

## ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

# Febril Nötropenide Mortalite Prediksiyonu: MASCC, CISNE ve Biyobelirteç-Güçlendirilmiş Modellerin Çok Merkezli Karşılaştırmalı Değerlendirmesi

Çalışma Kısa Adı: MASCERA (MASCC-CISNE Extended Risk Assessment)

|                     |                                                                                                       |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Protokol Versiyonu  | v1.0 – 19.07.2026                                                                                     |
| Çalışma Tipi        | Retrospektif, gözlemsel, üç merkezli kohort çalışması                                                 |
| Sorumlu Araştırmacı | Uzm. Dr. Yakup Demir – Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Diyarbakır Memorial Hastanesi |

## 1. Giriş ve Gerekçe

Febril nötropeni (FN), hematolojik malignitesi olan ve/veya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulanan hastalarda sık görülen, potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir onkolojik acildir. Bakteriyemi eşlik eden olgularda mortalite oranları %18'e, gram-negatif dirençli patojenlerle ilişkili ataklarda ise %35-80 aralığına kadar yükselebilmektedir.

Son yıllarda çok merkezli ve tek merkezli retrospektif kohortlar, FN atakları sırasında gram-negatif etkenlerin baskın olduğunu (yaklaşık %55-57), karbapenem direncinin giderek arttığını ve bu durumun ampirik tedavi seçimini zorlaştırdığını göstermektedir. Bir Hindistan kaynaklı çalışmada, 2019-2020 ile 2023-2024 kohortları karşılaştırıldığında karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae oranının belirgin şekilde farklılaştığı bildirilmiştir; bu da direnç paternlerinin zaman içinde ve merkezler arasında izlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı'nın (ECIL-10) güncel önerileri, ampirik ve hedefe yönelik tedavinin yerel direnç verileriyle şekillendirilmiş, kişiselleştirilmiş bir yaklaşımla yürütülmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Buna paralel olarak, erken antibiyotik de-eskalasyonunun güvenli ve etkili olduğunu gösteren sistematik derleme ve meta-analizler yayınlanmış, ancak bu bulguların büyük kısmı retrospektif verilere dayanmaktadır ve bölgesel/ülke bazlı farklılıklar net değildir.

Risk sınıflandırmasında kullanılan MASCC ve CISNE skorlarının karşılaştırıldığı 2025 tarihli iki merkezli bir Türkiye çalışması, CISNE'nin düşük riskli hastaları belirlemede MASCC'ye kıyasla daha yüksek duyarlılık gösterdiğini, ancak her iki skorun da acil serviste tek başına yeterli olmadığını bildirmiştir. Ayrıca MASCC skoruna laktat ve CRP eklenmesinin prognostik doğruluğu artırabileceği gösterilmiştir.

## 2. Amaç ve Hipotezler

### 2.1. Birincil Amaç

Hematolojik malignite, solid organ tümörü veya HKHN nedeniyle izlenen hastalarda gelişen febril nötropeni ataklarının klinik seyrini, mikrobiyolojik etken dağılımını ve antimikrobiyal direnç profilini tanımlamak.

### 2.2. İkincil Amaçlar

- 30 günlük mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörlerini belirlemek
- MASCC ve CISNE risk skorlarının bu popülasyondaki prognostik performansını karşılaştırmak
- Ampirik antibiyoterapi uygunluğu ile klinik sonuçları (YBÜ yatışı, tedavi değişikliği, mortalite) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek
- Üç merkez arasında etken dağılımı, direnç oranları ve klinik sonuçları açısından farklılık olup olmadığını incelemek
- İnvaziv fungal enfeksiyon şüphesi olan olgularda galaktomannan/beta-D-glukan kullanım oranını ve tanısal katkısını değerlendirmek

### 3. Çalışma Tasarımı

Retrospektif, gözlemsel kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) kayıtları üzerinden veri taraması yapılacaktır. Çalışma STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) rehberine uygun olarak raporlanacaktır.

### 4. Popülasyon

#### 4.1. Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş ve üzeri olmak
2. Hematolojik malignite tanısı (AML, ALL, KML, KLL, Hodgkin/Hodgkin-dışı lenfoma, multipl miyelom, MDS) VEYA solid organ tümörü tanısı (meme, akciğer, kolorektal, jinekolojik, ürolojik ve diğer solid tümörler) VEYA HKHN (otolog/allojenik) öyküsü bulunmak
3. İzlem sırasında febril nötropeni atağı geçirmiş olmak: Mutlak nötrofil sayısı (ANC)  $<500/\text{mm}^3$  (veya 48 saat içinde  $<500/\text{mm}^3$ 'e düşmesi beklenen  $<1000/\text{mm}^3$ ) ile birlikte tek ölçümde  $\geq 38.3^\circ\text{C}$  veya  $\geq 38.0^\circ\text{C}$ 'nin  $\geq 1$  saat sürmesi
4. Ocak 2021 – Haziran 2026 tarihleri arasında başvurmuş olmak

