



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



**PROGNOSTIČKI ZNAČAJ SERUMSKIH
INFLAMATORNIH BIOMARKERA I KLINIČKIH
BODOVNIH SISTEMA TOKOM FEBRILNE
NEUTROPENIJE KOD OBOLELIH OD AKUTNE
MIJELOIDNE LEUKEMIJE
DOKTORSKA DISERTACIJA**

Mentor:
Prof. dr Aleksandar Savić

Kandidat:
dr Amir El Farra

Novi Sad, 2023. godine

ZAHVALNOST

Neizmerno sam zahvalan:

*dr Ivanki Savić, što me je „naterala“ da upišem doktorske studije i kada to nisam želeo
prof. dr Ivani Urošević, što se pobrinula da završim to što sam započeo i da to izgleda bolje nego
što sam zamislio*

*prof. dr Veliboru Čabarkapi i dr Stanislavi Nikolić, bez kojih ne bih imao šta da kažem o GDF-15
prof. dr Valentini Arsić-Arsenijević, bez koje bi se moja dijagnostika invazivnih gljivičnih
infekcija završila samo na galaktomananu*

*dr Aniki Trudić, bez koje pola rezultata analiza galaktomanana ne bih ni imao
Svim sestrama i tehničarima Klinike za hematologiju KCV, mojoj braći i sestrama, bez kojih
realno ne bih imao ništa*

*Nataši Moskalj, bez koje bih sam morao da brinem o svom doktoratu i bez koje verovatno
odavno doktorand ne bih ni bio*

Porodici bez koje prosto ne bih bio, niti imao razloga da budem

*I na kraju, a mogao sam i na početku, večitom mentoru, prof. dr Aleksandru Saviću, preko
studentskog, pa diplomskog rada, sada i ove skromne disertacije, a naravno i svakodnevnog
rada na Klinici za hematologiju, zahvalan sam na znanju, strpljenju, pomoći, savetima, podršci i
na tome da šta god radim moram biti siguran u sebe, jer će me uvek pitati*

„da li si siguran?“

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА¹

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Амир Ел Фара (El Fara)
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Александар Савић, редовни професор, Медицински факултет у Новом Саду, Интерна медицина, Хематологија, Клиника за хематологију, Универзитетски клинички центар Војводине
Наслов рада:	Прогностички значај серумских инфламаторних биомаркера и клиничких бодовних система током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије
Језик публикације (писмо):	Српски језик - латиница
Физички опис рада:	Унети број: Страница: 110 Поглавља: 8 Референци: 198 Табела: 43 Слика: 3 Графикона: 10 Прилога: 1
Научна област:	Медицинске науке
Ужа научна област (научна дисциплина):	Хематологија
Кључне речи / предметна одредница:	акутна мијелоидна леукемија; фебрилна неутропенија; прогноза; биомаркери; инвазивне гљивичне инфекције; фактор раста и диференцијације 15; предиктивна вредност тестова
Резиме на језику рада:	Увод: Акутна мијелоидна леукемија (АМЛ) је најчешћа акутна леукемија у адултној популацији, са петогодишњим преживљавањем од око 24%. Озбиљне и по живот опасне инфекције, односно фебрилна неутропенија(ФН) остаје главни узрок морбидитета и морталитета у групи болесника са акутном мијелоидном леукемијом који се лече интензивном хемиотерапијом. Фебрилна неутропенија представља хитно медицинско стање, чија рана идентификација уз адекватно збрињавање доводи до побољшања преживљавања и смањења стопе морталитета. Разни биомаркери и клинички бодовни системи могу помоћи у адекватној стратификацији ризика код болесника током фебрилне неутропеније и раном препознавању критично оболелих. Инвазивне гљивичне инфекције такође представљају значајан узрок морбидитета и морталитета код оболелих од акутне мијелоидне леукемије, на шта увек треба мислити приликом дијагностике болесника са фебрилном неутропенијом. Доказан

¹ Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

је прогностички значај фактора раста и деференцијације 15 (ГДФ-15) у бројним малигнитетима, хематолошким болестима па и сепси.

Циљеви истраживања: Испитати сензитивност, специфичност и предиктивну вредност биомаркера инфламације: ЦРП, ПЦТ, лактат, галактоманан, манан и 1,3-β-Д глукан у процени тежине инфекције и ризика за развој компликација у току фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије; утврдити значај и предиктивну вредност бодовних система: MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS и MEWS у току фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије; упоредити значај и предиктивну вредност наведених инфламаторних биомаркера и бодовних система током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије; испитати значај фактора раста и диференцијације 15 (ГДФ-15) као инфламаторног биомаркера у току фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије.

Материјал и методе: Истраживање је спроведено као проспективна студија на Клиници за хематологију Клиничког центра Војводине у периоду од 2018. до 2020. године. Лабораторијске анализе за потребе истраживања вршене су у Центру за лабораторијску медицину Клиничког центра Војводине, Институту за микробиологију и имунологију Медицинског факултета Универзитета у Београду и Служби за микробиолошку дијагностику Института за плућне болести Војводине. За потребе истраживања формиране су три групе испитаника: испитивана група (107 фебрилних епизода) и две контролне групе (прву контролну групу чинило је 46 болесника, а другу 30 здравих испитаника). Контролне групе су формиране за испитивање значаја ГДФ-15: у испитиваној групи као инфламаторног биомаркера, у првој контролној групи као независног прогностичког чиниоца у предикцији морталитета код оболелих од акутне мијелоидне леукемије, а у другој контролној групи коју чине здрави испитаници као референтне вредности са којима ће се поредити вредности добијене у прве две групе. У испитиваној групи су рађене следеће анализе: ГААК, ШУК, ККС, ЦРП, ПЦТ, АЛТ, АСТ, билирубини укупни и директни, уреа, креатинин, натријум, калијум, хлор, фибриноген, ПТ, аПТТ, галактоманан, манан, 1,3-β-Д глукан и ГДФ 15. У обе контролне групе рађена је само анализа ГДФ 15. У истраживању је примењено неколико статистичких метода: дескриптивна анализа и анализа фреквенције, биноминална логистичка регресија, једносмерне анализе варијансе (ANOVA), дискриминативна каноничка анализа, хи-квадрат и лог ранк тест. Хипотезе су прихваћене или одбачене са ризиком $p < 0.05$, односно са вероватноћом 95 %. Статистичка обрада података је спроведена у програму SPSS v.23. Резултати су приказани текстуално, табеларно и графиконима.

Резултати: За потребе овог истраживања тежину инфекције смо дефинисали кроз исход инфекције након 48 сати од иницијалне фебрилности: санација фебрилности, постојање перзистентне фебрилности или наступање смртог исхода унутар 48 сати од иницијалне фебрилности, односно наступање смртог исхода унутар 28 дана од иницијалне фебрилности. Када смо поредили значај ЦРП-а, ПЦТ-а и лактата у процени тежине инфекције код оболелих од АМЛ током ФН, једино су лактати показали статистички значајну предиктивну вредност у сва три раније дефинисана критеријума, што значи да су болесници са вишим вредностима лактата имали већу вероватноћу за лошији клинички ток ФН. ЦРП и ПЦТ се нису показали као статистички значајни предиктори тежине инфекције. Као један од најзначајнијих прогностичких параметара у процени тежине и исхода инфекције током ФН код оболелих од АМЛ у нашој студији се показало време капиларног пуњења. На основу

	<p>результата бинарне логистичке регресије закључили смо да оболели од АМЛ са дужим временом капиларног пуњења имају већу вероватноћу за лошији исход током ФН. Сумња на инвазивну гљивичну инфекцију (ИГИ) је била присутна код 16.82% фебрилних епизода, манан је био негативан у свим епизодама фебрилности, док су се галактоманан и БДГ показали као значајни дијагностички маркери ИГИ. Испитивањем прогностичке вредности разних бодовних система, у нашем истраживању статистички значајну предиктивну вредност су имали qSOFA, MASCC и MEWS скор. Испитали смо значај ГДФ-15 као независног предиктора укупног преживљавања и примарне хемиорезистенције код оболелих од АМЛ, и његов значај као инфламаторног биомаркера у фази ФН, и једино смо доказали његову вредност у својству инфламаторног биомаркера током ФН.</p> <p>Закључци: Лактати представљају сензитивнији и значајнији биомаркер у односу на ЦРП и ПЦТ у процени тежине и исхода инфекције током ФН код оболелих од АМЛ. Галактоманан и БДГ су значајни биомаркери дијагностике ИГИ код оболелих од АМЛ током ФН. qSOFA, MASCC и MEWS су се показали као најзначајнији бодовни системи када је у питању стратификација ризика од развоја компликација током ФН код оболелих од АМЛ, а уједно су имали и највећу прогностичку вредност. Клинички бодовни системи имају већи прогностички значај за процену тежине инфекције током ФН код оболелих од АМЛ у односу на појединачне биомаркере. ГДФ-15 се показао као значајан прогностички биомаркер за процену тежине инфекције током ФН код оболелих од АМЛ. Више вредности ГДФ-15 су биле повезане са лошијом прогнозом, у смислу перзистентне фебрилности након 48 сати од појаве ФН и веће стопе морталитета унутар 28 дана од развоја ФН.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	24.01.2019.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION²

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Amir El Farra
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Aleksandar Savić, professor at the Medical faculty in Novi Sad, University of Novi Sad Clinic for hematology, Clinical center of Vojvodina
Thesis title:	The prognostic value of inflammatory biomarkers and clinical scoring systems in the evaluation of infection severity during febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia
Language of text (script):	Serbian language - latin script
Physical description:	Number of: Pages: 110 Chapters: 8 References: 198 Tables: 43 Illustrations: 3 Graphs: 10 Appendices: 1
Scientific field:	Medical science
Scientific subfield (scientific discipline):	Hematology
Subject, Key words:	Leukemia, Myeloid, Acute; Febrile Neutropenia; Prognosis; Biomarkers; Invasive Fungal Infections; Growth Differentiation Factor 15; Predictive Value of Tests
Abstract in English language:	Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) is the most common acute leukemia in the adult population with a five-year survival of about 24%. Serious and life-threatening infections, ie febrile neutropenia (FN), remains the main cause of morbidity and mortality in the group of patients with acute myeloid leukemia treated with intensive chemotherapy. Febrile neutropenia is a medical emergency, the early identification of which with adequate care leads to improved survival and reduced mortality. Various biomarkers and clinical scoring systems can help in adequate risk stratification in patients during febrile neutropenia and in the early recognition of critically ill patients. Invasive fungal infections are also a significant cause of morbidity and mortality in patients with acute myeloid leukemia, which should always be considered when diagnosing patients with febrile neutropenia. The prognostic significance of growth and differentiation factor 15 (GDF-15) in numerous malignancies, hematological diseases and even sepsis has been proven.

² The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

Aims: To examine the sensitivity, specificity and predictive value of inflammatory biomarkers: CRP, PCT, lactate, galactomannan, mannan and 1,3- β -D glucan in assessing the severity of infection and the risk of developing complications during febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia; to determine the significance and predictive value of these scoring systems: MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS and MEWS in the course of febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia; to compare the significance and predictive value of the mentioned inflammatory biomarkers and scoring systems during febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia; to investigate the significance of growth and differentiation factor 15 (GDF-15) as an inflammatory biomarker during febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia.

