL modeline (0,882) kıyasla daha güçlü bulundu. Bu bulgular, kombine modelin mortalite öngörüsünde tek başına MASCC veya FRAIL'e kıyasla daha dengeli ve güçlü bir diyagnostik profil sergilediğini ortaya koymaktadır (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. MASCC, FRAIL ve Kombine Modelin Mortaliteyi Öngörmedeki Diyagnostik Performans Karşılaştırması

Performans Ölçütü	MASCC (Eşik <21)	FRAIL (Eşik ≥4)	Kombine (Eşik ≥10)
Sensitivite (Duyarlılık)	0,605	0,395	0,581
Spesifite (Özgüllük)	0,764	0,837	0,807
Pozitif Prediktif Değer (PPV)	0,321	0,309	0,357
Negatif Prediktif Değer (NPV)	0,913	0,882	0,913
Yanlış Pozitiflik Oranı	0,236	0,163	0,193
Yanlış Negatiflik Oranı	0,395	0,605	0,419
False Discovery Rate	0,679	0,691	0,643
Genel Doğruluk (Accuracy)	0,739	0,768	0,772
F1 Skoru	0,419	0,347	0,442
Matthews Korelasyon Katsayısı (MCC)	0,294	0,211	0,324

Not. Sonlanım: Ölüm (pozitif) vs Taburcu + Yatış (negatif). MASCC eşiği ≤20: yüksek risk (ölüm tahmini). FRAIL eşiği ≥4: kırılğan grup (ölüm tahmini). Kombine skor = FRAIL + (26 - MASCC); eşik = 10 (Youden indeksine göre). Kalın değerler ilgili ölçütte en yüksek performansı göstermektedir. PPV = Pozitif prediktif değer; NPV = Negatif prediktif değer; MCC = Matthews Korelasyon Katsayısı. (N = 276).

Öncelikle ölen ve hayatta kalan hastalar arasında kombine skor değerlendirilmiştir. Ölüm grubunda kombine skor ortancası 10,0 (Ç1-Ç3: 6,0-16,0; IQR = 10,0) iken, hayatta kalan hastalarda 5,0 (Ç1-Ç3: 2,5-8,0; IQR = 5,5) olarak saptanmıştır. Mortalite öngörüsünde kombine skor ≥ 10 eşiği kullanıldığında, ölen hastaların %58,1'i (25/43) riskli olarak sınıflandırılmıştır. Hayatta kalan hastalar arasında ise skor ≥ 10 oranı %19,3 (45/233) düzeyinde kalmıştır. (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Kombine Skor Eşiği (≥ 10 / < 10) ile Mortalite Arasındaki İlişki — Çapraz Tablo (n = 276)

	Ölüm (n = 43)	Sağkalan (n = 233)	Toplam (n = 276)
Kombine Skor ≥ 10 (Riskli)	25 (%58,1)	45 (%19,3)	70 (%25,4)
Kombine Skor < 10 (Düşük Risk)	18 (%41,9)	188 (%80,7)	206 (%74,6)

Not. Sütun yüzdeleri her sonlanım grubunun kendi içindeki dağılımını göstermektedir. Kombine skor = FRAIL + (26 - MASCC); optimal eşik ROC analizinde Youden indeksi ile ≥ 10 olarak belirlenmiştir. Süreklilik düzeltilmeli ki-kare testi: $\chi^2 = 26,893$; sd = 1; p < 0,001.

Güvenli taburcu öngörüsünde ise $AUC = 0,717$ ve optimal eşik = 3 olarak belirlenmiştir. Her iki modelde de en yüksek diyagnostik değer negatif prediktif değerde elde edilmiştir (mortalite: $NPV = 0,913$; güvenli taburcu: $NPV = 0,897$). (Tablo 4.24)

Bu çalışmada 'güvenli taburcu' kavramı, acil servise febril nötropeni tanısıyla başvurup acil servisten doğrudan taburcu edilen ve taburculuktan sonraki 30 gün içinde febril nötropeniyle ilişkili komplikasyon veya şikâyet nedeniyle acil servise tekrar başvurmayan, tedavisi tamamen ayaktan tamamlanan hastalar olarak tanımlanmıştır ($n = 50$)

MASCC skoru, FRAIL skoru ve iki skorun birleşiminden oluşturulan kombine modelin güvenli taburculuğu öngörme gücü ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi. MASCC skorunun AUC değeri 0,706 (%95 GA hesaplanmamıştır) ile FRAIL skorunun AUC değerini (0,639) geçtiği görüldü. Kombine model 0,717 değeriyle tüm modeller arasında en yüksek AUC'ye sahip olup güvenli taburculuk öngörüsünde belirgin bir üstünlük sergiledi.

Güvenli taburculuk öngörüsünde üç modelin diyagnostik performansları karşılaştırıldığında, kombine modelin (eşik ≤ 3) genel doğruluk (%71,0), F1 skoru (0,437), PPV (0,337) ve MCC (0,286) açısından en yüksek değerlere ulaştığı görüldü. Sensitivite açısından MASCC modeli (0,900) öne çıkarken, spesifite açısından kombine model (0,730) en yüksek değeri sergiledi. NPV her üç modelde yüksek seyretmekle birlikte MASCC modelinin NPV değeri (0,938) kombine (0,897) ve FRAIL modeline (0,891) kıyasla daha güçlü bulundu. Bu bulgular, kombine modelin güvenli taburculuk öngörüsünde tek başına MASCC veya FRAIL'e kıyasla daha dengeli ve güçlü bir diyagnostik profil sergilediğini ortaya koymaktadır (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. MASCC, FRAIL ve Kombine Modelin Güvenli Taburculuğu Öngörmedeki Diyagnostik Performans Karşılaştırması

Performans Ölçütü	MASCC (Eşik ≥ 21)	FRAIL (Eşik ≤ 3)	Kombine (Eşik ≤ 3)
Sensitivite (Duyarlılık)	0,900	0,880	0,620
Spesifite (Özgüllük)	0,336	0,217	0,730
Pozitif Prediktif Değer (PPV)	0,231	0,199	0,337
Negatif Prediktif Değer (NPV)	0,938	0,891	0,897
Yanlış Pozitiflik Oranı	0,664	0,783	0,270
Yanlış Negatiflik Oranı	0,100	0,120	0,380
False Discovery Rate	0,769	0,801	0,663
Genel Doğruluk (Accuracy)	0,438	0,337	0,710
F1 Skoru	0,367	0,325	0,437
Matthews Korelasyon Katsayısı (MCC)	0,200	0,093	0,286

Not. Sonlanım: Güvenli Taburcu (pozitif) vs Diğerleri (negatif). MASCC eşiği ≥ 21 : düşük risk (güvenli taburcu tahmini). FRAIL eşiği ≤ 3 : kırılğan olmayan/pre-kırılğan grup (güvenli taburcu tahmini). Kombine skor = FRAIL + (26 - MASCC); eşik = 3 (Youden indeksine göre). Kalın değerler ilgili ölçütte en yüksek performansı göstermektedir. PPV = Pozitif prediktif değer; NPV = Negatif prediktif değer; MCC = Matthews Korelasyon Katsayısı. (N = 276).

Güvenli taburculuk öngörüsünde kombine skor ≤ 3 eşiği ile güvenli taburcu olan hastaların %62,0'si (31/50) doğru biçimde sınıflandırılmıştır. Diğer hastalar arasında skor ≤ 3 oranı %27,0 (61/226) düzeyinde kalmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2 = 21,033$; $p < 0,001$). Güvenli taburcu grubunun kombine skor medyanı 3,0 iken diğerlerinde bu değer 6,0'dır (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Kombine Skor Eşiği (≤ 3 / > 3) ile Güvenli Taburculuk Durumu Arasındaki İlişki — Çapraz Tablo (n = 276)

	Güvenli Taburcu (n = 50)	Diğerleri (n = 226)	Toplam (n = 276)
Kombine Skor ≤ 3 (Güvenli Taburcu Tahmini)	31 (%62,0)	61 (%27,0)	92 (%33,3)
Kombine Skor > 3 (Riskli Tahmin)	19 (%38,0)	165 (%73,0)	184 (%66,7)

Not. Sütun yüzdeleri her sonlanım grubunun kendi içindeki dağılımını göstermektedir. Kombine skor = FRAIL + (26 - MASCC); optimal eşik = 3 (Youden indeksi). Pearson Ki-Kare (Yates düzeltmeli): $\chi^2 = 21,033$; sd = 1; $p < 0,001$.

5. TARTIŞMA

Febril nötropeni, onkoloji hastalarında karşılaşılan en acil ve potansiyel olarak ölümcül komplikasyonlardan biri olup, hızlı ve doğru risk sınıflandırması klinik karar sürecinin temelini oluşturmaktadır. Mevcut uluslararası kılavuzlarda yaygın olarak kullanılan MASCC risk indeksi, hastanın akut klinik durumunu güçlü biçimde yansıtmakla birlikte, altta yatan fizyolojik rezervi ve kırılabilirlik yükünü değerlendirme konusunda sınırlı kalmaktadır. Bu çalışma, 276 onkolojik hastadan oluşan geniş ve klinik açıdan heterojen bir örnekleme, MASCC skoru ile FRAIL Kırılabilirlik İndeksi'nin klinik sonuçları; taburculuk, hastane yatışı ve mortalite öngörmedeki bireysel ve birleşik katkısını sistematik biçimde değerlendirmiştir. Çalışmanın en güçlü yönü, iki skorun yalnızca ayrı ayrı performanslarının değil, aynı zamanda matematiksel olarak türetilen bir kombine modelin hem mortalite hem de güvenli taburculuk öngörüsündeki diyagnostik üstünlüğünün ROC eğrisi analizi ve kapsamlı diyagnostik performans metrikleriyle (sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değer) ortaya konmuş olmasıdır. Bulgular, klinik açıdan anlamlı ve istatistiksel olarak güçlü bir veri seti sunmakta; aşağıda her bir bulgu, ilgili literatürle karşılaştırmalı olarak tartışılmaktadır.