#### 4.2. Dışlanma Kriterleri

- Dosya/veri eksikliği nedeniyle temel değişkenlerin elde edilememesi
- Non-hematolojik nedenlere bağlı nötropeni (örn. izole ilaç toksisitesi, konjenital nötropeni)
- Nötropeni olmaksızın gelişen ateş atakları
- 18 yaş altı hastalar

### 5. Değişkenler ve Veri Toplama

Veriler, kimlik bilgileri anonimleştirilmiş şekilde, önceden tanımlanmış standart bir veri toplama formu (elektronik CRF) aracılığıyla toplanacaktır.

| Kategori         | Değişkenler                                                                                                                                                                                                 |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Demografik       | Yaş, cinsiyet, hastalık kategorisi (Hematolojik Malignite / Solid Organ Tümörü), altta yatan tanı, ECOG performans durumu, hastalık durumu (yeni tanı/CR/PR/relaps/refrakter), Charlson komorbidite indeksi |
| Tedavi öyküsü    | Kemoterapi rejimi, HKHN tipi (varsa; allojenik HKHN'de donör tipi, kondisyoning yoğunluğu, nakil sonrası gün, GVHD varlığı), önceki antimikrobiyal profilaksi, önceki MDRO kolonizasyon öyküsü              |
| Atak özellikleri | Ateş başlangıç tarihi, ANC değeri ve nötropeni süresi, önceki FN atağı sayısı, santral venöz kateter (SVK) varlığı ve kaynak kontrolü, MASCC skoru, CISNE skoru (retrospektif hesaplanacak)                 |

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mikrobiyoloji              | Kan kültürü sonucu, izole edilen mikroorganizma, antibiyogram/direnç profili (ESBL, karbapenemaz, MRSA, VRE vb.), enfeksiyon sınıflaması (FUO/KDE/MDE) ve olası kaynak (edinim yeri: toplum/hastane/sağlık bakımı ilişkili), enfeksiyon odağı, invaziv fungal enfeksiyon sınıflaması (EORTC/MSGERC: yok/olası/muhtemel/kanıtlanmış), galaktomannan/beta-D-glukan |
| Tedavi                     | Ampirik antibiyoterapi seçimi ve başlama süresi (door-to-needle, saat), tedavi değişikliği/de-eskalasyon zamanı, G-CSF kullanımı, antifungal/antiviral eklenmesi, toraks BT bulgusu                                                                                                                                                                              |
| Sonlanım                   | Ateş süresi, septik şok, vazopressör kullanımı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, YBÜ yatışı, hastanede kalış süresi, 7 ve 30 günlük mortalite, kemoterapiye ara verilmesi                                                                                                                                                                                           |
| Laboratuvar / Biyobelirteç | CRP, laktat, prokalsitonin, albümin, LDH, lökosit sayısı (tanı anı); biyobelirteç-güçlendirilmiş MASCC modelleri (MASCC-C, MASCC-L, MASCC-LC) otomatik hesaplanacaktır                                                                                                                                                                                           |

## 6. Risk Skorlama Planı

Her febril nötropeni atağı için başvuru anındaki klinik ve laboratuvar parametreleri kullanılarak MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) risk indeksi ve CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) skoru retrospektif olarak hesaplanacaktır. Her iki skorun bileşenleri, standart tanımlarına uygun şekilde ekteki elektronik veri toplama formunda (eCRF) yapılandırılmıştır ve tüm merkezlerde aynı tanımlarla, otomatik olarak hesaplanacaktır; bu, merkezler arası ölçüm tutarlılığını sağlayacaktır.

CRP ve laktat değerlerinin mevcut olduğu olgularda, MASCC skoruna dayalı biyobelirteç-güçlendirilmiş modeller (MASCC-C, MASCC-L, MASCC-LC) hesaplanacak ve bu modellerin hastane yatışı ve 30 günlük mortalite için prognostik katkısı değerlendirilecektir.

Çalışmanın bir amacı, MASCC, CISNE ve biyobelirteç-güçlendirilmiş modellerin bu çok merkezli Türkiye kohortunda karşılaştırmalı prognostik performansını (ROC eğrisi altında kalan alan, duyarlılık, özgüllük, pozitif/negatif prediktif değer) belirlemek ve mevcut skorların yerel popülasyonda dış validasyonunu yapmaktır. Bulgular, gerekirse yerel veriyi kalibre edilmiş bir risk sınıflandırma yaklaşımı önerisiyle sonuçlandırılabilir.

## 7. Örneklem Büyüklüğü

Literatürdeki benzer çok merkezli kohortlar (n=122-230 hasta/atak aralığında iki merkezli örnekler) dikkate alınarak, üç merkezden toplam en az 300-350 febril nötropeni atağının taranması hedeflenmektedir.

Üçüncü merkezin eklenmesi hem toplam örneklem büyüklüğünü artıracak hem de merkezler arası karşılaştırmalı analiz gücünü destekleyecektir. Bu büyüklük, mortalite ile ilişkili faktörlerin çok değişkenli analizinde yeterli istatistiksel güç sağlayacaktır (değişken başına ~10 olay kuralı esas alınarak).