Material and methods: The research was conducted as a prospective study at the Hematology Clinic of the Clinical Center of Vojvodina in the period from 2018 to 2020. Laboratory analyses for research purposes were performed at the Center for Laboratory Medicine of the Clinical Center of Vojvodina, the Institute of Microbiology and Immunology of the Faculty of Medicine, University of Belgrade, and the Microbiological Diagnostics Service of the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina. For the purposes of the research, three groups of subjects were formed: the research group (107 febrile episodes) and two control groups (the first control group contained 46 patients and the second 30 healthy subjects). The control groups were formed to examine the significance of GDF-15: in the study group as an inflammatory biomarker, in the first control group as an independent prognostic factor in the prediction of mortality in patients with acute myeloid leukemia, and in the second control group consisting of healthy subjects as a reference values with which the values obtained in the first two groups will be compared. The following analyses were performed in the examined group: ABG, BG, CBC, CRP, PCT, ALT, AST, total and direct bilirubin, urea, creatinine, sodium, potassium, chlorine, fibrinogen, PT, aPTT, galactomannan, mannan, 1,3 - β -D glucan and GDF 15. Only GDF 15 was analysed in both control groups. Several statistical methods were applied in the research. Descriptive analysis and frequency analysis, binomial logistic regression, one-way analysis of variance (ANOVA), canonical discriminant analysis, chi-square test and log rank analysis. Hypotheses are accepted or rejected with a risk of $p < 0.05$, that is, with a probability of 95%. Statistical data processing was carried out in SPSS v.23. The results are presented in text, tables and graphs.

Results: For the purposes of this research, we defined the severity of the infection through the outcome of the infection after 48 hours of the initial fever: resolution of the fever, the existence of persistent fever or the occurrence of a fatal outcome within 48 hours of the initial febrile onset, that is, the occurrence of a fatal outcome within 28 days of the initial febrile onset. When we compared the importance of CRP, PCT and lactate in assessing the severity of infection in AML patients during FN, only lactate showed a statistically significant predictive value in all three previously defined criteria, which means that patients with higher lactate values had a higher the probability of a worse clinical course of FN. CRP and PCT did not prove to be statistically significant predictors of infection severity. In our study, capillary filling time was shown to be one of the most important prognostic parameters in assessing the severity and outcome of infection during FN in patients with AML. Based on the results of binary logistic regression, we concluded that AML patients with a longer capillary refill time have a higher probability of a worse outcome during FN. Suspicion of invasive fungal infection (IFI) was present in 16.82% of febrile episodes, mannan was negative in all febrile episodes, while galactomannan and BDG proved to be significant diagnostic markers of IFI. Examining the prognostic value of various scoring systems, qSOFA, MASCC and MEWS

	<p>score had a statistically significant predictive value in our research. In patients with AML, we evaluated the importance of GDF-15 as an independent predictor of overall survival and primary chemoresistance, and its importance as an inflammatory biomarker in the FN phase, and we only proved its value as an inflammatory biomarker during FN.</p> <p>Conclusions: Lactates represent a more sensitive and significant biomarker compared to CRP and PCT in assessing the severity and outcome of infection during FN in AML patients. Galactomannan and BDG are significant biomarkers for the diagnosis of IFI in AML patients during FN. qSOFA, MASCC and MEWS proved to be the most significant scoring systems when it comes to stratifying the risk of developing complications during FN in AML patients, and at the same time they had the highest prognostic value. Clinical scoring systems have greater prognostic significance for assessing the severity of infection during FN in AML patients compared to individual biomarkers. GDF-15 has been shown to be a significant prognostic biomarker for assessing the severity of infection during FN in AML patients. Higher GDF-15 values were associated with a worse prognosis, in terms of persistent febrility after 48 hours of FN onset and a higher mortality rate within 28 days of FN development.</p>
Accepted on Scientific Board on:	24.01.2019.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member:
Note:	

SADRŽAJ

UVOD	1
1. Akutna mijeloidna leukemija	1
1.1. Definicija	1
1.2. Epidmiologija	1
1.3. Etiologija	1
1.4. Patogeneza	1
1.5. Klinička slika	2
1.6. Dijagnoza	2
1.7. Lečenje	3
1.8. Komplikacije	3
2. Febrilna neutropenija	4
2.1. Definicija	4
2.2. FN kod bolesnika sa AML	4
2.2.1. Patogeneza i faktori rizika za razvoj FN kod obolelih od AML	5
2.2.2. Uzročnici FN kod obolelih od AML	5
2.2.3. Klinička slika FN, sepsa i septični šok	6
2.2.4. Pristup i lečenje bolesnika sa AML u fazi FN	7
2.2.5. Profilaksa FN	9
3. Serumski inflamatorni biomarkeri	11
3.1. C-reaktivni protein (CRP)	11
3.2. Prokalcitonin (PCT)	12
3.3. Laktati	12
4. Klinički bodovni (skoring) sistemi	14
4.1. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) skor	14
4.2. The Clinical Index of the Stable Febrile Neutropenia (CISNE) skor	16
4.3. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skor	17
4.4. qSOFA skor	19
4.5. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skor	19
4.6. The Modified Early Warning Score MEWS	21
4.7. The Logistic Organ Dysfunction System (LODS) skor	22
5. Gljivične infekcije kod obolelih od AML	23
5.1. Najčešći uzročnici IGI kod obolelih od AML	23
5.2. Kliničke manifestacije IGI kod obolelih od AML	23

5.3. Dijagnoza IGI kod obolelih od AML	24
5.3.1. Invazivna kandidijaza (IK)	25
5.3.2. Invazivna aspergiloza (IA)	25
5.4. Serumski markeri IGI	26
5.4.1. Galaktomanan	26
5.4.2. Manan	26
5.4.3. 1,3 β -D-glukan (BDG)	27
5.5. Profilaksa i terapija IGI kod bolesnika sa AML	28
6. Faktor rasta i diferencijacije 15 - growth/differentiation factor 15 (GDF-15)	28
6.1. GDF-15 i njegova uloga u karcinogenezi	30
6.2. GDF-15 u hematološkim bolestima	31
6.3. GDF-15 i sepsa	31
CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE	32
ISPITANICI I METODE	33
REZULTATI	39
1. Demografske i ostale karakteristike po grupama ispitanika	39
1.1. Ispitivana grupa	39
1.2. Prva kontrolna grupa	41
1.3. Druga kontrolna grupa	42
2. Senzitivnost, specifičnost i prediktivna vrednost inflamatornih i drugih biomarkera u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN	42
2.1. Poređenje značaja CRP-a, PCT-a i vrednosti laktata u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN	42
2.2. Prognostički značaj vrednosti laktata na preživljavanje bolesnika sa AML u toku FN	44
2.3. Značaj CCI za procenu težine infekcije kod obolelih od AML i toku FN	46
2.4. Prognostički značaj ECOG performans statusa za procenu težine i ishoda infekcije kod obolelih od AML tokom FN	47
2.5. Prognostički značaj statusa osnovne bolesti u proceni težine infekcije tokom FN	47
2.6. Prognostički značaj apsolutnog broja neutrofila za procenu težine infekcije kod obolelih od AML u toku FN	48
2.7. Vreme kapilarnog punjenja kao prognostički značajn parametar za procenu težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML	49
2.8. Preživljavanje bolesnika sa AML tokom FN u odnosu na vreme kapilarnog punjenja	50
2.9. Učestalost IGI i značaj biomarkera gljivičnih infekcija tokom FN kod obolelih od AML	51

2.10. Prognostički značaj Galaktomanana i BDG kao nezavisni prediktori ishoda infekcije tokom FN kod obolelih od AML	54
3. Značaj i prediktivna vrednost bodovnih sistema: MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS i MEWS u toku FN kod obolelih od AML	56
4. Poređenje prognostičkog značaja qSOFA skora u odnosu na modifikacije qSOFA skora: qSOFA i vreme kapilarnog punjenja, qSOFA i vrednost laktata, qSOFA uz vrednost laktata i vreme kapilarnog punjenja	58
5. Poređenje prognostičkog značaja bodovnih sistema u odnosu na pojedinačne inflamatorne biomarkere u proceni težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML	64
6. Značaj GDF-15 kod obolelih od AML	66
6.1. Razlike u vrednostima GDF-15 između sve tri grupe ispitanika	66
6.2. Prognostički značaj GDF-15 kod obolelih od AML	67
6.3. Prognostički značaj GDF-15 kao markera primarne hemiorezistencije AML	68
6.4. GDF-15 kao inflamatorni biomarker u proceni težine infekcije kod obolelih od AML u fazi FN	69
6.5. Poređenje značaja GDF-15 u odnosu na CRP, PCT i vrednost laktata u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN	70
DISKUSIJA	72
ZAKLJUČCI	84
Lista skraćenica	86
PRILOG 1	88
Literatura	90

UVOD

1. Akutna mijeloidna leukemija

1.1. Definicija

Akutna mijeloidna leukemija (AML) predstavlja heterogeni klonski poremećaj koji karakteriše proliferacija patoloških mijeloidnih blasta u koštanoj srži i perifernoj krvi, kao i prekid diferencijacije. Autonomna i nekontrolisana proliferacija leukemijskih ćelija potiskuje normalnu hematopoezu, što dovodi do pojave citopenija koje se manifestuju slabošću, sklonošću krvarenju, infekcijama i drugim kliničkim manifestacijama [1].

1.2. Epidemiologija

AML je najčešća akutna leukemija u adultnoj populaciji. Incidencija akutne leukemije iznosi 4,3 na 100000 stanovnika u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), sa medijanom životne dobi od 68 godina pri postavljanju dijagnoze [2]. Sa starenjem stanovništva na globalnom nivou došlo je i do porasta incidencije oboljevanja od AML [2-4]. AML se javlja 1,2-1,6 puta češće kod muškaraca. Potvrđeno je da bolesnici sa AML imaju najkraće preživljavanje među obolelima od leukemija, a na petom su mestu prema dužini preživljavanja među obolelima od maligniteta uopšte [2]. Petogodišnje preživljavanje bolesnika sa AML je 24% [2,3].

1.3. Etiologija

Razvoj AML se povezuje sa određenim faktorima rizika. Međutim, definisani faktori rizika poput životne dobi, ranije hematološke bolesti, genetski poremećaji, izloženost zračenju i određenim hemijskim agensima, virusne infekcije i prethodna hemioterapija mogu objasniti nastanak samo manjeg broja slučajeva AML. U većini slučajeva bolest nastaje *de novo*, bez mogućnosti da se definiše leukemogeni agens [5].

1.4. Patogeneza

Sa biološke tačke gledišta, u matičnim ćelijama hematopoeze (MČH) dolazi do akumulacije različitih mutacija koje deluju komplementarno stimulišući proces leukemogeneze. Stečene mutacije stimulišu proliferaciju izmenjenih MČH, a prekidaju proces diferencijacije dovodeći do klonske proliferacije blasta u koštanoj srži uz posledično potiskivanje normalne

hematopoeze [6,7]. Mutacije se javljaju u genima relevantnim za leukemogenezu, poput fuzije glavnog transkripcionog faktora (18%), nukleofozmina 1 (NPM1) (27%), genima tumor supresora (16%), genima povezanim sa DNK metilacijom (44%), signalnim genima (59%), genima koji modifikuju hromatin (30%), genima mijeloidne transkripcije (22%), genima kohezionog kompleksa (13%) i genima kompleksa splajsozoma (14%) [6,8,9].

1.5. Klinička slika

Inicijalni klinički simptomi i znaci AML su nespecifični, a tok bolesti je po pravilu akutan sa brзом pojavom simptoma i naglim pogoršanjem stanja bolesnika. Klinička slika je posledica potiskivanja normalne hematopoeze, što dovodi do pojave znakova anemijskog i/ili hemoragijskog sindroma i/ili znakova infekcije. Takođe može doći do pojave leukemijskih infiltrata na koži, slezini, jetri ili centralnom nervnom sistemu, kao i do pojave različitih metaboličkih poremećaja [10].