Çalışmamızda örneklemin yaş ortalaması $60,53 \pm 15,50$ yıl (ortanca: 64,00 yıl) olarak saptanmıştır. Wondm ve arkadaşlarının Etiyopya'da gerçekleştirdiği geniş çaplı retrospektif çalışmada 60 yaş üzeri olmanın 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir[19]. Lyman ve arkadaşlarının febril nötropeni risk faktörlerini inceleyen sistematik derlemesinde ileri yaş ve düşük performans durumu febril nötropeni gelişimi açısından predispozan bir faktör olarak tanımlanmıştır[93]. Türkiye'de yapılan 354 hastalık güncel bir kohort çalışmasında, hasta popülasyonunun medyan yaşı 69,5 yıl bildirilmiştir. Söz konusu araştırmanın sonuçları, ileri yaştan sağ kalanlar ile mortalite grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yarattığını ve ölüm riski için kritik bir parametre olduğunu ortaya koymaktadır[94]. Benzer biçimde başka bir çalışmada medyan yaş 60 yıl olarak raporlanmıştır[95]. Çalışmamızdaki yaş profilinin bu çalışmalarla uyumlu olması, örneklemin febril nötropeni literatüründeki genel hasta popülasyonunu temsil

eden tipik bir yaş dağılımına sahip olduğunu desteklemekte; aynı zamanda ileri yaşın mortalite üzerindeki bilinen olumsuz etkisi göz önüne alındığında, örneklemimizin klinik açıdan risk taşıyan bir yaş grubunu yansıttığını ortaya koymaktadır.

Cinsiyet dağılımı açısından örneklemimiz dengeli bir profil sergilemiş olup (%51,8 kadın, %48,2 erkek), bu bulgu literatürdeki çalışmalarla kısmen farklılık göstermektedir. Wondm ve arkadaşlarının Etiyopya kohortunda[19] ve Alvarez-Payares ve arkadaşlarının çalışmasında cinsiyet dağılımı belirgin değişkenlik göstermiştir[96]. Bu değişkenlik, altta yatan kanser türü dağılımı, coğrafi popülasyon özellikleri ve merkez bazlı hasta kabul politikalarının cinsiyet dağılımını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki dengeli cinsiyet dağılımı, örneklemimizin belirli bir cinsiyete özgü seçim yanlılığı taşımadığına ve bulgularımızın her iki cinsiyet için genellenebilir olduğuna işaret etmesi açısından metodolojik bir güç olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda komorbiditeler arasında hipertansiyonun en sık görülen kronik hastalık olması (%24,3), febril nötropeni literatüründeki bulgularla genel olarak uyumludur. Nijerya'da meme kanseri hastalarında gerçekleştirilen bir çalışmada hipertansiyon %21,0 ve diyabetes mellitus %5,3 oranında bildirilmiştir[97]; benzer biçimde başka bir kohortta hipertansiyon %22,6, diyabetes mellitus ise %12,4 olarak raporlanmıştır[98]. Çalışmamızdaki hipertansiyon (%24,3) ve diyabetes mellitus (%9,8) oranlarının bu çalışmalarla benzer aralıkta yer alması, örneklemimizin komorbidite profili açısından literatürdeki tipik onkoloji popülasyonunu yansıttığını desteklemektedir.

AGIHO'nun (Alman Hematoloji ve Tıbbi Onkoloji Derneği Enfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu) 2024 güncel kılavuzunda, komorbiditelerin, yaş ve altta yatan hastalığın evresi febril nötropeni komplikasyonlarının insidansını ve şiddetini önemli ölçüde etkilediği vurgulanmaktadır[99]. Crawford ve arkadaşlarının kemoterapiye bağlı nötropeni risk faktörleri ve klinik sonuçlarını inceleyen kapsamlı derlemesinde, komorbid hastalıkların nötropenin derinliği ve süresinden bağımsız olarak komplikasyon riskini artıran önemli bir klinik değişken olduğu vurgulanmaktadır. Bu bulguyu destekler nitelikte, yazarların aktardığı yatış süresi verilerinde febril nötropeni nedeniyle hastaneye yatırılan olgular, primer tanısı

yalnızca febril nötropeni olan hastalar ile ek komorbiditeleri de bulunan hastalar şeklinde iki gruba ayrıldığında, komorbiditesi olan grubun ortalama hastanede kalış süresinin (16 gün), komorbiditesi olmayan gruba (8 gün) kıyasla belirgin şekilde uzun olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, komorbid durumların yalnızca febril nötropeni gelişme olasılığını değil, aynı zamanda gelişen komplikasyonun klinik seyrini ve şiddetini de olumsuz yönde etkilediğini göstermesi bakımından önemlidir[100]. Yapılan bir çalışmada komorbidite yükünün artmasının hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Komorbiditesi olmayan hastalarda mortalite oranı %2,6 iken, bir önemli komorbiditesi bulunan hastalarda bu oran %10,3'e, birden fazla önemli komorbiditesi olan hastalarda ise %21,4 veya daha yüksek düzeye ulaşmıştır[101]. Bu sonuçlar, komorbidite yükündeki artışın hastane içi mortalite riskini belirgin şekilde artırdığını göstermektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda komorbiditelerin (özellikle hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi kronik metabolik ve kardiyovasküler durumların) görece yüksek oranda saptanması, MASCC ile FRAIL skorlarının bu komorbid yükü taşıyan hastalarda risk sınıflandırmasındaki klinik önemini güçlendirmektedir.

Çalışmamızda hastaların %69,9'unun hematolojik malignite tanısına sahip olması, literatürdeki bilinen epidemiyolojik dağılımla yüksek düzeyde uyum göstermektedir. Pettit ve arkadaşlarının acil servis yönetimini inceleyen çalışmasında, hematolojik malignitesi olan hastaların %80'inden fazlasının febril nötropeni geliştirdiği, buna karşın solid tümör hastalarında bu oranın %10-50 arasında değiştiği bildirilmiştir[102]. Stohs ve arkadaşlarının derlemesinde de malignite tipinin (hematolojik veya solid tümör) febril nötropeni riskini belirleyen temel değişkenlerden biri olduğu vurgulanmaktadır[103]. Yazarlara göre, solid tümörler için sitotoksik kemoterapi alan hastalarla karşılaştırıldığında, hematolojik malignitesi olan hastalar 14 gün veya daha uzun süren nötropeni dönemleri yaşayabilmekte ve bu hastaların %80'inden fazlası ateş geliştirmektedir[103]. Çalışmamızın örnekleminde hematolojik malignite hastalarının baskın olması (%69,9), bu biyolojik ve klinik gerçeklikle örtüşmekte; hematolojik malignite hastalarının derin ve uzamış nötropeni süreleri nedeniyle febril nötropeni gelişimi ve acil servis başvurusu açısından daha yüksek risk taşıdığı görüşünü desteklemektedir.

Başvuru sırasındaki vital bulgular incelendiğinde, sistolik kan basıncı ortanca değerinin 116 mmHg gibi normal sınırlarda seyretmesi ve nabız ortanca değerinin 100 atım/dk ile taşikardi eşiğinde bulunması dikkat çekicidir. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun başvuru anında normotansif olması (sistolik KB ortanca: 116 mmHg), örneklemin MASCC'nin hipotansiyon bileşeni açısından düşük riskli bir profile sahip olduğuna işaret etmekte; ancak eşzamanlı olarak gözlenen taşikardi eğilimi (nabız ortanca: 100 atım/dk), hastaların altta yatan enfeksiyona karşı kompensatuar bir fizyolojik yanıt sergilediğini düşündürmektedir.

Bu bulgu, klinik açıdan önemli bir noktaya işaret etmektedir: hastalar başvuru anında hemodinamik olarak stabil görünseler de (normotansif), taşikardi gibi erken kompensasyon bulguları MASCC skorunun doğrudan ölçmediği bir fizyolojik stres düzeyini yansıtabilmektedir. Hematolojik malignite hastalarında uzaktan izlem sistemlerinin febril nötropeni yönetimindeki etkinliğini araştıran bir çalışmada, yüksek risk taşıyan hastalar evde giyilebilir sensörler aracılığıyla uzaktan izlenmiştir. Bu çalışmada kalp hızı ölçümünün yüksek tutarlılık ve doğrulukla (ICC=0,856) takip edilebildiği ve taşikardiyi (>100 atım/dk) yakalamada hem sensitivite (%88) hem de spesitisenin (%97) oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir[104]. Bu bulgular, nabızın febril nötropenik hastalarda erken uyarı sinyali olarak güvenilir biçimde kullanılabileceğini desteklemekte ve başvuru anında gözlenen taşikardinin (ortanca: 100 atım/dk) klinisyen tarafından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızdaki bulgular, MASCC'nin akut hemodinamik parametreleri (özellikle hipotansiyon) ölçmekle birlikte, taşikardi gibi daha ince kompensatuar bulguları sistematik olarak değerlendirmede; bu nedenle FRAIL gibi altta yatan fizyolojik rezervi yansıtan tamamlayıcı bir değerlendirmenin klinik karar sürecine katkı sağlayabileceğini desteklemektedir.

Laboratuvar bulgularımız incelendiğinde, CRP ortanca değerinin 94,5 mg/L gibi belirgin biçimde yükselmiş bir düzeyde bulunması, hastaların başvuru anında aktif bir enflamatuvar süreç içinde olduğuna işaret etmektedir. Bu bulgu, febril nötropeni literatüründeki CRP'nin prognostik değerine ilişkin çalışmalarla uyumludur; Kanter ve arkadaşlarının yakın tarihli çalışmasında, MASCC skoruna CRP ve laktat ölçümlerinin eklenmesinin hastane yatışı ve 30 günlük mortalite öngörüsündeki prediktif

performansı artırdığı gösterilmiştir[105]. García de Guadiana-Romualdo ve arkadaşlarının prokalsitonin ve lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin febril nötropenik hastalarda ciddi komplikasyonları ve bakteriyemiye öngörmedeki değerini MASCC skoruyla karşılaştırdığı çalışmasında, bu biyobelirteçlerin MASCC'ye anlamlı tamamlayıcı bilgi sağladığı bildirilmiştir[106]. Bu bulgu, MASCC skorunun temel bir metodolojik sınırlılığına işaret etmektedir: MASCC, klinik semptomlar ve vital bulgulara dayanan bir skorelama sistemi olup, laboratuvar parametrelerini doğrudan içermemektedir.