## 8. İstatistiksel Analiz Planı

- Tanımlayıcı istatistikler: kategorik değişkenler için sayı/yüzde, sürekli değişkenler için ortalama±SD veya medyan (IQR)
- Merkez ve hastalık kategorisi (Hematolojik Malignite / Solid Organ Tümörü) arasında karşılaştırma: kategorik değişkenler için Ki-kare/Fisher testi, sürekli değişkenler için ANOVA/Kruskal-Wallis testi (ikili karşılaştırmalarda uygun post-hoc testler ile); hastalık kategorisi biyolojik farklılığı kontrol etmek amacıyla çok değişkenli modellere kovaryat olarak dahil edilecektir
- 30 günlük mortalite ile ilişkili bağımsız faktörler için çok değişkenli lojistik regresyon analizi (merkez, 3 düzeyli kategorik bir kovaryat olarak modele dahil edilecek)
- MASCC, CISNE ve biyobelirteç-güçlendirilmiş modellerin (MASCC-C, MASCC-L, MASCC-LC) prognostik performansı ROC eğrisi analizi (AUC, duyarlılık, özgüllük, PPV/NPV) ile karşılaştırılacak; AUC'ler arası karşılaştırmada DeLong testi kullanılacaktır
- Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilecek; analizler SPSS veya R ortamında yapılacaktır

## 9. Etik Hususlar

- Çalışma için her üç merkezin bağlı olduğu etik kuruldan onay alınacaktır (Helsinki Deklarasyonu'na uygunluk); sorumlu merkez etik kurul onayı sonrası diğer iki merkeze de sunulacaktır
- Retrospektif tasarım nedeniyle bireysel bilgilendirilmiş onam koşulu etik kurul kararına göre değerlendirilecektir
- Tüm veriler anonimleştirilerek, sadece çalışma kodu ile eşleştirilerek analiz edilecektir
- Merkezler arası veri paylaşımı, kimlik bilgisi içermeyen, şifrelenmiş elektronik ortamda yapılacaktır

## 10. Zaman Çizelgesi

| Aşama                                        | Süre   |
|----------------------------------------------|--------|
| Etik kurul başvurusu ve onay                 | 1-2 ay |
| Veri toplama formu finalizasyonu, pilot test | 1 ay   |
| Veri toplama                                 | 4-5 ay |
| Veri temizliği ve istatistiksel analiz       | 1-2 ay |
| Makale yazımı ve gönderim                    | 2 ay   |

## Kaynaklar

1. Bansal N, Sachdeva I, Bhurani D, Agarwal N. Reversing Antimicrobial Resistance (AMR) in Febrile Neutropenia. Is it Possible? Open Forum Infect Dis. 2025. doi:10.1093/ofid/ofae631.2436
2. Microbiologic Spectrum and Antimicrobial Resistance in Febrile Neutropenia: Experience from an Eastern India Hematology Centre. medRxiv 2025.03.22.25324438.
3. Stohs E, et al. Approach to febrile neutropenia in patients undergoing treatments for hematologic malignancies. Transpl Infect Dis. 2024;26. doi:10.1111/tid.14236
4. Efficacy and safety of early antibiotic de-escalation in febrile neutropenia for patients with hematologic malignancy: a systematic review and meta-analysis. Antimicrob Agents Chemother. 2025;69:e01597-24.
5. Overcoming Resistance: Antibiotic Guidance for Multidrug-Resistant Febrile Neutropenia in Patients with Cancer. J Hematol Oncol Pharm.
6. Low rates of antibiotic resistance and infectious mortality in a cohort of high-risk hematology patients: a single center, retrospective analysis of blood stream infection. PMC5438184.
7. Evaluation of bloodstream infections in febrile neutropenic patients with hematological malignancy: a retrospective cohort study. PubMed PMID:42056949 (2026).
8. 10th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-10). Empirical and targeted antimicrobial therapy in patients with febrile neutropenia and haematological malignancy or after HCT: recommendations. Lancet Infect Dis. 2025.
9. Antibiotic Susceptibility Report of Bacteria Isolated From Blood Cultures of Neutropenic Sepsis Patients Undergoing Chemotherapy. PMC12255959.
10. MASCC versus CISNE: evaluation of predictive performance and clinical utility in patients with febrile neutropenia. Eur J Med Res. 2025;30. doi:10.1186/s40001-025-02858-z
11. Kanter E, et al. Improving Prognostic Accuracy of MASCC Score with Lactate and CRP Measurements in Febrile Neutropenic Patients. Diagnostics. 2025;15:1922.
12. Application of the MASCC and CISNE Risk-Stratification Scores to Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Patients in the Emergency Department. Ann Emerg Med. 2016.

13. CISNE versus MASCC: Identifying low risk febrile neutropenic patients. Support Care Cancer / related journal, 2019.
14. Accuracy of the MASCC and CISNE scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. 2020.