1.6. Dijagnoza

Dijagnoza AML se bazira na potvrdi prisustva preko 20% blasta u perifernoј krvi ili koštanoј srži; brojanjem na 200 ćelija sa jedrom u perifernoј krvi, odnosno 500 ćelija u koštanoј srži. U određenim situacijama procenat blasta može biti i manji od 20%, ali kod dokazanih rekurentnih genetskih aberacija poput t(8;21)(q22;q22), inv16(p13.1q22), t(16;16)(p13.1q22) ili t(15;17)(q22;q12) [11].

Oko 45-50% bolesnika sa AML ima patološki kariotip sa pojavom rekurentnih hromozomskih aberacija, dok 15% njih ima potvrđene 3 ili više hromozomske aberacije, odnosno kompleksni kariotip [11,12].

The European Leukemia Network (ELN) je 2022. godine izdala najnovije smernice za dijagnozu, stratifikaciju rizika i lečenje AML. Prema navedenim smernicama, dijagnoza AML se zasniva na imunofenotipskom dokazivanju površinskih i intracelularnih mijeloidnih markera poput CD13, CD33 i CD34. Imunohistohemijska analiza na bioptatu kosti je neophodna kada nije moguće dobiti aspirat koštane srži. Citogenetska analiza je obavezna, dok je molekularno genetskim analizama potrebno detektovati genetske aberacije od interesa za stratifikaciju rizika (bolesnici se dele u tri grupe: grupa povoljnog, intermedijarnog i nepovoljnog rizika) i one koje bi

definisale markere za primenu dostupne ciljane terapije [13]. *Next generation sequencing* (NGS) metodom se identifikuje jedna ili više somatskih mutacija u više od 90% obolelih od AML [14].

1.7. Lečenje

Lečenje AML podrazumeva hemioterapiju, transplantaciju matičnih ćelija i suportivne mere, poput adekvatne hidracije, prevencije sindroma lize tumora, transfuzije derivata krvi, prevencije i lečenja infekcija, korekcije poremećaja hemostaze i elektrolitskog disbalansa [10].

Intenzivna indukciona hemioterapija praćena postremisionim tretmanom zasnovanim na visokim dozama citarabina, autologna ili alogena transplantacija MČH i dalje je glavni put ka izlečenju bolesnika sa AML [15]. Kada je u pitanju indukciona terapija, ona za cilj ima da se postigne kompletna remisija bez detektabilne minimalne rezidualne bolesti [16]. Indukciona terapija se nije puno menjala dugi niz godina, odnosno od 1973. godine kada se pojavio protokol „3+7“ koji podrazumeva sedmodnevnu terapiju kombinacijom daunorubicina i citarabina [17]. Poslednjih godina sve veći broj istraživača ukazuje na postojanje boljih režima indukcije u odnosu na standardni režim „3+7“. Predložene su različite izmene, poput korišćenja visokih doza citarabina u indukciji, zamena daunorubicina idarubicinom, dodavanje analoga nukleozid adenoзина pout fludarabina, klofarabina i kladribina standardnoj indukciji. Novije izmene uključuju dodavanje anti CD33 monoklonskog antitela - gemtozumab ozogamicina, FLT3 inhibitora , venetoklaksa i izocitrat dehidrogenaza inhibitora odgovorajućim bolesnicima, kao i uvođenje lipozomalne formulacije citarabina i daunorubicina (CPX -351). Visoke doze citarabina u postremisionoj terapiji, odnosno konsolidaciji su i dalje standard terapije [14].

1.8. Komplikacije

Primena indukciono terapije zahteva dugotrajnu hospitalizaciju bolesnika od najmanje mesec dana. Navedeni period je povezan sa visokom stopom mortaliteta kako zbog osnovne bolesti tako i komplikacija lečenja. Rana smrtnost je najčešće posledica infekcije, krvarenja ili leukostaze [18,19].

Ozbiljne i po život opasne infekcije ostaju glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u grupi bolesnika sa AML koji se leče intenzivnom hemioterapijom. Za to postoji više razloga, ali među najznačajnijim jeste dugotrajna agranulocitoza, često sa apsolutnim brojem neutrofila manjim od $0,1 \times 10^9/l$, koja traje duže od 10 dana. Pored toga, narušeni ćelijski i humoralni imunitet,

hemoragijska dijateza kože i sluzokoža, teški mukozitisi, prisustvo venskih kanila ili katetera su faktori koji doprinose razvoju infekcija [20]. Zahvaljujući napretku u prevenciji i lečenju infekcija, kao i adekvatnoj transfuzijskoj potpori, došlo je do pada stope ranog mortaliteta kod obolelih od AML u proteklih 40 godina [21].

2. Febrilna neutropenija

2.1. Definicija

Febrilna neutropenija (FN) se definiše kao temperatura izmerena oralno viša od 38,3°C ili dve izmerene temperature veće od 38,0°C u trajanju od dva sata, kod bolesnika sa apsolutnim brojem neutrofila manjim od $0,5 \times 10^9/l$, ili kod kojih se očekuje pad vrednosti neutrofila ispod $0,5 \times 10^9/l$ u narednih 48 sati [22].

Mortalitet od FN kod hematoloških bolesnika (11%) je značajno veći u odnosu na bolesnike sa solidnim malignitetima (5%). Prognoza je lošija, a ujedno i smrtnost veća, ukoliko dođe do razvoja bakterijemije, te je stopa mortaliteta oko 18% u slučaju Gram-negativne, a 5% kod Gram-pozitivne bakterijemije [22]. FN može nastati u bilo kom momentu u toku maligne bolesti, ali je najčešća u fazi dijagnostike i aktivnog lečenja. Povišena temperatura je često jedini klinički znak FN zbog suprimiranog imunog odgovora. FN predstavlja hitno medicinsko stanje, njena rana identifikacija uz adekvatno zbrinjavanje dovodi do poboljšanja preživljavanja i smanjenja stope mortaliteta [23].

2.2. FN kod bolesnika sa AML

Infektivne komplikacije značajno doprinose morbiditetu i mortalitetu bolesnika sa AML. Najznačajnije infektivne komplikacije su bakterijemija sa ili bez sepse i/ili septičnog šoka, što je ujedno i najznačajniji uzrok ranog mortaliteta kod bolesnika sa AML, kao i gljivične infekcije koje se najčešće manifestuju pneumonijom [24]. Infekcije su prisutne prilikom postavljanje dijagnoze AML kod 42-72% bolesnika i uzrok su oko 66% smrtnih slučajeva tokom indukciono terapije [25]. Utvrđeni su različiti faktori rizika koji su povezani sa težinom infektivnih komplikacija kod bolesnika sa AML. Težina neutropenije, odnosno prisutna agranulocitoza prilikom postavljanja dijagnoze, je usko povezana sa dužinom neutropenije nakon terapije, razvojem bakterijemije i ranim mortalitetom [26].

2.2.1. Patogeneza i faktori rizika za razvoj FN kod obolelih od AML

Rizik za razvoj infekcije i težina infekcije je determinisana virulencijom patogena i stepenom oštećenja imunog sistema domaćina. Faktori rizika za razvoj FN kod bolesnika sa AML se mogu podeliti na: faktore vezane za osnovnu bolest, faktore vezane za bolesnika i faktore vezane za terapiju osnovne bolesti [27]. Kada su u pitanju faktori vezani za osnovnu bolest, proliferacija AML u kostnoj srži potiskuje granulocitopoezu, remeti funkciju cirkulišućih T limfocita, a često se javlja i smanjena produkcija IgG i IgM antitela, što znači da kod obolelih od AML postoji deficit kako ćelijskog tako i humoralnog imuniteta [27,28]. Faktori vezani za bolesnika su starija životna dob, lošiji performans status i prateći komorbiditeti. Svi navedeni faktori i inače, pa i u kontekstu AML, čine bolesnike podložnijim za razvoj infekcije, odnosno FN [29]. Kurativni pristup u lečenju bolesnika sa AML podrazumeva primenu visokodozne hemioterapije što dovodi do produžene neutropenije koja u nekim slučajevima traje i više nedelja. Dužina trajanja neutropenije je direktno povezana sa većim rizikom za razvoj FN, kao i težinom infekcije [27]. Međutim, kada je u pitanju visokodozna hemioterapija, utvrđeno je da bolesnici koji primaju „salvage“ hemioterapijske protokole zbog relapsa ili rezistentne AML imaju veću stopu mortaliteta usled infekcije i lošije preživljavanje u odnosu na ostale bolesnike [30,31]. U ostale faktore rizika za razvoj FN vezane za terapiju spadaju narušavanje mukozne barijere, tj. razvoj mukozitisa, što predstavlja ulazno mesto za infektivne agense, kao i infekcije terapijskih venskih puteva, bilo da se radi o perifernoj venskoj kanili ili centralnom venskom kateteru (CVK) [20,27].

2.2.2. Uzročnici FN kod obolelih od AML

U fazi postterapijske aplazije, nakon primenjene klasične indukciono terapije „3+7“ kod obolelih od AML dolazi do razvoja najmanje jedne epizode FN u preko 80% bolesnika [32].

Dokazana bakterijemija je uzrok 10-30% slučajeva FN kod bolesnika sa AML, međutim, i dalje se u većini slučajeva FN ne identifikuje uzročnik infekcije [33]. Niska stopa identifikacije uzročnika infekcije se može objasniti nedostatkom standardizovane metode koja bi mogla da identifikuje sve uzročnike infekcije, odnosno da se sistem još uvek zasniva na pozitivnim hemokulturama kojima se vrlo retko izoluju gljivični uzročnici infekcije [34]. Smatra se da metagenomski NGS može da identifikuje sve uzročnike infekcije iz biološkog materijala bolesnika u infekciji, bilo da se radi o virusnoj, bakterijskoj, gljivičnoj ili parazitarnoj infekciji, detekcijom genetskog materijala infektivnog uzročnika, ali je metoda još uvek u fazi ispitivanja [35]. Oko

16% bakterijemija je uzrokovano *multi-drug resistant* (MDR) bakterijama. Infekcija MDR bakterijama je nezavisni prediktor mortaliteta u ovoj grupi bolesnika [33].

Gram-negativne bakterije (GNB) su sve do kraja prošlog veka bile predominantni izolati kada su u pitanju bakterijemije u FN. Međutim, početkom 21. veka dolazi do jasne promene, kada Gram-pozitivne bakterije (GPB) postaju najčešći izazivači bakterijemije u toku FN kao posledica široko rasprostranjene profilaktičke terapije fluorohinolonima, kao i česte upotrebe CVK u terapijske svrhe. Poslednjih godina dolazi do ponovne dominacije GNB na globalnom nivou [36]. Stopa mortaliteta je veća kod bakterijemija izazvanih GNB u odnosu na GPB kod FN [27,36]. Međutim, najveći problem predstavlja rastuća rezistencija na antibiotsku terapiju i MDR sojevi bakterija koji na globalnom nivou postaju sve češći izazivači nozokomijalnih infekcija. Akronim ESKAPE (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa i Enterobacter spp.*) predstavlja najozbiljnije bakterijske patogene današnjice [36]. Stopa mortaliteta kod bolesnika sa AML i FN u slučaju bakterijemije sa MDR/karbapenem rezistentnom *Klebsiell-om pneumoniae* iznosi od 52% do preko 75% [37,38], dok kod MDR/karbapenem rezistentnog *Acinetobacter-om baumannii* iznosi 72-96% [39].