Çalışmamızda kan kültürü pozitifliği %10,9 (n=30) olarak saptanmış olup, bu oran febril nötropeni literatüründeki bakteriyemi insidansı ile yüksek düzeyde uyumludur. Stohs ve Bhatt'ın güncel derlemesinde, hematolojik malignite hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonlarının %10-25 oranında görüldüğü, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonların ise tüm febril nötropeni atakların %20-25'ini oluşturduğu, buna karşın olguların %40-50'sinde herhangi bir enfeksiyon etkeninin tanımlanamadığı bildirilmiştir[103].

Sepsis oranımızın (%4,3) görece düşük bulunması da klinik açıdan önemli bir bulgudur ve literatürle uyumludur. Sepsis ve septik şokun febril nötropeni atakları içindeki genel insidansının görece düşük seyrettiği bilinmektedir; 826 hematolojik malignite hastasında 1.305 febril nötropeni atağını inceleyen geniş çaplı bir Brezilya kohort çalışmasında, atakların ilk gününde şok gelişme oranı %3,2 olarak bildirilmiştir [107]. Bu oran, çalışmamızdaki sepsis oranıyla (%4,3) yakın bir aralıkta yer almaktadır. Bu düşük oran, hastalarımızın büyük çoğunluğunun başvuru anında ciddi sepsis veya septik şok tablosuna henüz ilerlememiş, görece erken bir klinik evrede acil servise ulaştığını düşündürmektedir. Bu durum, MASCC ve FRAIL skorlarının uygulanabilirliği açısından metodolojik bir avantaj sunmaktadır; zira her iki skorelama sistemi de ağır septik şok tablosundaki hastalarda güvenilirliğini büyük ölçüde yitirmekte, bu hastalarda klinik karar süreci skorlamadan bağımsız olarak acil resüsitasyon ve yoğun bakım ihtiyacına göre şekillenmektedir.

Çalışmamızda genel mortalite oranının %15,6 olarak saptanması, febril nötropeni literatüründeki mortalite oranlarıyla dikkat çekici bir uyum sergilemektedir. Özellikle 158 hematolojik malignite hastasını kapsayan ve örneklemimize çok benzer

bir yaş profiline sahip (ortalama yaş: 69,5) bir kohort çalışmasında, ilk ay mortalite oranı %15,8 olarak bildirilmiştir; bu oran çalışmamızdaki %15,6'lık genel mortalite oranıyla neredeyse birebir örtüşmektedir [108]. Communications Medicine'de yayımlanan bir başka çalışmada genel mortalite oranı %17,36 olarak raporlanmış[109], Kuderer ve ark. çalışmasında ise solid tümör hastalarında genel ölüm oranı %9,5 (meme kanserinde %3,6'dan akciğer kanserinde %13,4'e kadar değişen bir aralıkta) olarak bildirilmiştir[101]. Çalışmamızın hematolojik malignite ağırlıklı örneklem yapısı (%69,9) göz önüne alındığında, %15,6'lık mortalite oranımızın bu literatürdeki hematolojik malignite kohortlarına daha yakın seyretmesi beklenen ve tutarlı bir bulgudur; zira hematolojik malignite hastaları, derin ve uzamış nötropeni süreleri nedeniyle solid tümör hastalarına kıyasla genellikle daha yüksek mortalite riski taşımaktadır.

Bu yüksek ancak literatürle tutarlı mortalite oranı, çalışmamızın temel araştırma sorusunu — MASCC ve FRAIL skorlarının bu yüksek riskli popülasyonda klinik sonlanımı ne ölçüde doğru öngörebildiğini — özellikle anlamlı kılmaktadır. Mortalite oranının klinik açıdan göz ardı edilemeyecek düzeyde olması, doğru risk sınıflandırmasının ve özellikle MASCC'nin tek başına yetersiz kaldığı hastaların FRAIL gibi tamamlayıcı bir araçla tespit edilmesinin hem klinik karar süreçleri hem de kaynak planlaması açısından kritik bir öneme sahip olduğunu desteklemektedir.

Acil servisten taburcu edilen 60 hastanın tekrar başvuru oranının %16,7 olarak saptanması, düşük riskli febril nötropenik hastaların taburculuk sonrası güvenliğini değerlendiren literatürle yüksek düzeyde tutarlılık göstermektedir. Annals of Emergency Medicine'de yayımlanan ve düşük riskli hastaların acil servisten güvenli taburcu edilip edilemeyeceğini sistematik olarak değerlendiren bir derlemede, klinik kötüleşme nedeniyle geri dönüş oranının %17 ila %21 arasında değiştiği bildirilmiştir[110]. EORTC Enfeksiyon Hastalıkları Grubu'nun MASCC düşük risk kriterleriyle seçilen hastalarda gerçekleştirdiği çok merkezli randomize çalışmasında ise erken taburculuk sonrası tekrar başvuru/yatış oranı %5 gibi daha düşük bir düzeyde bildirilmiştir[111]; bu farkın, EORTC çalışmasındaki daha sıkı hasta seçim kriterlerinden (protokol bazlı MASCC eşiği ve yapılandırılmış ayaktan izlem) kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızdaki tekrar başvuru oranının

(%16,7) bu iki referans değer arasında, ancak genel acil servis pratiğini yansıtan %17-21 aralığına daha yakın seyretmesi, taburculuk kararı verilen hasta grubunun klinik açıdan makul biçimde seçildiğini desteklemektedir. Tekrar başvuran hastalarda medyan başvuru süresinin 5,0 gün olması da klinik kötüleşmenin büyük ölçüde taburculuğu izleyen ilk hafta içinde ortaya çıktığını göstermekte; bu bulgu, taburculuk sonrası yakın takibin özellikle ilk 5-7 günde yoğunlaştırılması gerektiğine işaret etmektedir.

Hastaneye yatırılan hastaların yatış süresi incelendiğinde, medyan değerin 8,0 gün (IQR: 9,0) olarak saptanması febril nötropeni literatüründeki yatış süresi verileriyle genel olarak uyumludur. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hasta yükünü değerlendiren kapsamlı bir derlemede, yetişkin febril nötropenik hastalarda ortalama yatış süresinin 10 gün olduğu bildirilmiştir[112]; bu değer çalışmamızdaki medyan yatış süresiyle (8,0 gün) yakın bir aralıkta yer almaktadır. Türkiye'den solid tümör hastalarını kapsayan güncel bir kohort çalışmasında ise yatış süresinin 6,5 ila 9,2 gün arasında değiştiği bildirilmiş olup [113], bu aralık çalışmamızdaki medyan değerle (8,0 gün) yüksek düzeyde örtüşmektedir. Buna karşın, ağırlıklı olarak hematolojik malignite hastalarını (%78,8) içeren bir Brezilya kohort çalışmasında medyan yatış süresi 16 gün (IQR: 18 gün) gibi daha uzun bir değer olarak raporlanmıştır[114]. Çalışmamızın hem hematolojik malignite hem solid tümör hastalarını içeren karma yapısı (%69,9 hematolojik), yatış süresi medyanımızın bu iki uç değer arasında, ancak Türkiye'den bildirilen değerlere daha yakın bir konumda yer almasını açıklayabilir. Tüm bu çalışmalarda ortak olarak febril nötropeni sonrası yatış sürelerinin az sayıda hastada (özellikle invaziv fungal enfeksiyon, dirençli bakteriyemi veya uzamış nötropeni gibi komplike seyirlerde) son derece uzayabildiği ortak bir klinik gerçekliği yansıtmaktadır.

Çalışmamızda MASCC skoru medyan skoru 22,5 (Ç1–Ç3: 19,0–24,0) olarak saptanmış, hastaların %70,7'si düşük komplikasyon riski grubunda (MASCC $\geq$ 21) yer almıştır. MASCC ve CISNE skorlarının prognostik doğruluğunu karşılaştıran, 26 çalışmadan 6.617 hastayı kapsayan Zheng ve arkadaşlarının sistematik derleme ve meta-analizinde, yüksek risk (MASCC < 21) için birleştirilmiş duyarlılık %55,6, özgüllük ise %86,0 olarak bildirilmiştir[55]. Bu değerler, MASCC'nin yüksek riskli

hastaları belirlemede orta düzeyde duyarlılığa, buna karşın düşük riskli hastaları tanımlamada güçlü bir özgüllüğe sahip olduğunu göstermektedir. Acil servis ortamında MASCC ve CISNE skorlarının karşılaştırıldığı bir kohort çalışmasında iki düzeyli MASCC skorunun hastaların %73'ünü düşük risk grubunda sınıflandırdığı bildirilmiş olup[115], bu oran çalışmamızda saptanan %70,7 ile uyumludur. Buna karşın, hastaneye yatırılan febril nötropeni hastalarında yürütülen ve düşük risk kriterlerinin karşılanma oranını inceleyen Quebec merkezli bir çalışmada bu oran %57,1 olarak bildirilmiştir[116]. Söz konusu farklılığın, çalışma popülasyonlarının seçim ölçütlerinden (acil servis başvurusu ile hastaneye yatış) kaynaklandığı düşünülmektedir; nitekim çalışmamızın acil servis temelli tasarımı, düşük risk oranımızın aynı ortamda yürütülen çalışmalarla uyumlu olmasını açıklamaktadır.