Gljivice, odnosno gljivične infekcije, su takođe značajan uzrok FN kod obolelih od AML. Njihova incidencija značajno varira od centra do centra i u zavisnosti od upotrebe antigljivične profilakse iznosi od 7,1% do 26% [40,41]. Profilaktička upotreba flukonazola je značajno smanjila učestalost infekcija uzrokovanim *Candidom spp*, te je *Aspegillus* postao najznačajniji i najučestaliji gljivični patogen kod obolelih od AML u fazi neutropenije [36].

2.2.3. Klinička slika FN, sepsa i septični šok

Povišena telesna temperatura je najčešće prvi, a ponekad i jedini znak infekcije kod bolesnika sa FN, s tim da se kod 60-70% bolesnika ne može definisati fokus infekcije, a mikrobiološke kulture ostaju negativne [42,43]. Pored povišene temperature, mogu biti prisutne i organ specifične tegobe: respiratorne tegobe, dizurične smetnje, gastrointestinalne tegobe itd. Zbog insuficijentnog imunog odgovora kod bolesnika sa FN, sepsa, pa i septični šok mogu biti inicijalna manifestacija FN kod bolesnika sa AML [27].

Sepsa se definiše kao životno-ugrožavajuća organska disfunkcija prouzrokovana neadekvatnim odgovorom domaćina na infekciju. U ovom kontekstu organska disfunkcija se definiše kao porast vrednosti SOFA skora (*Sequential Organ Failure Assessment score*) za 2 ili

više bodova, s tim da se početna vrednost SOFA skora za bolesnike za koje ne postoji dokumentovani podatak o ranijoj organskoj disfunkciji smatra 0. SOFA skor kvantifikuje parametre vezane za respiratorni i kardiovaskularni sistem, renalnu funkciju, jetrenu funkciju, stanje svesti i broj trombocita. Septični šok podrazumeva ozbiljan cirkulatorni, celularni i metabolički poremećaj, koji sa sobom nosi veću stopu mortaliteta u odnosu na sepsu, dok se klinički definiše potrebom za vazopresorima kako bi se održao srednji arterijski pritisak preko 65 mmHg, ili porastom vrednosti laktata u krvi preko 2 mmol/l u odsustvu hipovolemije [44]. Septični šok kod bolesnika sa AML nosi sa sobom veoma visoku stopu mortaliteta koja iznosi i do 80% [45].

2.2.4. Pristup i lečenje bolesnika sa AML u fazi FN

Pristup bolesniku sa FN počinje anamnezom, fizikalnim pregledom, procenom vitalnih parametara, zatim sledi uzorkovanje krvi za rutinske laboratorijske analize, kao i dva seta hemokultura (jedan set iz CVK ukoliko je prisutan i jedan iz periferne vene). Savetuje se uzrokovanje biološkog materijala za urinokulturu i koprokulturu, bris guše i eventualno rane, ukoliko postoji, kao potencijalnog ulaznog mesta infekcije. Potrebno je načiniti i radiogram srca i pluća, a ukoliko postoji sumnja na gljivičnu infekciju, potrebno je uzrokovati krv za dopunske analize, poput galaktomanana i β -D-glukana. Ukoliko se posumnja na respiratornu infekciju ili postoji atipičan nalaz na radiogramu srca i pluća, indikovano je uzorkovanje bronhoalveolarnog lavata (BAL) za mikrobiološku obradu [46]. Pored navedenog, savetuje se ujedno i procena MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) i CISNE (*Clinical Index of the Stable Febrile Neutropenia*) skorova radi identifikacije bolesnika koji su pod većim rizikom za razvoj komplikacija u FN [27,43,46].

Većina vodiča za lečenje FN kod hemato/onkoloških bolesnika - NCCN (*the National Comprehensive Cancer Network*), ECIL-4 (*the European Conference on Infections in Leukemia*), IDSA (*the Infectious Diseases Society of America*) i ESMO (*the European Society of Medical Oncology*) je saglasna u tome da je promptno započinjanje empirijske antibiotske terapije antibioticima širokog spektra od ključnog značaja u lečenju bolesnika sa FN, a jedine razlike su u preporukama za dužinu primene antibiotske terapije i njene deeskalacije [47]. Da je rano započinjanje adekvatne empirijske antibiotske terapije od presudnog značaja za preživljavanje bolesnika u sepsi, a naročito septičnom šoku, govori podatak da sa svakim satom kašnjenja u

započinjanju antibiotske terapije od momenta nastupanja hipotenzije stopa mortaliteta raste za 7,6%. U 10-30% slučajeva započeta empirijska antibiotska terapija nije adekvatna, što je delom odgovorno za ionako visoku stopu mortaliteta bolesnika u sepsi, odnosno septičnom šoku [48,49].

Empirijsku antibiotsku terapiju treba započeti što pre, odnosno unutar prvog sata od razvoja FN [27,42,43,50]. Prilikom izbora empirijske antibiotske terapije treba uzeti u obzir nekoliko faktora: kliničku sliku (sumnja na sepsu ili septični šok), težinu neutropenije, potencijalni fokus infekcije, lokalnu epidemiološku mapu, prethodnu infekciju ili kolonizaciju MDR bakterijama, alergiju na antibiotike i njihovu toksičnost, kao i prethodnu antibiotsku terapiju [42]. Postoji više smernica za izbor empirijske antibiotske terapije. Najčešće se kod stabilnih bolesnika sa FN preporučuju beta-laktamski antibiotici širokog spektra sa antipseudomonasnim dejstvom, a u većini slučajeva je to piperacilin-tazobaktam kao monoterapija u prvoj liniji. U slučaju sepse i septičnog šoka preporučuje se dvojna antibiotska terapija usmerena ka GNB, najčešće karbapenem sa ili bez dodatka aminoglikozida i/ili kolistina, ukoliko postoji sumnja na infekciju sa MDR klicom. Glikopeptidni antibiotici, odnosno vankomicin se preporučuje u slučaju hemodinamske nestabilnosti, pneumonije, prisutnog CVK ili teških infekcija mekih tkiva [27,42,50]. Bolesnike sa FN treba klinički pratiti i procenjivati na dnevnom nivou. U slučaju pogoršanja stanja bolesnika ili pojave hemodinamske nestabilnosti, treba eskalirati započetu antibiotsku terapiju da obuhvati potencijalno rezistentne GNB, GPB, anaerobe i Candidu. Bitno je napomenuti da samo povišena temperatura, bez drugih znakova kliničkog ili laboratorijskog pogoršanja, nije indikacija za promenu antibiotske terapije, već za dalje ispitivanje u smislu ponovnog uzorkovanja biološkog materijala za mikrobiološka ispitivanja, imidžing dijagnostike itd. [50].

Sve do 2010. godine važile su preporuke da započetu antibiotsku terapiju kod bolesnika sa FN treba nastaviti sve do oporavka broja neutrofila [51]. To je značilo da su ponekad bolesnici i više nedelja bili na antibiotskoj terapiji bez obzira na klinički tok i ishod infekcije. Međutim, poznato je da produžena antibiotska terapija povećava rizik za infekciju sa MDR klicama, kao i rizik za razvoj *Clostridium difficile* enterokolitisa. Utvrđeno je i da produžena antibiotska terapija remeti humani mikrobiom, što povećava rizik za infekciju u slučaju reindukcije kod bolesnika sa AML [52]. Na grafikonu 1 su prikazane preporuke NCCN-a iz 2022. godine za deeskalaciju antibiotske terapije kod stabilnih bolesnika sa AML i FN.

2.2.5. Profilaksa FN

Higijena ruku predstavlja najznačajniju nefarmakološku meru u prevenciji FN [43]. Među ostale nefarmakološke mere spadaju dekolonizacija kože kupanjem u rastvoru hlorheksidina, dekolonizacija nosa i gastrointestinalnog trakta, sprovođenje mera kohortne i kontaktne izolacije, kao i praćenje lokalne rezistencije bakterija na antibiotike i prijava bolničkih infekcija [42]. Kada su u pitanju farmakološke mere, one podrazumevaju upotrebu antibiotske, antivirusne i antifungalne profilakse. Antibiotska profilaksa se zasniva na upotrebi fluorohinolona i to Levofloksacina u dozi od 500-750mg/dnevno, dok se kod bolesnika kod kojih upotreba fluorohinolona nije moguća mogu se koristiti Trimetoprim/sulfametaksazol ili cefalosporini treće generacije. Zbog rastuće rezistencije, naročito GNB na fluorohinolone, njihova upotreba u profilaksi FN je rezervisana samo za visokorizične bolesnike. Najčešće korišćeni lekovi u antifungalnoj profilaksi su flukonazol i ehinokandini u prevenciji kandidijaze. Kod bolesnika koji boluju od AML u fazi indukcije ili reindukcije indikovana je profilaksa aspergiloze upotrebom posakonazola. Antivirusna profilaksa nije rutinski indikovana kod bolesnika koji boluju od AML, osim kod transplantacije matičnih ćelija hematopoeze [43,53].



Grafikon 1. Deeskalacija antibiotske terapije kod klinički stabilnih bolesnika sa AML i FN [52]. Preuzeto uz dozvolu autora i prevedeno na srpski jezik.

3. Serumski inflamatorni biomarkeri

Infekcija, bilo da je izazvana bakterijama, virusima, gljivicama ili parazitima, je samo jedan od mogućih uzroka zapaljenja u organizmu. U opšte manifestacije odgovora organizma na zapaljanje, u ovom slučaju izazvanog infekcijom, ubrajaju se: povišena telesna temperatura, negativni bilans azota (katabolizam) i izrazito pojačana sinteza proteina akutne faze, odnosno inflamatornih biomarkera u jetri. Određivanje koncentracije inflamatornih biomarkera u krvi pomaže u postavljanju dijagnoze infekcije, kao i u praćenju odgovora na primenjenu terapiju [54].

3.1. C-reaktivni protein (CRP)

CRP se kod zdravih osoba stvara u veoma malim količinama u jetri, a povećava se i do 1000 puta u serumu osoba sa zapaljenskim procesom. CRP je antigenski veoma sličan kapsularnom antigenu pneumokoka i vezuje se za njegov C-polisaharid, otuda i naziv proteina (C je skraćenica od Capsula). CRP pripada grupi beta globulina, a po strukturi je pentamer molekularne mase 23 kDa [55,56]. Sintezu CRP-a u jetri stimulišu proinflamatorni citokini: interleukin (IL) 1, IL-6 i IL-17, mada i ekstrahepatična produkcija CRP-a u epitelnim ćelijama respiratornog trakta i bubrega, alveolarnim makrofazima, monocitima, limfocitima, adipocitima i glatkomišićnim ćelijama najverovatnije doprinosi serumskoj koncentraciji CRP-a [57].

Povišene vrednosti CRP-a se viđaju u raznim zapaljenskim stanjima, poput reumatoidnog artritisa, kardiovaskularnih bolesti i naravno infekcije. Najveće vrednosti CRP-a se obično viđaju kod bakterijskih infekcija. Porast vrednosti CRP-a počinje 4-6 sati nakon početka inflamatornog procesa sa pikom koji se obično javlja 36 sati nakon početka inflamacije, dok se pad vrednosti viđa 18-20 sati nakon prestanka inflamacije, što odgovara i njegovom poluživotnom veku. Dokazano je da CRP nije samo marker inflamacije, odnosno infekcije, već i da ima važnu ulogu u regulisanju procesa inflamacije [58].