FRAIL skoruna göre hastalarımızın %41'u kırılğan değil, %39,1'i pre-kırılğan ve %19,9'u kırılğan olarak sınıflandırılmıştır. Bu dağılım, onkoloji hastalarında kırılğanlık prevalansını inceleyen sistematik derlemelerle kısmen örtüşmekte, kısmen de farklılık göstermektedir. Handforth ve arkadaşlarının 20 çalışmayı ve 2.916 hastayı kapsayan sistematik derlemesinde, çalışmalar arasında bildirilen kırılğanlık prevalansının ortancası %42 (aralık: %6–86), pre-kırılğanlık prevalansının ortancası %43 (aralık: %13–79), kırılğan olmayan (sağlam) hasta oranının ortancası ise %32 (aralık: %11–78) olarak hesaplanmıştır[117]. Söz konusu değerler, tek bir hasta havuzundan elde edilmiş oranlar olmayıp her bir kategori için çalışmalar arasında bildirilen prevalanslara ait ortanca değerlerdir. Bildirilen aralıkların genişliği ise çalışmalar arasındaki metodolojik heterojeniteyi yansıtmaktadır. Çalışmamızdaki kırılğanlık oranı (%19,9), bu derlemedeki medyan değer (%42) belirgin biçimde altında kalmaktadır; bu fark, örneklemimizin yaş dağılımının (ortalama: 60,5 yıl) Handforth derlemesindeki çalışmaların çoğunlukla daha ileri yaş gruplarını (genellikle ≥ 70 yaş) hedeflemesinden kaynaklanabileceği gibi, FRAIL ölçeğinin Fried Frailty Phenotype gibi diğer kırılğanlık ölçeklerine kıyasla farklı bir kesim noktası kullanmasından da kaynaklanabilir. Nitekim Weinländer ve arkadaşlarının ileri evre kanser hastalarında FRAIL ölçeğini kullandığı çalışmasında kırılğanlık oranı %13, pre-kırılğanlık oranı %41 olarak bildirilmiştir[118]. Çalışmamızdaki bulguların bu sonuçlarla uyumlu olması, kırılğanlık prevalansındaki farklılıkların değerlendirme aracına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, FRAIL ölçeğinin Fried

Frailty Phenotype gibi bazı diğer kırılgnlık değerlendirme araçlarına kıyasla daha dūřuk kırılgnlık prevalansı saptayabildiği bildirilmektedir.

MASCC skoru ile klinik sonlanım grupları arasındaki iliřki, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuřtur. Dūřuk MASCC skorunun kōtū klinik sonlanımla iliřkili olduęu yōnündeki bu bulgu, MASCC'nin orijinal tasarım amacıyla ve uluslararası literatürdeki tutarlı doęrulama çalıřmalarıyla yüksek düzeyde örtūřmektedir.

Janamejey ve arkadaşlarının 2012-2022 yılları arasındaki febril nōtropeni hastalarını inceleyen retrospektif çalışmasında, yüksek riskli MASCC grubundaki (MASCC<21) hastaların yoğun bakım yatışı (OR=20,3), vazopresōr kullanımı (OR=5,09) ve hastane içi mortalite (OR=4,11) açısından dūřuk riskli gruba kıyasla anlamlı biçimde daha yüksek oranlara sahip olduğu bildirilmiştir[119]. Hematolojik bozukluğu olan febril nōtropeni hastalarını inceleyen bir başka validasyon çalışmasında da hastaların %58,4'ünün dūřuk risk grubunda yer aldığı, dūřuk risk grubunda hiçbir mortalite gözlenmezken yüksek risk grubunda 8 hastanın eksitus olduğu bildirilmiştir[120]. İki merkezli güncel bir çalışmada da MASCC skorunun acil servis ortamında advers olayları öngörmedeki klinik kullanılabilirliği doğrulanmıştır[121]. Bu bulgular, çalışmamızda saptanan güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı MASCC-sonlanım ilişkisinin ($\chi^2=31,000$; $p<0,001$), MASCC'nin orijinal tasarım amacıyla ve uluslararası literatürdeki tutarlı doğrulama çalışmalarıyla örtūřtūęünü desteklemektedir.

FRAIL skoru ile klinik sonlanım grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kırılgnlık düzeyi arttıķa mortalite oranının kademeli biçimde yükselmesi (%3,5 → %20,4 → %30,9), FRAIL skorunun klinik sonlanımla artan kırılgnlık düzeyi ile paralel olarak yükselmektedir; bu bulgu, MASCC skoruna paralel biçimde, FRAIL'in de güçlü bir prognostik ayırıcı olduğunu desteklemektedir.

Bu bulgular, kırılgnlığın onkoloji hastalarında klinik sonlanımla ilişkisini gösteren literatürle yüksek düzeyde tutarlıdır. Handforth ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde, kırılgnlığın 5, 7 ve 10 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite ile anlamlı biçimde ilişkili olduğu (sırasıyla düzeltilmiş HR=1,87; 2,31; 1,74) ve bu ilişkinin yaş,

kanser evresi ve cinsiyet gibi temel karıştırıcı faktörler için düzeltildikten sonra da anlamlılığını koruduğu bildirilmiştir[117]. FRAIL ölçeğine özgü güncel bir çalışmada, Cheung ve arkadaşları yaşlı kanser sağkalımlarında FRAIL ölçeğini Fried fenotipi ile karşılaştırmış ve FRAIL ölçeğinin kırılگانlık düzeyini hızlı ve güvenilir biçimde sınıflandırabildiğini, bu sınıflandırmanın klinik sonuçlarla anlamlı ilişkili olduğunu göstermiştir[122]. Çalışmamızda elde edilen bulgular, FRAIL ölçeğinin yalnızca kronik hastalıkların değerlendirilmesinde değil, febril nötropeni gibi akut klinik durumlarda da klinik sonlanımın öngörülmesinde yararlı bir prognostik araç olabileceğini göstermektedir.

Yatışla sonuçlanan 216 hasta içinde hayatta kalanlar ile ölenler arasında her iki skorun da anlamlı biçimde farklılaşması, MASCC ve FRAIL'in yalnızca başvuru anındaki triaj kararı için değil, yatışa alınan hastaların prognozunu da ayırtmada güçlü araçlar olduğunu ortaya koymaktadır. MASCC skorunun ölüm grubunda belirgin biçimde düşük seyretmesi (ortanca: 19,0'a karşı 22,0), literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur. Nadir ve arkadaşlarının on yıllık kohort çalışmasında, MASCC skorunun yatan febril nötropeni hastalarında mortaliteyi öngörmeye bağımsız risk faktörü olduğu ve MASCC <17 eşliğinin belirgin yüksek sensitivite (%83,6) ve spesifite (%94,1) ile tüm nedenlere bağılı mortaliteyi öngördüğü doğrulanmıştır[94]. Anderson ve arkadaşlarının 2024 yılında sundukları çalışmada da düşük MASCC skorunun gram negatif bakteri sepsisi ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu, risk sınıflandırmasının erken tanıma ve tedavi açısından kritik önem taşıdığı vurgulanmıştır [123]. Nadir ve arkadaşlarının yatan febril nötropeni hastalarını inceleyen on yıllık kohort çalışmasında da MASCC skorunun mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu doğrulanmıştır[94]. Bu bağlamda, çalışmamızda MASCC <21 olan hastaların ölüm grubunda anlamlı biçimde daha yüksek oranda yer alması (%60,5'e karşı %28,3; $p<0,001$), MASCC'nin yatışa alınan hastalarda da hastane içi mortalite için prognostik öngörüsünü koruduğunu ve başvurudan yatışa, yatıştan sonuca kadar uzanan klinik seyrin tamamında anlamlı bilgi sağladığını göstermektedir.

FRAIL skorunun da ölüm grubunda anlamlı biçimde daha yüksek seyretmesi (ortanca: 3,0'a karşı 2,0; $p<0,001$) ve kırılگان grupta (FRAIL ≥ 4) mortalite oranının kırılگان olmayan gruba kıyasla belirgin biçimde yüksek bulunması (%39,5'e karşı

%17,9; $p=0,004$), FRAIL ölçeğinin de yatan hasta grubunda bağımsız bir prognostik değer taşıdığına işaret etmektedir. Bu bulgu, Handforth ve arkadaşlarının kırılabilirlik ile uzun dönem mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren sistematik derleme sonuçlarıyla uyumludur[117] ve FRAIL ölçeğinin prognostik değerinin febril nötropeni nedeniyle hastaneye yatırılan hastalara da genellenebileceğini düşündürmektedir.

MASCC ve FRAIL risk kategorilerinin birlikte değerlendirildiği analizde, mortalite oranı hiçbir risk faktörü bulunmayan grupta %7,5 iken yalnızca MASCC riskli grupta %27,7'ye, her iki risk faktörünü birlikte taşıyan grupta ise %38,2'ye yükselmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular, MASCC ve FRAIL skorlarının birlikte değerlendirilmesinin mortalite riskinin sınıflandırılmasına tek başına kullanımlarına kıyasla daha fazla katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgunun literatürel temeli güçlüdür. Kanter ve arkadaşlarının Türkiye'den yayımlanan güncel çalışmasında, MASCC skorunun tek başına sınırlı sensitiviteye ve laboratuvar parametresi içermediği için prognostik açıdan yetersiz kalabildiğine dikkat çekilmiş; ek parametrelerin modele eklenmesinin mortalite öngörüsünü anlamlı biçimde iyileştirdiği gösterilmiştir[105]. Çalışmamız, bu yaklaşımı laboratuvar parametresi yerine kırılabilirlik değerlendirmesiyle gerçekleştirmekte; FRAIL ölçeğinin MASCC'ye tamamlayıcı bilgi katarak kombine risk katmanlamasını güçlendirdiğini göstermektedir. Nitekim her iki risk faktörünü birlikte taşıyan grupta (%38,2) gözlenen mortalite oranı, yalnızca MASCC riskli gruba (%27,7) kıyasla da belirgin biçimde yüksek seyretmektedir; bu da FRAIL'in MASCC'den bağımsız, ek ve anlamlı bir prognostik katkı sağladığını ortaya koymaktadır.

MASCC ve FRAIL skorlarının yatış süresi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesi (MASCC: $p=0,099$; FRAIL: $p=0,144$), literatürde tartışmalı bir alan olan skor-yatış süresi ilişkisiyle değerlendirildiğinde hem kısmen uyumlu hem de açıklanabilir bir bulgudur. Hematolojik malignite hastalarına odaklanan bir çalışmada, yüksek ve düşük MASCC risk grupları arasında yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış (8,45 güne karşı 8,12 gün; $p=0,894$) ve MASCC'nin bu popülasyonda yatış süresini öngörmede güçlü olmadığı bildirilmiştir[124]. Buna karşın, solid tümör ağırlıklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir; zaman ve antibiyotik uyumuna odaklanan bir çalışmada MASCC yüksek

risk grubunun düşük risk grubuna kıyasla 4 gün daha uzun yatış yaptığı gösterilmiştir [95]. Cekin ve arkadaşlarının Türkiye'den yayımlanan güncel kohort çalışmasında ise yatış süresini belirleyen başlıca değişkenlerin antibiyotik seçimi ve filgrastim kullanım süresi olduğu; MASCC skorunun bağımsız bir belirleyici olarak öne çıkmadığı bildirilmiştir[113].

Bu çalışmalar arasındaki farklılık, örneklem yapısıyla büyük ölçüde açıklanabilmektedir. Çalışmamızdaki hematolojik malignite ağırlıklı örneklem (%69,9), nötropeni süresinin ve yatış süresinin öncelikli olarak kemoterapinin dozu, altta yatan hastalığın evresi ve uygulanan destekleyici tedaviler gibi skora sistemlerinin dışında kalan faktörler tarafından belirlendiği bir popülasyonu temsil etmektedir. Nitekim Rosa ve Goldani'nin 307 febril nötropeni atağını kapsayan çalışmasında, yatış süresini uzatan başlıca faktörlerin hematolojik neoplazm varlığı, yüksek doz kemoterapi uygulaması, uzamış nötropeni süresi ve gram negatif çok ilaca dirençli bakteriyemi olduğu bildirilmiş; MASCC skorunun yatış süresi ile bağımsız ilişkisi gösterilememiştir[114]. Bu bağlamda, MASCC ve FRAIL'in yatış süresini değil, mortalite ve klinik sonlanımı öngörmeye yönelik araçlar olduğu; yatış süresinin klinisyen kararlarından, antibiyotik protokollerinden ve komplikasyon profilinden daha fazla etkilendiği değerlendirilmektedir.

MASCC ve FRAIL skorlarının bireysel analizleri, her iki aracın da mortalite ile bağımsız ve anlamlı ilişkili olduğunu ortaya koymuştur; ancak asıl soru, bu iki skorun birlikte kullanımının mortalite öngörüsüne ek katkı sağlayıp sağlamadığıdır. Bu soruyu yanıtlamak amacıyla, iki skorun ters yönlü ölçüm mantıkları nedeniyle doğrudan toplanamayacağı göz önünde bulundurularak MASCC skoru maksimum değeri (26) üzerinden tersine çevrilmiş ve her iki bileşenin aynı yönde (yüksek = riskli) ifade edildiği bir kombine skor oluşturulmuştur: $Kombine\ Skor = FRAIL + (26 - MASCC)$. MASCC akut klinik durumu, FRAIL ise altta yatan fizyolojik rezervi ölçmekte olup bu iki boyutun tamamlayıcı niteliği, matematiksel birleştirmenin biyolojik olarak da anlamlı bir zemine sahip olduğunu desteklemektedir.

ROC eğrisi analizinde, kombine modelin mortalite öngörüsünde $AUC = 0,757$ (%95 GA: 0,686–0,826) değerine ulaşması, hem MASCC'nin ($AUC = 0,715$) hem de FRAIL'in ($AUC = 0,745$) tek başına sergilediği değerlerin üzerinde yer almaktadır. Bu

bulgu, iki modelin farklı biyolojik boyutları ölçtüğünü ve birlikte kullanıldığında mortalite öngörüsünde birikimsel bir katkı sağladığını desteklemektedir. Nitekim MASCC'ye ek parametre eklemenin mortalite öngörüsünü iyileştirdiğini gösteren çalışmalar son yıllarda artmaktadır; Kanter ve arkadaşları CRP ve laktatı MASCC'ye ekleyerek modifiye modelin orijinal MASCC'ye diyagnostik üstünlük sağladığını göstermiştir[105]. Çalışmamız bu yaklaşımı biyobelirteç yerine kırılgnlık değerlendirmesiyle hayata geçirmekte; pratik ve yatakbaşında uygulanabilir bir araç olan FRAIL ölçeğinin MASCC'ye tamamlayıcı bilgi katarak mortalite öngörüsünü güçlendirdiğini ortaya koymaktadır.

Kombine modelin mortalite öngörüsündeki en belirgin gücü negatif prediktif değerinde kendini göstermektedir (NPV = 0,913). Bu değer, skor < 10 olan hastaların %91,3 olasılıkla yaşamını yitirmeyeceğini; yani düşük kombine skorun mortaliteyi güvenle dışlayabildiğini ortaya koymaktadır. Klinik açıdan değerlendirildiğinde bu bulgu, kombine skor <10 çıkan hastaların düşük yoğunluklu izlem protokollerine yönlendirilmesinde bir güvenlik ağı işlevi görebileceğine işaret etmektedir. Spesitisenin 0,807 ile tüm modeller arasında en yüksek değere ulaşması, kombine modelin gerçekten riskli olmayanları yanlışlıkla 'riskli' olarak işaretleme eğilimini en aza indirdiğini göstermektedir. Tek başına MASCC'nin NPV'si kombine modelle eşit olsa da (0,913), genel doğruluk (%77,2 vs %73,9), F1 skoru (0,442 vs 0,419) ve özellikle MCC (0,324 vs 0,294) açısından kombine model belirgin üstünlüğünü korumaktadır. MCC dengesiz veri setlerinde en güvenilir genel performans ölçütü olarak kabul edilmekte olup kombine modelin her iki skoru da geride bırakması, bu üstünlüğün istatistiksel açıdan sağlam temellere dayandığını desteklemektedir.

Bu çalışmanın literatüre özgün katkısı açısından değerlendirildiğinde, MASCC skoru ile kırılgnlık değerlendirmesini tek bir ölçüt hâlinde birleştiren ve bu kombine ölçütün tanısai başarımını ROC analizi ile sınavan çalışmaların son derece sınırlı olduğu görülmektedir. Kırılgnlığın onkoloji hastalarında klinik sonlanımla güçlü biçimde ilişkili olduğu bilinmekle birlikte[117], FRAIL ölçeğinin febril nötropeni risk sınıflandırmasına entegrasyonu bugüne kadar sistematik olarak araştırılmamıştır. ASCO/IDSA 2018 kılavuzu MASCC'yi temel risk aracı olarak önermekte, kırılgnlık değerlendirmesini ise standart bir bileşen olarak dâhil etmemektedir[125].

Çalışmamızda geliştirilen kombine skor, bu boşluğa doğrudan kanıt sağlamaktadır. Mortalite öngörüsünde kombine skorun eğri altında kalan alanı 0,757 (%95 GA: 0,669–0,845) olarak hesaplanmış; bu değer MASCC (AUC = 0,715; %95 GA: 0,623–0,806) ve FRAIL (AUC = 0,745; %95 GA: 0,656–0,834) ölçütlerinin tek başlarına elde ettiği değerlerin üzerinde bulunmuştur. Kombine skor için belirlenen ≥ 10 eşiği %80,7 özgüllük ve %91,3 negatif kestirim değeri sağlamıştır. Aynı ölçüt güvenli taburculuk öngörüsünde de anlamlı bir ayırt edicilik göstermiş (AUC = 0,717), ≤ 3 eşiğinde %73,0 özgüllük ve %89,7 negatif kestirim değerine ulaşmıştır. Bu bulgular, kırılğanlığın MASCC'ye eklenmesinin mortalite öngörüsüne artımlı katkı sağladığını ve tek başına MASCC ile elde edilemeyen bir ayırt ediciliğe ulaşıldığını göstermektedir.

Bilgilerimiz dâhilinde bu çalışma, MASCC skoru ile FRAIL kırılğanlık ölçeğini aynı örnekleme karşılaştırmalı olarak değerlendiren, bu iki ölçütü tek bir kombine skor hâlinde birleştiren ve söz konusu skorun tanısal başarımını ROC analizi ile sınavan ilk Türkçe tez çalışması niteliğindedir.

Bu çalışmada 'güvenli taburcu', acil servise febril nötropeni tanısıyla başvurup acil servisten doğrudan taburcu edilen ve taburculuktan sonraki 30 gün içinde febril nötropeniyle ilişkili komplikasyon veya şikâyet nedeniyle acil servise tekrar başvurmayan, tedavisi tamamen ayaktan tamamlanan hastalar olarak tanımlanmıştır (n = 50). Bu tanım, literatürdeki ayaktan tedavi başarısı tanımlamalarıyla uyumlu olup güvenli taburculuğun hem klinik hem de izlem boyutunu kapsayan bütüncül bir değerlendirme çerçevesi sunmaktadır. Nitekim Quebec'ten gerçekleştirilen güncel bir kohort çalışmasında, MASCC ≥ 21 eşiğini karşılayan hastaların %94,6'sında ayaktan tedavinin başarılı biçimde tamamlandığı bildirilmiştir[116]; bu oran, güvenli taburcu tanımının klinik geçerliliğini desteklemektedir.

MASCC'nin güvenli taburculuk öngörüsündeki performansı, literatürde büyük bir değişkenlik göstermektedir. Orijinal validasyon kohortunda MASCC ≥ 21 eşiği, PPV=%91, sensitivite=%71 ve spesifite=%68 değerleri bildirmiş olmakla birlikte, sonraki çalışmalarda sensitivitenin %35 ila %95, spesitisenin ise %30 ila %95 arasında değiştiği gösterilmiştir[126]. Chen ve arkadaşlarının 23 çalışmayı inceleyen güncel derlemesinde, MASCC skorunun acil serviste güvenli taburculuk kararı için kullanışlı olmakla birlikte sensitivitesinin yalnızca %32,9 düzeyine inebileceği bildirilmiştir

[127]. Bu bağlamda çalışmamızda saptanan MASCC sensitivitesinin (0,900) oldukça yüksek seyretmesi, örneklemimizin büyük çoğunluğunun MASCC'nin güvenli taburcu kriterlerini karşıladığına işaret etmektedir. Ancak spesitisenin son derece düşük kalması (0,336), MASCC'nin güvenli taburculuk kararında yüksek yanlış pozitiflik ürettiğini; yani gerçekte taburcu edilemeyecek çok sayıda hastayı 'güvenli' olarak işaretlediğini ortaya koymaktadır.