Više studija se bavilo analizom CRP-a i njegovog značaja u infekciji. Dokazano je da CRP ima visoku specifičnost i senzitivnost u dijagnostici i praćenju efekta lečenja kod bakterijskih infekcija [59]. Utvrđene su više vrednosti CRP-a kod GNB infekcije u odnosu na GPB infekcije, dok su vrednosti CRP-a kod infekcija GNB i GPB više u odnosu na gljivične infekcije, ali bez mogućnosti da se definišu granične vrednosti [60]. Pored navedenog, utvrđeno je i da visina CRP-a korelira sa težinom infekcije kod bolesnika sa AML u FN [61].

3.2. Prokalcitonin (PCT)

PCT je peptid koji se sastoji od 116 aminokisline, molekularne mase 13kDa i proizvodi se u štitastoj žlezdi kao prekursor kalcitonina, koji se koristi kao marker za praćenje medularnog karcinoma štitaste žlezde, a ektopično se proizvodi i u drugim vrstama tumora poput karcinoma pluća [62].

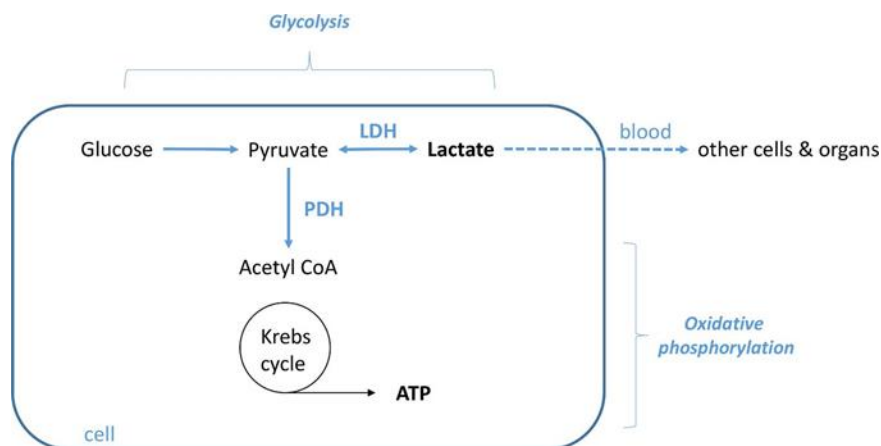
PCT ima daleko veću specifičnost za bakterijske infekcije u odnosu na CRP, što se može objasniti time da oslobađanje PCT-a stimulišu IL-1 β , tumor nekrozis faktor (TNF- α) i IL-6 koji se stvaraju kao odgovor na bakterijske infekcije, dok njegovo oslobađanje inhibišu interferon i drugi citokini koji se stvaraju kao odgovor na virusne infekcije. Porast vrednosti PCT-a se javlja 2-6 sati nakon početka infekcije, pik vrednosti se obično javlja nakon 12 sati i održava se do njene sanacije dejstvom antibiotske terapije ili imunog sistema, ili kombinacijom oba. Kod sanacije infekcije, vrednosti PCT-a opadaju za 50% na dnevnom nivou. Vrednost prokalcitonina korelira sa težinom bakterijske infekcije i ima prognostički značaj u proceni toka infekcije, naročito kod kritično obolelih, odnosno bolesnika u sepsi [63,64]. Iako neinfektivna inflamatorna stanja, alergijske reakcije i autoimune bolesti uglavnom ne utiču na vrednost PCT-a, stanja poput teške bubrežne insuficijencije, srčane insuficijencije, pankreatitisa, opekotina, trauma i tumora poput medularnog karcinoma štitaste žlezde i sitnoćelijskog karcinoma pluća, mogu biti odgovorna za povišenu vrednost PCT-a [64].

Bolesnici sa neutropenijom imaju niže vrednosti PCT-a u odnosu na imunokompetentne osobe u infekciji [65], ali bez obzira na to, vrednost PCT-a korelira sa težinom bakterijske infekcije kod bolesnika sa FN, te ujedno ima veliku dijagnostičku i prognostičku vrednost. Visoke vrednosti PCT-a kod bolesnika sa FN mogu ukazati na bakterijemiju, a prema nekim studijama naročito visoke vrednosti koreliraju sa MDR Gram negativnom bakterijemijom [66,67]. Bez obzira na vrednost PCT-a, pozitivna hemokultura je i dalje zlatni standard za postavljenje dijagnoze bakterijemije [64].

3.3. Laktati

Povišena vrednost laktata, odnosno laktatne kiseline u krvi je povezana sa lošijom prognozom u brojnim akutnim stanjima. Međutim, važno je znati da laktati nisu toksični metaboliti koji se javljaju samo u uslovima hipoksije i/ili hipoperfuzije. U fiziološkim uslovima, u mitohondrijama, procesom glikolize se stvara piruvat, koji se zatim dejstvom piruvat

dehidrogenaze se pretvara u acetil-koenzim A i ulazi u Krebsov ciklus (aerobni metabolizam). Dejstvom laktat dehidrogenaze piruvat se pretvara u laktat i obrnuto [68]. Na slici 1 je prikazan metabolizam laktata u fiziološkim uslovima.



Slika 1. Metabolizam laktata. Preuzeto uz dozvolu autora [68].

Teorija laktatnog šatla ili transportera, najbolje objašnjava metabolizam laktata u organizmu. Stvaranje i trošenje laktata je kontinuiran proces koji se odvija i u aerobnim i anaerobnim uslovima. Stvoreni laktati na mestu intenzivne glikolize i glikogenolize se mogu transportovati u susedne ili udaljene ćelije (npr u mozgu, srcu ili skeletnim mišićima) gde služe kao prekursori glukogena ili kao izvor energije putem oksidacije [69,70].

U uslovima pojačane glikolize, odnosno povećanje proizvodnje laktata u odnosu na potrošnju istih, dolazi do razvoja hiperlaktatemije. Ukoliko je hiperlaktatemija nastala usled hipoksije u stanjima poput teške anemije, cirkulatorne insuficijencije ili enzimske disfunkcije na nivou mitohondrija, onda je u pitanju tip A hiperlaktatemije, a ukoliko se ista javila nezavisno od hipoksije, u stanjima poput malignih bolesti, jetrene i bubrežne insuficijencije ili teških infekcija, onda je u pitanju tip B hiperlaktatemije [71].

Šokno stanje, teška srčana insuficijencija, teška trauma i sepsa su najčešći uzroci laktatne acidoze u kliničkoj praksi. U tim stanjima vrednosti laktata su u korelaciji sa stopom morbiditeta i mortaliteta [71,72]. O prognostičkom značaju laktata u sepsi i septičnom šoku govori i sama činjenica da se prema najnovijoj definiciji septični šok klinički definiše potrebom za vazopresorima kako bi se održao srednji arterijski pritisak preko 65 mmHg, ili porastom vrednosti laktata u krvi preko 2 mmol/l u odsustvu hipovolemije [44,71,73]. Kod septičnih bolesnika

vrednosti laktata i laktatnog klirensa su dobri pokazatelji hipoperfuzije i organske disfunkcije, dok su u prvih 6 sati od započinjanje resuscitacije volumena i u direktnoj korelaciji sa stopom mortaliteta [73].

Vrednost laktata se najčešće određuje iz arterijske krvi. Međutim kako je punkcija arterijskog krvnog suda povezana sa većim brojem potencijalnih komplikacija u odnosu na punkciju venskog krvnog suda, brojne studije su rađene kako bi se procenilo da li laktati iz venske krvi mogu zameniti laktate arterijske krvi. Zaključak većina tih studija jeste da razlika između vrednosti postoji, ali da su one u direktnoj korelaciji i da je vrednost venskih laktata prediktivna za vrednost arterijskih te da ih mogu i zameniti [71,74].

4. Klinički bodovni (skoring) sistemi

Kritično oboleli su bolesnici sa životno ugrožavajućim multiorganskim poremećajima. U većini slučajeva nastanku životno ugrožavajućeg stanja prethodi pogoršanje osnovnih vitalnih parametara, što se često previdi u vanhospitalnim i hospitalnim uslovima. Iz tih razloga je sistematsko praćenje vitalnih parametara od velikog značaja, a u tom cilju i uvođenje u svakodnevni rad, pre svega u bolničkim uslovima, bodovnih sistema za rano prepoznavanje životno ugroženih bolesnika. Brojnim istraživanjima je dokazana važnost primene ovih sistema u svakodnevnom kliničkom radu radi pravovremenog prepoznavanja životno ugroženih bolesnika u hospitalnim uslovima i smanjenje mortaliteta [75]. U ovom radu vitalo ugroženi bolesnici su bolesnici sa AML u fazi FN, te će u daljem tekstu biti prikazani neki od najznačajnijih bodovnih sistema koji su validirani u tom kontekstu.

4.1. *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) skor*

MASCC skor je razvijen kroz multinacionalnu saradnju i objavljen je 2000. godine sa ciljem da se identifikuju bolesnici sa malim rizikom za razvoj komplikacija u fazi FN nakon primenjene hemioterapije [76]. Od tada, objavljeni su brojne prospektivne i retrospektivne studije koje su potvrdile prognostički značaj MASCC skora i kod hospitalnih i vanhospitalnih bolesnika, sa senzitivnošću i specifičnošću do 95% [76,77,78]. U tabeli 1 su prikazani prognozni faktori u MASCC skoru i njihovo bodovanje [78].

Tabela 1. Prognozni faktori u MASCC skoru, njihovo bodovanje i računanje skora.

PROGNOZNI FAKTOR	OCENA
Težina osnovne bolesti <ul style="list-style-type: none"> • bez simptoma ili su prisutni blagi simptomi • umereni simptomi • teški simptomi 	5 3 0
Bez hipotenzije (sistolni krvni pritisak > 90 mmHg) <ul style="list-style-type: none"> • da • ne 	5 0
Bez hronične obstruktivne bolesti pluća <ul style="list-style-type: none"> • da • ne 	4 0
Solidni tumor ili hematološki malignitet bez prethodne gljivične infekcije <ul style="list-style-type: none"> • da • ne 	4 0
Bez dehidracije; ne zahteva parenteralnu nadoknadu tečnosti <ul style="list-style-type: none"> • da • ne 	3 0
Ambulantni bolesnik na inicijlanoj prezentaciji FN <ul style="list-style-type: none"> • da • ne 	3 0
Životna dob <60 godina	2
Životna dob ≥60 godina	0
<p><i>Napomena: kod težine osnovne bolesti, izabrati 5, 3 ili 0 (bodovi se ne sabiraju)</i></p> <p><i>Vrednost skora 21 ili više je prediktor niskog rizika za razvoj komplikacija kod FN</i></p>	

Brojni radovi su ukazali i na neke nedostatke MASCC skora, naročito kada su u pitanju ambulantni bolesnici, te je predloženo da se uz MASCC skor izračuna vrednost i CISNE skora radi adekvatne stratifikacije rizika [79], dok je sa druge strane predložen i eventulani dodatak analize PCT-a u rutinskoj praksi MASCC skoru što bi uticalo na povećanje njegove prediktivne vrednosti [80].

4.2. The Clinical Index of the Stable Febrile Neutropenia (CISNE) skor

Protokol lečenja FN, bez obzira na etiologiju je dugi niz godina podrazumevao obaveznu hospitalizaciju uz parenteralnu, odnosno intravensku primenu antibiotske terapije. Međutim kako je navedena praksa predstavljala veliko opterećenje kako za bolesnike tako i zdravstveni sistem, javila se potreba za identifikaciju bolesnika koji su pod malim rizikom za razvoj komplikacija tokom epizode jatrogene FN i da se takvi bolesnici leče ambulantno, peroralnom antibiotskom terapijom [81]. Inicijalno je publikovan MASCC skor 2000. godine, a potom je 2015. godine kroz multinacionalu saradnju razvijen i publikovan CISNE skor. CISNE kao i MASCC skor je razvijen za procenu bolesnika koji se leče od solidnih tumora i kod kojih se javlja FN nakon primenjene hemioterapije. Bolesnici sa CISNE skorom 0 imaju mali rizik za razvoj komplikacija tokom FN, oni sa skorom 1-2 imaju srednji rizik, dok bolesnici sa skorom 3 ili više imaju visok rizik za razvoj komplikacija [82]. U tabeli 2 su prikazani prognozni faktori u CISNE skoru i njihovo bodovanje [81].