FRAIL skoru da güvenli taburculuk öngörüsünde yüksek sensitivite (0,880) ancak son derece düşük spesifite (0,217) sergilemiştir. Hem MASCC hem de FRAIL'in yüksek sensitivite-düşük spesifite profilinden farklı olarak, kombine modelin bu dengeyi anlamlı biçimde iyileştirdiği görülmektedir: kombine model sensitiviteyi 0,620 düzeyinde tutarken spesifiteyi 0,730'a yükseltmiş, AUC değerini ise her iki skoru da geride bırakacak biçimde 0,717'ye taşımıştır. Genel doğruluk (%71,0 vs %43,8 ve %33,7), PPV (0,337 vs 0,231 ve 0,199) ve MCC (0,286 vs 0,200 ve 0,093) açısından kombine modelin her iki skora kıyasla belirgin üstünlüğü tutarlı biçimde gözlenmiştir. Bu bulgular, kombine modelin güvenli taburculuk kararında MASCC ve FRAIL'in birbirini tamamlayıcı bilgi sunduğunu ve ikisinin birlikte kullanımının daha dengeli bir diyagnostik profil oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Kombine modelin güvenli taburculuk öngörüsündeki en kritik değeri negatif prediktif değerinde yatmaktadır (NPV = 0,897). Bu değer, kombine skor >3 olan hastaların %89,7 olasılıkla gerçekten riskli olduğunu ve bu hastaların taburcu edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Klinik açıdan değerlendirildiğinde, yüksek NPV'ye sahip bir modelin 'riski dışlama' kapasitesi özellikle değerlidir; zira skor >3 olan bir hastayı taburcu etmeme kararı güçlü bir kanıta dayanmış olacaktır. Bununla birlikte, düşük PPV (0,337) kombine skorun tek başına güvenli taburculuk garantisi veremeyeceğini; klinik değerlendirmenin bu kararı her durumda desteklemesi gerektiğini hatırlatmaktadır. Bu ikili yaklaşım — kombine skorun yüksek riski işaretlemesi, klinisyenin ise nihai taburculuk kararını vermesi — güvenli taburculuk protokollerinin tasarımında daha güvenilir bir çerçeve sunabilecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. MASCC ve FRAIL skorlarının her ikisi de mortalite ve klinik sonlanımla bağımsız ve anlamlı ilişkili bulunmuştur.

1.1. Her iki skor, acil servise febril nötropeni tanısıyla başvuran onkolojik hastalarda başvuru anında rutin olarak uygulanmalı ve risk sınıflandırması bu iki aracın birlikte değerlendirilmesiyle gerçekleştirilmelidir.

2. Kombine model (FRAIL + (26 – MASCC)), mortalite öngörüsünde AUC=0,757 ve güvenli taburculuk öngörüsünde AUC=0,717 değerleriyle her iki skoru da geride bırakmıştır. Mortalite öngörüsünde negatif prediktif değer 0,913, güvenli taburculuk öngörüsünde spesifite 0,730 olarak saptanmış; her iki bağlamda da MCC açısından kombine model üstünlüğünü korumuştur.

2.1. Kombine model, mortalite ve güvenli taburculuk kararlarında klinik değerlendirmeyi destekleyen tamamlayıcı bir araç olarak kullanılabilir. Kombine skor ≥ 10 olan hastalarda yüksek mortalite riski göz önünde bulundurularak yakın izlem ve yatış kararı tercih edilmelidir.

3. MASCC ≥ 21 olmasına karşın ölen 17 hastanın %70,6'sı FRAIL'in mortaliteye özgü eşiği (≥ 3) ile tespit edilebilmektedir. Bu bulgu, kırılganlık değerlendirmesinin MASCC'nin kaçırdığı yüksek riskli hastaları tanımlamada kritik bir tamamlayıcı işlev üstlendiğini ortaya koymaktadır.

3.1. MASCC ≥ 21 olan hastalarda FRAIL ölçeği rutin olarak uygulanmalı; FRAIL ≥ 3 saptanan hastalar taburculuk kararından önce ek risk faktörleri açısından yeniden değerlendirilmelidir.

3.2. Kombine skor > 3 olan hastalar güvenli taburcu adayı olarak değerlendirilmemeli; bu hastaların klinik takibi yakınlaştırılarak taburculuk kararı gerektiğinde gözden geçirilmelidir.

4. MASCC ve FRAIL skorları yatış süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemiştir (MASCC: $p=0,099$; FRAIL: $p=0,144$). Bu bulgu, her iki aracın yatış

süresini değil, mortalite ve klinik sonlanımı öngörmeye yönelik araçlar olduğunu desteklemektedir.

5. Çalışmada önerilen pratik klinik algoritma: MASCC skoru ≥ 21 olan hastalarda FRAIL ölçeği rutin olarak uygulanmalı; kombine skor >3 olan hastalar güvenli taburcu adayı olarak değerlendirilmemeli; kombine skor ≥ 10 olan hastaların yüksek mortalite riski taşıdığı kabul edilerek yakın izlem altında yatırılması önerilmektedir.

5.1. Bu algoritmanın kurumsal febril nötropeni yönetim protokollerine dahil edilmesi ve klinisyen eğitimlerinde yer alması önerilmektedir.

6. Bilgilerimiz dahilinde bu çalışma, MASCC skoru ile FRAIL kırılabilirlik ölçeğini aynı örnekleme karşılaştırmalı olarak değerlendiren ve kombine diyagnostik performansını ROC analizi ile sınavan ilk Türkçe tez çalışması niteliğindedir.

6.1. Kombine modelin geçerliliğinin farklı merkezlerde ve daha geniş örneklemelerde test edilmesi amacıyla çok merkezli prospektif çalışmalar planlanmalıdır.

6.2. Ulusal ve uluslararası febril nötropeni kılavuzlarının güncellemelerinde kırılabilirlik değerlendirmesinin risk sınıflandırmasına standart bileşen olarak entegrasyonu değerlendirilmelidir.

6.3. Gelecek çalışmalarda FRAIL ölçeğinin yanı sıra Fried fenotipi veya Clinical Frailty Scale gibi alternatif kırılabilirlik araçlarının MASCC ile kombinasyonu da araştırılabilir.

7. KISITLILIKLAR

1. Çalışmanın tek merkezli tasarımı, bulguların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır. Farklı hasta profillerine, kemoterapi protokollerine ve klinik karar süreçlerine sahip merkezlerde benzer sonuçların elde edilip edilemeyeceği prospektif ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanmalıdır.

2. Çalışmanın gerçekleştirildiği kurumda MASCC skoru zorunlu ve standart bir protokol olarak uygulanmamaktadır. Kurumun enfeksiyon kontrol komitesi kendi tedavi kararlarını almakta olup MASCC tabanlı risk sınıflandırması acil servis pratiğinde bağlayıcı bir uygulama olarak benimsenmemiştir. Bu durum, taburculuk ve yatış kararlarının kısmen klinisyen takdirine bırakılmış olabileceğini düşündürmekte; MASCC skoru ile klinik karar arasındaki uyumun değişkenlik gösterebileceğine işaret etmektedir.

3. FRAIL ölçeği öz-bildirime dayalı bir araç olmakla birlikte prospektif olarak başvuru anında uygulanmıştır. Bununla birlikte, akut hastalık sürecinde bazı hastaların yorgunluk ve kilo kaybı gibi öznel bileşenleri gerçek kırılabilirlik düzeylerinden bağımsız biçimde abartabildiği veya hafife alabildiği bilinmekte; bu durum FRAIL skorunun gerçek kırılabilirlik düzeyini tam olarak yansıtmayabileceği riskini taşımaktadır.

4. Diyagnostik performans analizlerinde kullanılan örneklemin dengesiz yapısı (güvenli taburcu n=50, diğerleri n=226) bazı metriklerin (genel doğruluk, F1 skoru, PPV) yorumlanmasını güçleştirmektedir. Kombine modelin AUC değerlerine ait %95 güven aralıklarının tekil modellerle kısmen örtüşmesi modelin açıklayıcılığının her sonlanım için tam anlamıyla güçlü olmadığını ortaya koymaktadır.

5. Çalışmamız tek bir tersiyer merkeze ait verilere dayanmaktadır. Hematolojik malignite ağırlıklı örneklem yapısı (%69,9) bulguların solid tümör ağırlıklı popülasyonlara genellenmesini kısıtlamakta; kombine modelin farklı hasta profillerindeki geçerliliğinin dış validasyon çalışmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

8. KAYNAKÇA

1. Owolabi, D.K., et al., *A comparison of ED and direct admission care of cancer patients with febrile neutropenia*. Am J Emerg Med, 2015. **33**(7): p. 966-9.
2. Rivera-Salgado, D., K. Valverde-Munoz, and M.L. Avila-Aguero, *[Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room]*. Rev Chilena Infectol, 2018. **35**(1): p. 62-71.
3. Klastersky, J., et al., *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients*. J Clin Oncol, 2000. **18**(16): p. 3038-51.
4. Jean, T., et al., *Real-World Data to Assess the Proportion of Patients Admitted for Febrile Neutropenia That Could Be Considered at Low Risk: The Experience of the Centre Hospitalier Universitaire de Quebec*. Curr Oncol, 2025. **32**(3).
5. Hoogendijk, E.O., et al., *Frailty: implications for clinical practice and public health*. Lancet, 2019. **394**(10206): p. 1365-1375.
6. Dent, E., et al., *Frailty measurement in research and clinical practice: An updated review*. Eur J Intern Med, 2025: p. 106595.
7. Doyle-Lindrud, S., *Management of Neutropenic Fever in Persons with Cancer*. Nurs Clin North Am, 2025. **60**(3): p. 479-489.
8. Taplitz, R.A., et al., *Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update*. J Clin Oncol, 2018. **36**(30): p. 3043-3054.
9. Min, K.I. and S. Byeon, *Diagnosis and management of neutropenia*. Blood Res, 2025. **60**(1): p. 30.
10. van der Velden, W.J., et al., *Febrile mucositis in haematopoietic SCT recipients*. Bone Marrow Transplant, 2009. **43**(1): p. 55-60.
11. Frater, J.L., *How I investigate neutropenia*. Int J Lab Hematol, 2020. **42 Suppl 1**: p. 121-132.
12. Crawford, J., D.C. Dale, and G.H. Lyman, *Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management*. Cancer, 2004. **100**(2): p. 228-37.
13. Bertuch, A. and D. Strother, *Fever in children with chemotherapy-induced neutropenia*. Revised In: UpToDate [Internet], 2009.
14. White, L. and M. Ybarra, *Neutropenic Fever*. Hematol Oncol Clin North Am, 2017. **31**(6): p. 981-993.

15. Freifeld, A.G., et al., *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(4): p. e56-93.
16. Ward, A.C., *Secondary Neutropenias*. Biomedicines, 2025. **13**(2).
17. Lalami, Y. and J. Klastersky, *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**: p. 163-179.
18. Lyman, G.H., E. Abella, and R. Pettengell, *Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review*. Crit Rev Oncol Hematol, 2014. **90**(3): p. 190-9.
19. Wondm, S.A., et al., *Clinical Outcome of Febrile Neutropenia and Associated Factors Among Adult Patients with Cancer Treated at Ethiopian Oncology Centers: A Retrospective Observational Study*. Oncol Ther, 2025. **13**(3): p. 711-734.
20. Alvarez-Payares, J.C., et al., *Factors Associated With Complications in Patients With Hematological Malignancies and Febrile Neutropenia: A Cohort Study*. Cureus, 2025. **17**(4): p. e81750.
21. Ghosh, S., et al., *Analysis of blood stream infections, antibiograms and clinical outcomes in haematological patients with febrile neutropenia: data from a tertiary care haematology institute in India*. Ann Hematol, 2021. **100**(2): p. 395-403.
22. El Assaad, N., et al., *Febrile neutropenia in the Middle East and North Africa Region: trends, management, and outcomes (2000-2024)-A systematic review*. IJID Reg, 2025. **16**: p. 100682.
23. Carmona-Bayonas, 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): p. 75-86.
24. Nematollahi, S., et al., *Investigating neutropenic enterocolitis: a systematic review of case reports and clinical insights*. BMC Gastroenterol, 2025. **25**(1): p. 17.
25. Prescott, H.C., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026*. Intensive care medicine, 2026: p. 1-74.
26. Guillotin, F., et al., *Neutropenic sepsis and septic shock in ICU patients: A single-center experience over the last decade*. PLoS One, 2025. **20**(10): p. e0334511.

27. Shirodkar, S., et al., *The impact of neutropenia severity in the setting of recent chemotherapy on mortality in sepsis*. International Journal of Clinical Oncology, 2026. **31**(2): p. 347-354.
28. Gudiol, C., *Challenges in the Management of Infectious Complications in Neutropenic Cancer Patients*. 2024, MDPI. p. 2315.
29. Arendrup, M.C. and T.F. Patterson, *Multidrug-resistant Candida: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment*. The Journal of infectious diseases, 2017. **216**(suppl_3): p. S445-S451.
30. Shariati, A., et al., *An overview of the management of the most important invasive fungal infections in patients with blood malignancies*. Infection and drug resistance, 2020: p. 2329-2354.
31. Denning, D.W., *Global incidence and mortality of severe fungal disease*. The Lancet Infectious Diseases, 2024. **24**(7): p. e428-e438.
32. Rapoport, B.L., et al., *Treatment of infections in cancer patients: an update from the neutropenia, infection and myelosuppression study group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)*. Expert review of clinical pharmacology, 2021. **14**(3): p. 295-313.
33. Wingard, J. and S. Bond, *Prophylaxis of invasive fungal infections in adults with hematologic malignancies*. UpToDate.[consultado 2018 apr 29]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adults-with-hematologic-malignancies>, 2016.
34. Klastersky, J., et al., *Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol, 2016. **27**(suppl 5): p. v111-v118.
35. Pettit, N., D. Boadu, and J.J. Bischof, *Emergency department management of chemotherapy related febrile neutropenia: An opportunity to improve care*. Am J Emerg Med, 2021. **50**: p. 5-9.
36. Flowers, C.R., et al., *Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline*. J Clin Oncol, 2013. **31**(6): p. 794-810.
37. de Naurois, J., et al., *Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v252-6.
38. Aagaard, T., et al., *Development and Validation of a Risk Score for Febrile Neutropenia After Chemotherapy in Patients With Cancer: The FENCE Score*. JNCI Cancer Spectr, 2018. **2**(4): p. pky053.
39. Lyman, G.H., C.H. Lyman, and O. Agboola, *Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia*. Oncologist, 2005. **10**(6): p. 427-37.

40. Lyman, G.H., *Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: a review of the evidence*. J Natl Compr Canc Netw, 2005. **3**(4): p. 557-71.
41. Balducci, L., *The geriatric cancer patient: equal benefit from equal treatment*. Cancer Control, 2001. **8**(2 Suppl): p. 1-25; quiz 27-8.
42. Morrison, V.A., et al., *The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis*. Clin Lymphoma, 2001. **2**(1): p. 47-56.
43. Dees, E.C., et al., *A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer*. Cancer Invest, 2000. **18**(6): p. 521-9.
44. Cohen, H.J., et al., *Frailty as determined by a comprehensive geriatric assessment-derived deficit-accumulation index in older patients with cancer who receive chemotherapy*. Cancer, 2016. **122**(24): p. 3865-3872.
45. Scheepers, E.R.M., et al., *Geriatric assessment in older patients with a hematologic malignancy: a systematic review*. Haematologica, 2020. **105**(6): p. 1484-1493.
46. Lyman, G.H., N.M. Kuderer, and L. Balducci, *Cost-benefit analysis of granulocyte colony-stimulating factor in the management of elderly cancer patients*. Curr Opin Hematol, 2002. **9**(3): p. 207-14.
47. Lyman, G.H. and M.S. Poniewierski, *A Patient Risk Model of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia: Lessons Learned From the ANC Study Group*. J Natl Compr Canc Netw, 2017. **15**(12): p. 1543-1550.
48. Gomez, H., et al., *Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multivariate analysis*. J Clin Oncol, 1998. **16**(6): p. 2065-9.
49. Talcott, J.A., et al., *Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule*. J Clin Oncol, 1992. **10**(2): p. 316-22.
50. Talcott, J.A., et al., *The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation*. Arch Intern Med, 1988. **148**(12): p. 2561-8.
51. Talcott, J.A., et al., *Safety of early discharge for low-risk patients with febrile neutropenia: a multicenter randomized controlled trial*. Journal of clinical oncology, 2011. **29**(30): p. 3977-3983.

52. Pherwani, N., et al., *Outpatient management of febrile neutropenia associated with cancer chemotherapy: risk stratification and treatment review*. American Journal of Health-System Pharmacy, 2015. **72**(8): p. 619-631.
53. Carmona-Bayonas, A., et al., *Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study*. J Clin Oncol, 2015. **33**(5): p. 465-71.
54. Oken, M.M., et al., *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 1982. **5**(6): p. 649-55.
55. Zheng, B., et al., *Accuracy of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis*. Critical reviews in oncology/hematology, 2020. **149**: p. 102922.
56. Wijeratne, D., K. Wright, and B. Gyawali, *Risk-stratifying treatment strategies for febrile neutropenia-tools, tools everywhere, and not a single one that works?* JCO Oncol Pract 2021; **17**: 651-4. PUBMED.
57. Klastersky, J. and M. Paesmans, *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients*. Support Care Cancer, 2013. **21**(5): p. 1487-95.
58. Taplitz, R.A., 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): p. 1443-1453.
59. Cooksley, T., et al., *Emerging challenges in the evaluation of fever in cancer patients at risk of febrile neutropenia in the era of COVID-19: a MASCC position paper*. Support Care Cancer, 2021. **29**(2): p. 1129-1138.
60. Carmona-Bayonas, A., et al., *Performance of the clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE) in different types of infections and tumors*. Clin Transl Oncol, 2017. **19**(3): p. 386-395.
61. Carmona-Bayonas, A., et al., *Bacteremia in adult cancer patients with apparently stable febrile neutropenia: data from a cohort of 692 consecutive episodes from a single institution*. J Community Support Oncol, 2014. **12**(9): p. 312-20.
62. Viscoli, C. and E.I.A.T. Group, *Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG)*. Eur J Cancer, 2002. **38 Suppl 4**: p. S82-7.

63. Kern, W.V., et al., *Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy--EORTC infectious diseases group trial XV*. J Clin Oncol, 2013. **31**(9): p. 1149-56.
64. Rolston, K.V., et al., *Oral moxifloxacin for outpatient treatment of low-risk, febrile neutropenic patients*. Support Care Cancer, 2010. **18**(1): p. 89-94.
65. Gafter-Gvili, A., et al., *Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients*. Ann Intern Med, 2005. **142**(12 Pt 1): p. 979-95.
66. Tocchi, C., et al., *Development of a frailty measure for older adults: the frailty index for elders*. J Nurs Meas, 2014. **22**(2): p. 223-40.
67. Walston, J., et al., *Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults*. J Am Geriatr Soc, 2006. **54**(6): p. 991-1001.
68. Haagsma, J.A., et al., *Falls in older aged adults in 22 European countries: incidence, mortality and burden of disease from 1990 to 2017*. Inj Prev, 2020. **26**(Supp 1): p. i67-i74.
69. Sahin, E. and R.A. Depinho, *Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing*. Nature, 2010. **464**(7288): p. 520-8.
70. Miller, R.A., *The aging immune system: primer and prospectus*. Science, 1996. **273**(5271): p. 70-4.
71. Grabovac, I., et al., *Frailty Status Predicts All-Cause and Cause-Specific Mortality in Community Dwelling Older Adults*. J Am Med Dir Assoc, 2019. **20**(10): p. 1230-1235 e2.
72. de Vries, N.M., et al., *Outcome instruments to measure frailty: a systematic review*. Ageing Res Rev, 2011. **10**(1): p. 104-14.
73. Fried, L.P., et al., *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001. **56**(3): p. M146-56.
74. Kaskirbayeva, D., et al., *Progression of frailty as measured by a cumulative deficit index: A systematic review*. Ageing Res Rev, 2023. **84**: p. 101789.
75. Gobbens, R.J., et al., *The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties*. J Am Med Dir Assoc, 2010. **11**(5): p. 344-55.
76. Falk Erhag, H., et al., *The Association Between the Clinical Frailty Scale and Adverse Health Outcomes in Older Adults in Acute Clinical Settings - A Systematic Review of the Literature*. Clin Interv Aging, 2023. **18**: p. 249-261.