Tabela 2. Prognozni faktori u CISNE skoru, njihovo bodovanje i tumačenje skora.

PROGNOZNI FAKTOR		OCENA
ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) skor ≥ 2		2
Stresom indukovana hiperglikemija; vrednost ŠUK-a (šećera u krvi) kod nedijabetičara veća od 6,7 mmol/l ili vrednost ŠUK-a veća od 13,8 mmol/l kod dijabetičara ili bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji		2
Hronična obstruktivna bolest pluća (HOBP) na terapiji		1
Hronična kardiovaskularna bolest		1
Mukozitis gradus ≥ 2 prema NCI (<i>National Cancer Institute</i>)		1
Broj monocita manji od 200/ μ l		1
SKOR	INTERPRETACIJA	
0 - mali rizik	1,1-1,5% verovatnoća razvoja komplikacija unutar 7 dana	
1-2 - srednji rizik	4-6,2% verovatnoća razvoja komplikacija unutar 7 dana	
≥ 3 - visok rizik	34-95% verovatnoća razvoja komplikacija unutar 7 dana	

Do sada su publikovani brojni radovi koji ukazuju na veću senzitivnost CISNE skora u odnosu na MASCC skor, naročito ako se kao kritična vrednost uzme vrednost skora 1, odnosno da su bolesnici sa malim rizikom za razvoj komplikacija oni koji imaju vrednost skora 1 ili 0 [83]. Aktuelne preporuke ASCO (*The American Society of Clinical Oncology*) i IDSA za stratifikaciju rizika bolesnika sa FN savetuju upotrebu i MASCC i CISNE skora, dok ESMO preporuke i dalje savetuju upotrebu samo MASCC skora bez osvrta na CISNE skor. NCCN savetuje upotrebu MASCC ili CISNE skora uz ostale parametre [84].

4.3. *The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skor*

SOFA skor je razvijen 1994. godine nakon koncesusa, sa ciljem da kvantitativno i objektivno, koliko je to moguće, opiše stepen organske disfunkcije ili insuficijencije kod određenih bolesnika ili grupe bolesnika. Iako je namena skora bila da opiše sled organske disfunkcije kod kritično obolelih, a ne da predvidi stopu mortaliteta, ubrzo je utvrđena i njegova prognostička vrednost [85]. Vremenom je skor postao jedan od najznačajnijih i najšire korišćenih kod kritično obolelih u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL), a na to ukazuje i poslednja definicija sepsa iz 2016. godine koja sepsu definiše kao životno-ugrožavajuću organsku disfunkciju prouzrokovanom neadekvatnim odgovorom domaćima na infekciju. U ovom kontekstu organska disfunkcija se definiše kao porast vrednosti SOFA skora za 2 ili više bodova [44,85]. Na značaj skora ukazuje i to što ga EMA (*the European Medicines Agency*) koristi kao kriterijum za procenu efikasnosti novih lekova i terapijskih postupaka u kliničkim studijama kod kritično obolelih u JIL. SOFA skor sa bavi procenjivanjem šest parametara koji predstavljaju šest organskih sistema: respiratorni, kardiovaskularni, renalni, neurološki, hepatalni i hematološki, dodeljujući ocene od 0-4. Prognozni faktori u SOFA skoru i njihovo bodovanje prikazano je u tabeli 3 [85].

Tabela 3. Prognozni faktori u SOFA skoru i njihovo bodovanje.

SOFA skor	0	1	2	3	4
Respiratorni sistem PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	≤400	≤300	≤200 uz respiratornu potporu	≤100 uz respiratornu potporu
Hematologija broj trombocita x10 ⁹ /l	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Jetrena funkcija bilirubini μmol/l	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Kardiovaskularni sistem Hipotenzija	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin ≤5 μg/kg/min ili Dobutamin (bilo koja doza)	Dopamin >5 μg/kg/min ili adrenalin ≤0,1 μg/kg/min ili noradrenalin ≤0,1 μg/kg/min	Dopamin >15 μg/kg/min ili adrenalin >0,1 μg/kg/min ili noradrenalin >0,1 μg/kg/min
Nervni sistem GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Bubrežna funkcija kretinin μmol/l ili diureza	<110	110-170	171-299	300-440 ili <500ml	>440 ili <200ml
MAP - mean arterial pressure -srednji arterijski pritisak GCS - Galsgow coma scale					

Dobro je poznato da je prijem bolesnika sa hematološkim malignitetima, uključujući i AML, u JIL povezan sa lošom prognozom, zbog čega su sprovedene brojne studije čiji je zaključak bio isti- kratkoročna prognoza je determinisana težinom bolesti na prijemu u JIL, nezavisno od osnovne hematološke bolesti [45]. Ispitivan je i značaj brojnih scoring sistema, uključujući i SOFA skor. Uzimajući u obzir da se kod hematoloških bolesnika javlja trombocitopenija u sklopu osnovne bolesti, kao i posledica lečenja iste, predloženo je da se parametar trombocita isključi iz SOFA skora kada su u pitanju hematološki bolesnici. Takođe je predloženo da se isključi i neurološka komponenta (GCS), jer su bolesnici u JIL često pod uticajem sedativa. Tako je došlo do formiranja SOFAhem skora koji predstavlja SOFA skor izuzev hematološke i neurološke komponente [86]. Još jedna modifikacija SOFA skora vredna pomena jeste SOFA-HM, koja je prilagođena kritično obolelima sa FN, dodavanjem podatka o prethodnoj infekciji klasičnom SOFA skoru - ukoliko je bolesnik bio bez infekcije tokom 90 dana pred prijem u JIL dodeljuje se 0 bodova, ukoliko je imao infekciju 31-90 dana pred prijem u JIL dodaju se 2 boda, a ukoliko je

imao infekciju 30 dana ili manje pred prijem u JIL dodaje se 4 boda SOFA skoru [87]. Međutim, ni SOFAhem niti SOFA-HM nisu detaljnije ispitivani i validirani u većim studijama i metaanalizama, kao što je to SOFA skor.

4.4. qSOFA skor

Kako se većina prognoznih skorova oslanja između ostalog i na određene laboratorijske nalaze, to znači da je za procenu stanja bolesnika na osnovu vrednosti skora potrebno vreme. Radna grupa trećeg internacionalnog konsenzusa o sepsi je prepoznala potrebu za definisanjem bodovnog sistema koji bi bio lak za upotrebu, jednostavan za procenu i to pored bolesničke postelje, za skrining potencijalno septičnih bolesnika. Seymour i saradnici su sproveli veliku retrospektivnu studiju i definisali su tri prognostička faktora koji čine qSOFA skor [44]. Za svaki parametar ukoliko je pozitivan dodeljuje se jedan bod, a faktori su: poremećaj mentalnog statusa (GCS <15), vrednost sistolnog krvnog pritiska ≤ 100 mmHg, i 22 ili više respiracije u minuti. Vrednost skora 2 ili veća bi ukazivala na potencijalno septičnog bolesnika. Skor je publikovan sa preporukom da se koristi u skriningu potencijalno septičnih ambulantnih bolesnika i bolesnika na opštim odeljenjima [44,88].

Prednosti qSOFA skora su to što je jednostavan i brz za primenu, procena se izvrši za nekoliko minuta i ne zahteva nikakve laboratorijske analize te je samim tim i jeftin. Međutim, brojne studije su ukazale na njegove nedostatke: manja senzitivnost i specifičnost u odnosu na ostale scoring sisteme i manja prognostička vrednost, te se za sada ne savetuje njegova upotreba umesto već usvojenih bodovnih sistema u prijemnim ambulantom urgentnih centara i JIL-a, ali je svakako korisno koristiti ga uz ostale scoring sisteme i u prijemnim ambulantom gde ne postoji mogućnost sprovođenja laboratorijskih analiza [89,90]. Kada su u pitanju hematološki bolesnici, utvrđena je superiornost SOFA skora u odnosu na qSOFA skor u prepoznavanju septičnih bolesnika i proceni stope mortaliteta kritično obolelih [91].

4.5. *The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skor*

Od kada je prvi put publikovan 1985. godine, pa do današnjeg dana, APACHE II skor predstavlja jedan od najčešće i najšire korišćenih scoring sistema u JIL i koji ima dobru prediktivnu vrednost kada je u pitanju rana stopa mortaliteta, nezavisno od toga da li je uzrok prijema u JIL hirurški ili nehirurški [92]. Parametri koji se procenjuju u APACHE II skoru i njihovo ocenjivanje

prikazano je u tabeli 4. Vrednosti skora se kreću od 0-71, a veća vrednost skora je povezana sa lošijom prognozom [93].

Tabela 4. Parametri za procenu APACHE II skora i njihovo bodovanje.

Parametar	Bodovanje								
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura C°	≥41	39-40,9	-	38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
MAP mmHg	≥160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	≤49
Srčana frekvencija /min	≥180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	≤39
Respiracije/min	≥50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	≤5
Oksigenacija mmHg PaO ₂ , FiO ₂ ≥0,5 PaO ₂ , FiO ₂ <0,5	500	350-499	200-349	-	>200 <70	61-70	-	55-60	<55
Acidobazni status (pH)	≥7,7	7,6-7,69	-	7,5-7,59	7,33-7,49	-	7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Natrijum mEq/l	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	≤110
Kalijum mEq/l	≥7	6-6,9	-	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	-	<2,5
Kretinin mg/dl	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9	-	0,6-1,4	-	<0,6	-	
Hematokrit %	≥60	-	50-59,9	46-49,9	30-45,9	-	20-29,9	-	<20
Leukociti x10 ⁹ /l	≥40	-	20-39,9	15-19,9	3-14,9	-	1-2,9	-	<1
GCS	15 - prava, odnosno aktuelna ocena GCS								
Godine starosti	≤44 = 0, 45-54 = 2, 55-64 = 3, 65-74 = 5, ≥75 =6								
Hronične bolesti/ organske insuficijencije	5 bodova ukoliko je u pitanju nehirurška bolest ili stanje nakon akutnog hirurškog oboljenja 2 boda ukoliko je u pitanju stanje nakon elektivne hirurgije								

Iako su se nakon publikovanja i validacije APACHE II skora javile i modifikacije, odnosno novije verzije skora: APACHE III i IV, sprovedene su brojne studije kojima je potvrđeno da ne postoji značajna razlika između prognostičkih vrednosti APACHE II, III i IV u proceni rizika od mortaliteta septičnih bolesnika u JIL [94,95]. Kada su u pitanju onkološki i hematološki bolesnici u sepsi, smatra se da status, odnosno kontrola bolesti uz APACHE II skor imaju veću vrednost u odnosu na sam APACHE II skor [96].

4.6. The Modified Early Warning Score (MEWS)

Bolesnici primljeni u JIL sa redovnih odeljenja imaju veću stopu mortaliteta u odnosu na one koji su primljeni direktno preko prijemne ambulante ili hirurške sale. Kao razlog tome se navodi kašnjenje u prepoznavanju pogoršanja stanja bolesnika. Iz tog razloga su Stenhouse i saradnici 1999. publikovali MEWS kao bodovni sistem koji je lak i brz za upotrebu, procenjuje se pored bolesničke postelje i ne zahteva laboratorijske analize, što ga čini i jeftinim [97]. Parametri koji se procenjuju u MEWS skoru i njihovo bodovanje je prikazano u tabeli 5 [75].

Tabela 5. Parametri za procenu MEWS-a i njihovo bodovanje.

Parametar	Bodovanje						
	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3
Sistolni krvni pritisak mmHg	≤70	71-80	81-100	101-199	-	>200	-
Srčana frekvenca/min	-	≤40	41-50	51-100	101-110	111-130	≥131
Broj respiracija/min	-	≤8	-	9-14	15-20	21-29	-
Telesna temperatura C°	-	≤35	35,1-36	36,1-38	38,1-38,5	≥38,6	-
Stanje svesti	-	-	nova konfuzija, agitacija	budan	reaguje na poziv	reaguje na bolnu draž	Ne odgovara
Diureza	<10ml/h	<20ml/h	-	-	-	-	-

Za razliku od ostalih scoring sistema, MEWS je namenjen pre svega medicinskim sestrama i tehničarima, sa idejom da se kod bolesnika na odeljenju u određenim intervalima redovno kontroliše MEWS. Ukoliko se izračuna MEWS 3 ili više kod određenog bolesnika poziva se odmah nadležni lekar koji je dužan da preduzme terapijske mere. Ukoliko ne dođe do poboljšanja ili se javi dalje pogoršanje potrebna je konsultacija specijalista intenzivne medicine i bolesnik se blagovremeno premešta na odeljenje više nege i terapije [98].

4.7. The Logistic Organ Dysfunction System (LODS) skor

LODS skor je publikovan 1996. godine, kao bodovni sistem za procenu stepena organske disfunkcije, a ujedno je i prognostički model za procenu moraliteta kod kritično obolelih. Procenjuje se 6 parametara i oni se ocenjuju. Vrednosti skora se kreću od 0-22, s tim da je viša vrednost skora povezana sa lošijom prognozom. LODS skor od 22 boda previđa stopu mortaliteta od 99,7% [99]. Najveću prediktivnu vrednost kod kritično obolelih ima inicijalna vrednost skora, dok su se za praćenje stanja bolesnika u JIL, drugi sistemi poput SOFA sistema pokazali kao značajniji [100]. U tabeli 6 su prikazani parametri od značaja za LODS skor i njihovo bodovanje [101].

Tabela 6. Parametri za procenu LODS skora i njihovo bodovanje.

Organski sistem	Parametar	Bodovanje						
		5	3	1	0	1	3	5
Nervni sistem	GCS	3-5	6-8	9-13	14-15	-	-	-
Kardiovaskularni sistem	Srčana frekvenca/min	<30	-	-	30-139	140	-	-
	Sistolni krvni pritisak mmHg	<40	40-69	70-89	90-239	240-269	≥270	-
Renalni sistem	urea (mmol/l)	-	-	-	<6	6-9,9	10-19,9	≥20
	kreatinin (μmol/l)	-	-	-	<106	106-140	>140	-
	diureza (l)	<0,5	0,5-0,74	-	0,75-9,99	-	-	≥10
Respiratorni sistem	PaO ₂ /FiO ₂ (na MVP)	-	<150	≥150	bez MVP	-	-	-
Hematologija	Leukociti x10 ⁹ /l	-	<1	1-2,4	2,5-49,9	-	-	-
	Trombociti x10 ⁹ /l	-	-	-	≥50	<50	-	-
Jetrena funkcija	bilirubini (μmol/l)	-	-	-	<34,2	≥34,2	-	-
	PT (iznad standarda %)	-	-	25	< 25	-	-	-

MVP - mehanička ventilatorna potpora

PT - protrombinsko vreme

5. Gljivične infekcije kod obolelih od AML

Invazivne gljivične infekcije (IGI) su oportunističke infekcije koje predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod obolelih od AML [41,102]. Incidenca IGI kod hematoloških bolesnika se kreće od 2% pa i do 49% u zavisnosti od centra, sa stopom mortaliteta koja doseže i do 60%. [103]. Indukciona terapija i faza aplazije post-indukcione terapije su periodi koji sa sobom nose najveći rizik za razvoj IGI kod obolelih od AML [104].

Visoka stopa morbiditeta i mortaliteta kao posledica IGI kod obolelih od AML bila je razlog da se razmišlja o optimizaciji profilakse IGI, ne samo primenom antigljivične profilakse, već i stratifikacijom rizika za razvoj IGI i ranom identifikacijom bolesnika sa visokim rizikom za razvoj IGI kod kojih bi se eventualno započela preemtivna terapija. Među faktorima rizika koji su nezavisni od hemioterapije su starija životna dob, HOBP, šećerna bolest, pušenje (davana i marihuane), kao i izloženosti prašini na radnom mestu ili rekonstruktivnim radovima [104]. U više radova se pominje skok u broju IGI među hematološkim bolesnicima koji je povezan sa rekonstruktivnim radovima u bolnicama [105]. Interesantno je da bolesnici sa višim BMI (*body mass index*) imaju manju incidencu IGI, odnosno da gojaznost nije faktor rizika, već protektivni faktor kada su u pitanju IGI [104].

5.1. Najčešći uzročnici IGI kod obolelih od AML

Aspergillus spp i *Candida spp* su najznačajniji uzročnici IGI kod obolelih od AML, sa predominacijom *Aspergillus spp* koji je prema nekim studijama uzrok čak 80% IGI kod obolelih od AML u fazi neutropenije. Među predstavnicima *Aspergillus spp* najčešći su *Aspergillus fumigatus* i *Aspergillus flavus*, dok je *Candida albicans* najznačajniji predstavnik *Candide spp* i ujedno najčešći uzročnik kandidemije, dok su *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* i *Candida parapsilosis* ređi ali takođe značajni predstavnici *Candida spp*. Gljive iz reda *Mucorales*, kao uzročnici mukormikoze, odnosno zigomikoze i *Fusarium spp* izazivaju vrlo teške i po život opasne infekcije, ali su na sreću i najređi uzročnici IGI kod obolelih od AML [106].

5.2. Kliničke manifestacije IGI kod obolelih od AML

Gljivice su retko uzrok inicijalne FN, već su češće uzrok perzistentne ili rekurentne temperature nakon prve nedelje neutropenije. Najčešće ulazno mesto za gljivice iz roda *Candida*

spp je oštećena mukoza gastrointestinalnog trakta, dok je za *Aspergillus spp* to respiratorni trakt, inhalacijom spora [107].

Povišena temperatura je često jedina manifestacija kandidemije, s tim da se u nekim slučajevima može javiti i nodularni eritem na koži. Kod obolelih od AML, prosečno vreme za pojavu kandidemije je 2-3 nedelje nakon započinjanja indukciono hemioterapije i ona se najčešće manifestuje hepatospleničnom formom. Simptomi hepatosplenične kandidijaze su obično nespecifični: nelagodnost i bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, dijarealni sindrom i ponekad pojava žutice. Upotreba CVK u JIL je takođe povezana sa povećanim rizikom od kandidemije, naročito kod hematoloških bolesnika. Od kada je uvedena profilaktička upotreba azola kod obolelih od AML non-*albicans* sojevi *Candida* su postali glavni izazivači kandidemije [108].

Plućna aspergiloza, odnosno angioinvazivna aspergiloza je najčešća manifestacija infekcije *Aspergillus*-om *spp* kod obolelih od AML. Najčešće se javlja nakon indukciono terapije kod bolesnika sa AML i čini čak 68% svih slučajeva angioinvazivne aspergiloze kod hematoloških bolesnika. Pored pneumonije, koja se najčešće manifestuje suvim nadražajnim kašljem, povišenom temperaturom rezistentnom na primenu antibiotske terapije, respiratornim distresom, a ponekad samo bolovima u grudima, ređe mogu da se jave infekcije sinusa i centralnog nervnog sistema (CNS) [109].

Mukormikoza se najčešće manifestuje u obliku rino-orbito-cerebralne, plućne ili sistemske mukormikoze. Infekcije gljivicama iz reda Mucorales i *Fusarium spp* su teške i po život opasne, a naročito su pod rizikom dijabetičari i imunokompromitovani bolesnici na dugotrajnoj kortikosteroidnoj terapiji [106].

5.3. Dijagnoza IGI kod obolelih od AML

Kako dijagnostika IGI kod bolesnika u JIL, tako i kod hematoloških bolesnika, predstavlja veliki klinički izazov, *The European Organization for Research and Treatment of Cancer* i *the Mycoses Study Group Education and Research Consortium* (EORTC/MSGERC) su 2020. godine revidirale smernice za dijagnostiku i definicije kada su u pitanju IGI. Postoje 3 nivoa dokaza IGI: dokazana infekcija, verovatna i moguća i u daljem tekstu kratko će biti opisane sve tri kategorije za invazivnu kandidijazu (kandidemija i duboko usađena kandida) i invazivnu aspergilozu.

5.3.1. Invazivna kandidijaza (IK)

Dokazana IK podrazumeva patohistološku ili citopatološku potvrdu kandidate u materijalu dobijenom biopsijom ili iglenom punkcijom inače sterilnog područja ili pozitivnu mikološku kulturu na kandidu uz klasične radiološke znake infekcije područja odakle je uzorkovan materijal ili pozitivnu hemokulturu na kandidu.

Verovatna IK podrazumeva jedan klinički kriterijum (klasičan fundoskopski nalaz ili hepatosplenični infiltrati opisani kompjuterizovanom tomografijom (CT-om)), jedan mikološki kriterijum (pozitivan nalaz na 1,3 β -D-glukan u dva uzastopna uzorka ili pozitivna kultura na kandidu iz intraabdominalnog uzorka) i najmanje jedan kriterijum vezan za bolesnika, odnosno domaćina (kortikosteroidna terapija: 20mg/dnevno ili više; neutropenija; poremećaj integriteta gastrointestinalne mukoze: operacije, povrede, hemioterapija; narušen integritet kožne barijere: CVK, hemodijaliza; kolonizacija kandidom i transplantacija MČH ili solidnih organa) [110].

Moguća IK podrazumeva isto što i verovatna IK sa izuzetkom mikološkog kriterijuma, odnosno potrebno je da se ispuni najmanje 1 klinički kriterijum i najmanje 1 kriterijum vezan za bolesnika, odnosno domaćina [111].

5.3.2. Invazivna aspergiloza (IA)

Dokazana IA podrazumeva patohistološku ili citopatološku potvrdu hifa aspergilusa u materijalu dobijenom biopsijom ili iglenom punkcijom inače sterilnog područja ili pozitivnu mikološku kulturu na aspergillus uz klasične radiološke znake infekcije područja odakle je uzorkovan materijal.

Verovatna IA podrazumeva najmanje 1 mikološki kriterijum (citologija ili direktna mikroskopija materijala iz donjih respiratornih puteva pozitivna na hife aspergilusa, galaktomanan index u serumu $>0,5$ ili u BAL-u $>0,8$) uz najmanje 1 kliničko/radiološki kriterijum (neobjašnjena plućna infekcija sa znacima cirkumskriptne infiltracije pluća na CT-u, sa ili bez halo znaka, vazdušne krescent formacije, kavitacije, lobarne konsolidacije, traheobronhalna ulceracija, plakovi ili eshare viđene bronhoskopijom) i najmanje 1 kriterijum vezan za bolesnika, odnosno domaćina (kortikosteroidna terapija: 20mg/dnevno ili više, neutropenija, HOBP, bronhiektazije, dekompenzovana ciroza jetre, transplantacija MČH, maligne hemopatije, imunosupresivna terapija, infekcija virusom humane imunodeficijencije, teške virusne pneumonije) [110].