77. He, Y., et al., *Assessment of predictive validity and feasibility of Edmonton Frail Scale in identifying postoperative complications among elderly patients: a prospective observational study*. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 14682.
78. Street, A., et al., *The use of linked routine data to optimise calculation of the Hospital Frailty Risk Score on the basis of previous hospital admissions: a retrospective observational cohort study*. Lancet Healthy Longev, 2021. **2**(3): p. e154-e162.
79. Hymabaccus, B.A.B., Dogrul, T.R., Balci, C., *An effective and practical tool to assess physical frailty in older adults: Turkish validation of the FRAIL Scale*. Marmara Medical Journal, 2023.
80. Cesari, M., et al., *A self-reported screening tool for detecting community-dwelling older persons with frailty syndrome in the absence of mobility disability: the FiND questionnaire*. PLoS One, 2014. **9**(7): p. e101745.
81. Ferrat, E., et al., *Performance of Four Frailty Classifications in Older Patients With Cancer: Prospective Elderly Cancer Patients Cohort Study*. J Clin Oncol, 2017. **35**(7): p. 766-777.
82. Morley, J.E., T.K. Malmstrom, and D.K. Miller, *A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans*. J Nutr Health Aging, 2012. **16**(7): p. 601-8.
83. Rosas-Carrasco, O., et al., *Cross-Cultural Adaptation and Validation of the FRAIL Scale to Assess Frailty in Mexican Adults*. J Am Med Dir Assoc, 2016. **17**(12): p. 1094-1098.
84. Dong, L., et al., *Cross-Cultural Adaptation and Validation of the FRAIL Scale in Chinese Community-Dwelling Older Adults*. J Am Med Dir Assoc, 2018. **19**(1): p. 12-17.
85. Ng, Y.X., et al., *The measurement properties and feasibility of FRAIL scale in older adults: A systematic review and meta-analysis*. Ageing Res Rev, 2024. **95**: p. 102243.
86. Kojima, G., *Frailty Defined by FRAIL Scale as a Predictor of Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Am Med Dir Assoc, 2018. **19**(6): p. 480-483.
87. Sukkriang, N. and C. Punsawad, *Comparison of geriatric assessment tools for frailty among community elderly*. Heliyon, 2020. **6**(9): p. e04797.
88. Lu, Y.T., et al., *The prevalence and trajectory of frailty in older surgical patients: A longitudinal multicentre cohort study*. Anaesth Crit Care Pain Med, 2025. **44**(5): p. 101582.

89. Lyu, H., et al., *Prevalence and determinants of frailty in older adult patients with chronic coronary syndrome: a cross-sectional study*. BMC Geriatr, 2021. **21**(1): p. 519.
90. Weinlander, P., et al., *The Prognostic Role of Frailty and Its Recognition With Simple FRAIL and Fried Frailty Questionnaires in Advanced Cancer Patients*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2025. **16**(5): p. e70076.
91. Li, X., *Viewpoint on "The Frail Scale - A Risk Stratification in Older Patients with Acute Coronary Syndrome" [Letter]*. J Multidiscip Healthc, 2023. **16**: p. 1937-1938.
92. Sison, S.D.M., et al., *A crosswalk of commonly used frailty scales*. J Am Geriatr Soc, 2023. **71**(10): p. 3189-3198.
93. Lyman, G.H., E. Abella, and R. Pettengell, *Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review*. Critical reviews in oncology/hematology, 2014. **90**(3): p. 190-199.
94. Nadir, Y., et al., *Determining the cut-off value of the MASCC Score to predict mortality in hospitalized febrile neutropenic patients: A decade-long single-center retrospective cohort study*. Oncology, 2026. **104**(2): p. 167-175.
95. Perron, T., M. Emara, and S. Ahmed, *Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia*. BMC health services research, 2014. **14**(1): p. 162.
96. Alvarez-Payares, J.C., et al., *Factors associated with complications in patients with hematological malignancies and febrile neutropenia: A cohort study*. Cureus, 2025. **17**(4).
97. Salako, O., et al., *Chemotherapy induced neutropenia and febrile neutropenia among breast cancer patients in a tertiary hospital in Nigeria*. ecanermedicalscience, 2021. **15**: p. 1188.
98. Hutajulu, S.H., et al., *The occurrence and risk factors of chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer not receiving primary G-CSF prophylaxis*. ecanermedicalscience, 2023. **17**: p. 1618.
99. Sandherr, M., et al., *2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients with solid tumours and hematological malignancies*. The Lancet Regional Health–Europe, 2025. **51**.
100. Crawford, J., D.C. Dale, and G.H. Lyman, *Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management*. Cancer, 2004. **100**(2): p. 228-237.
101. Kuderer, N.M., et al., *Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients*. Cancer, 2006. **106**(10): p. 2258-2266.

102. Pettit, N., D. Boadu, and J.J. Bischof, *Emergency department management of chemotherapy related febrile neutropenia: an opportunity to improve care*. The American Journal of Emergency Medicine, 2021. **50**: p. 5-9.
103. Stohs, E.J., A. Abbas, and A. Freifeld, *Approach to febrile neutropenia in patients undergoing treatments for hematologic malignancies*. Transplant Infectious Disease, 2024. **26**(2): p. e14236.
104. Kroloff, M., et al., *Remote monitoring of patients with hematologic malignancies at high risk of febrile neutropenia: exploratory study*. JMIR Formative Research, 2022. **6**(1): p. e33265.
105. Kanter, E., et al., *Improving Prognostic Accuracy of MASCC Score with Lactate and CRP Measurements in Febrile Neutropenic Patients*. Diagnostics, 2025. **15**(15): p. 1922.
106. Garcia de Guadiana-Romualdo, L., et al., *Prognostic value of procalcitonin and lipopolysaccharide binding protein in cancer patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia presenting to an emergency department*. Biochemia Medica, 2019. **29**(1): p. 57-67.
107. Gudiol, C., et al., *Understanding and managing sepsis in patients with cancer in the era of antimicrobial resistance*. Frontiers in medicine, 2021. **8**: p. 636547.
108. Shmueli, H., L. Monely, and L. Shvidel, *All-cause mortality and its predictors in haemato-oncology patients with febrile neutropenia*. Journal of Clinical Medicine, 2023. **12**(17): p. 5635.
109. Tahir, A., et al., *In-hospital mortality prognostication for cancer patients with febrile neutropenia*. Communications Medicine, 2025. **5**(1): p. 460.
110. Mamtani, M. and L.W. Conlon, *Can we safely discharge low-risk patients with febrile neutropenia from the emergency department?* Annals of Emergency Medicine, 2014. **63**(1): p. 48-51.
111. Kern, W.V., et al., *Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy—EORTC infectious diseases group trial XV*. Journal of clinical oncology, 2013. **31**(9): p. 1149-1156.
112. Boccia, R., et al., *Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in the US: a beast of burden that needs to be tamed?* The oncologist, 2022. **27**(8): p. 625-636.
113. Cekin, R., D. Senocak, and S. Cihan, *Factors influencing hospital length of stay in febrile neutropenia: A retrospective cohort study of Turkish patients with solid tumors*. Medicine, 2025. **104**(27): p. e43105.

114. Rosa, R.G. and L.Z. Goldani, *Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile neutropenia*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e108969.
115. Coyne, C.J., et al., *Application of the MASCC and CISNE risk-stratification scores to identify low-risk febrile neutropenic patients in the emergency department*. Annals of emergency medicine, 2017. **69**(6): p. 755-764.
116. Jean, T., et al., *Real-World Data to Assess the Proportion of Patients Admitted for Febrile Neutropenia That Could Be Considered at Low Risk: The Experience of the Centre Hospitalier Universitaire de Québec*. Current Oncology, 2025. **32**(3): p. 133.
117. Handforth, C., et al., *The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review*. Annals of oncology, 2015. **26**(6): p. 1091-1101.
118. Weinländer, P., et al., *The Prognostic Role of Frailty and Its Recognition With Simple FRAIL and Fried Frailty Questionnaires in Advanced Cancer Patients*. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2025. **16**(5): p. e70076.
119. Arun Kumar, S., et al., *Unmasking the MASCC score: A retrospective study*. 2023, American Society of Clinical Oncology.
120. Taj, M., et al., *Validation of MASCC score for risk stratification in patients of hematological disorders with febrile neutropenia*. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, 2017. **33**(3): p. 355-360.
121. Alpar, S. and S. Yilmaz, *Multinational association for supportive care in cancer (MASCC) versus clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE): evaluation of predictive performance and clinical utility in patients with febrile neutropenia*. European Journal of Medical Research, 2025. **30**(1): p. 692.
122. Cheung, D.S.T., et al. *Screening for frailty using the FRAIL scale in older cancer survivors: a cross-sectional comparison with the Fried phenotype*. in *Seminars in Oncology Nursing*. 2024. Elsevier.
123. Anderson, Z., et al., *The predictive value of the MASCC score in patients with febrile neutropenia*. 2024, American Society of Clinical Oncology.
124. O'Neal, R., et al., *Applications for the MASCC risk index for febrile neutropenia in patients with hematologic malignancy*. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2019. **25**(3): p. S131-S132.
125. Crawford, J., D. Dale, and G. Lyman, *Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. Cancer.(2004) 100 (2): 228–37. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2004. 100(9): p. 1993-1994.*

126. Gyawali, B., *Risk-stratifying treatment strategies for febrile neutropenia—tools, tools everywhere, and not a single one that works?* JCO Oncology Practice, 2021. **17**(11): p. 651-654.
127. Chen, A.Y., et al., *Can risk stratification tools Be utilized to safely discharge low-risk febrile neutropenic patients from the emergency department?* The Journal of Emergency Medicine, 2023. **64**(1): p. 111-118.