Moguća IA podrazumeva isto što i verovatna IA sa izuzetkom mikološkog kriterijuma, odnosno potrebno je da se ispuni najmanje 1 klinički kriterijum i najmanje 1 kriterijum vezan za bolesnika, odnosno domaćina [111].

5.4. Serumski markeri IGI

5.4.1. Galaktomanan

Galaktomanan je polisaharidni antigen koji se uglavnom nalazi u sastavu ćelijskog zida gljivica iz reda *Aspergillus spp.* Galaktomanan se oslabada u krv i druge telesne tečnosti u ranoj fazi gljivične invazije i održava se 1-8 nedelja. Otuda bi detekcija galaktomanana ELISA tehnikom (*enzyme-linked immunosorbent assay*) mogla uticati na rano otkrivanje IA kod hematoloških bolesnika. Galaktomanan se može detektovati u krvi, odnosno serumu i BAL-u (kriterijum za IA prema EORTC/MSGERC iz 2020. godine) [112].

Kod bolesnika sa AML koji se leče beta laktamskim antibioticima (piperacilin, piperacilin-tazobaktam, amoksicilin-klavulonska kiselina) i kod kojih se analizira galaktomanan iz seruma, mogu se dobiti lažno pozitivni rezultati. To treba uvek uzeti u obzir ukoliko se dobije pozitivan rezultat uz odsustvo ostalih kriterijuma za dijagnozu IA. U tim situacijama potrebno je ponoviti galaktomanan 5 dana po završetku antibiotske terapije [113].

Prema ECIL-4 preporukama, potrebno je raditi skrining galaktomanana kod bolesnika sa AML dva puta nedeljno sve do oporavka granulocitopoeze sa ciljem da se rano dijagnostikuje IA [114, 115]. Jednokratna vrednost galaktomanana $\geq 0,7$ ili dve uzastopne vrednosti $\geq 0,5$, zahtevaju dalju obradu bolesnika u pravcu dijagnostike IA. Potrebno je pratiti vrednosti galaktomanana i u toku sprovođenja antigljivične terapije. Ukoliko se vrednost galaktomanana održava ili raste u toku terapije, to je indikator lošeg terapijskog odgovora i loše prognoze. Vredno je napomenuti da galaktomanan iz BAL-a ima veću senzitivnost i specifičnost u odnosu na vrednosti iz seruma, kako kod neutropeničnih, tako i kod imunokompetentnih bolesnika [115].

5.4.2. Manan

Manan je karbohidratni sastavni deo spoljašnjeg sloja ćelijskog zida kandidate i prva je komponenta kandidate koja dolazi u dodir sa imunim sistemom domaćina. Iako se smatra da manan pokreće antifungalne mehanizme imuniteta domaćina, ujedno je i faktor virulencije kandidate koji je u direktnoj vezi sa patogenezom i težinom kandida infekcije. Visoke vrednosti manana se

detektuju u krvi bolesnika sa IK i kod progresije bolesti [116]. Pozitivnost manan testa se javlja rano u toku IK, već oko 6. dana, s tim da mu je prema većini studija dijagnostička vrednost umerena [117]. U krvi bolesnika mogu se detektovati manan antigen i anti-manan antitela, s tim da manan antigen ima veću specifičnost, a ujedno i dijagnostičku vrednost, naročito kod hematoloških bolesnika [118].

Pre 30 godina definisan je *Candida Colonisation Index* (KCI) kao sredstvo koje bi pomoglo u ranoj identifikaciji bolesnika pod rizikom za razvoj IK. KCI se definiše kao odnos broja mesta (izuzev krvi) čije su kulture pozitivne na kandidu, u odnosu na ukupan broj mesta čije su kulture uzorkovane [119]. Evaluacijom KCI uz manan antigen povećava se verovatnoća za adekvatnu ranu dijagnostiku IK [117].

5.4.3. 1,3 β -D-glukan (BDG)

BDG je polisaharidni sastavni deo ćelijskog zida većine gljivica, sa izuzetkom *cryptococci*, *zygomycetes* i *blastomyces dermatitidis*, iz čijeg zida se oslobađa minimalna količina ili se ne oslobađa uopšte BDG u serum bolesnika [120,121]. BDG postaje pozitivan vrlo rano u toku IGI, često i pre pojave simptoma, kliničkih i radioloških znakova za IGI. Otuda se savetuje rutinsko testiranje hematoloških bolesnika, naročito bolesnika sa AML i u procesu transplantacije MČH, dva puta nedeljno na BDG [121]. Prognostička vrednost BDG je evaluirana u više od 200 studija i metaanaliza, te je utvrđeno da mu je senzitivnost visoka, oko 95%, sa nešto nižom specifičnošću usled lažno pozitivnih rezultata. Lažno pozitivni rezultati se mogu javiti usled jatrogene kontaminacije (formulacije određenih lekova sadrže BDG) i intestinalne translokacije koja nastaje usled oštećenja crevne barijere. Primećeno je da bolesnici koji primaju intravenske preparate albumina, imunoglobulina, pegilovanu asparginazu i faktore koagulacije mogu imati lažno pozitivan BDG, kao i hematološki bolesnici sa teškim mukozitisom bez znakova IGI [122]. Bakterijemija takođe može u retkim slučajevima biti razlog lažno pozitivnog BDG testa kod hematoloških bolesnika bez drugih znakova za IGI [123].

Kombinacija serumskih biomarkera za gljivične infekcije svakako je superiornija u odnosu na upotrebu pojedinačnih markera, a uz to i testiranje BAL-a povećava verovatnoću za adekvatno postavljanje dijagnoze IGI kod hematoloških bolesnika [124].

5.5. Profilaksa i terapija IGI kod bolesnika sa AML

Antifungalni lekovi iz grupe azola se preporučuju kao profilaksa IGI kod hematoloških bolesnika kod kojih se očekuje protrahovana neutropenija. Posakonazol se prema brojnim internacionalnim smernicama preporučuje kao profilaksa IGI u indukcionoj terapiji bolesnika sa AML i dokazano je da smanjuje incidencu IGI u indukcionoj terapiji i do 75% [125].

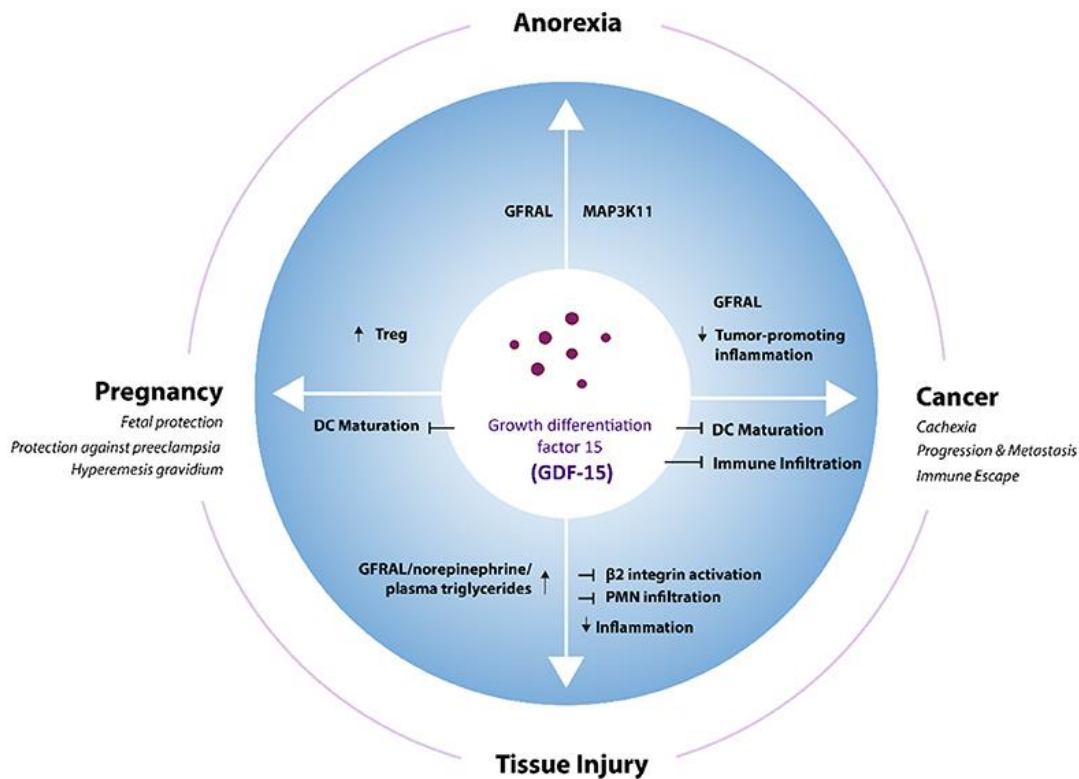
Terapija IGI može biti empirijska, preemtivna i ciljana. Kao empirijska terapija najčešće se koriste lipozomalni amfotericin B i kaspofungin. Preemtivna terapija podrazumeva da se kod visoko rizičnih bolesnika započne antifungalna terapija ne čekajući da se ispune kriterijumi za dokazanu ili verovatnu IGI. Terapija antifungicima može se sprovoditi kao monoterapija (najčešće), ali može biti i sekvencionalna ili kombinacija više antifungika istovremeno [126]. Prilikom izbora antifungika mora se voditi računa o neželjenim dejstvima leka, kao i potencijalnim interakcijama sa drugim lekovima [127].

6. Faktor rasta i diferencijacije 15 - *growth/differentiation factor 15* (GDF-15)

GDF-15 je divergentni član porodice faktora rasta i diferencijacije beta - transforming growth factor β (TGF- β) i u literaturi ima više naziva među kojima su: inhibitorski citokin makrofaga -1 (*macrophage inhibitory cytokine-1*, MIC1), nesteroidni anti-inflamatorni lekom inducibilan gen 1 (*non-steroidal anti-inflammatory drug-inducible gene -1*, NAG-1), faktor porekla prostate (*prostate-derived factor*, PDF) i placentalni transformišući faktor rasta beta (*placental transforming growth factor-beta*, pTGFB) [128]. Gen za transkripciju GDF-15 nalazi se na hromozomu 19p12–13.1. Inicijalno se sintetiše u obliku propeptida koji se obrađuje u endoplazmatskom retikulumu i oslobađa u obliku dimera molekularne težine 25kDa [129]. Zbog male molekularne težine izlučuje se putem bubrega, te je njegov poluživotni vek oko 3 sata u cirkulaciji [128].

GDF-15 je otkriven 1997. godine, inicijalno u makrofazima, a potom epitelnom tkivu i plazmi [130]. Međutim, placenta je jedino mesto gde su prisutne velike količine GDF-15 u fiziološkim uslovima, kako na placentalnoj tako i fetalnoj membrani, što najverovatnije igra značajnu ulogu u očuvanju fetusa, odnosno trudnoće tako što suprimira produkciju proinflammatoryh citokina u uterusu i promovise imunotoleranciju prema fetusu [129]. U toku trudnoće registruju se visoke vrednosti GDF-15, koje rastu postepeno i pik vrednosti se javlja u trećem trimestru [131]. Uočeno je da niske vrednosti GDF-15 između 6 i 13 gestacijske nedelje

moгу biti prediktor spontanog pobačaja [132]. Povišene vrednosti GDF-15 patofiziološki se mogu javiti kao odgovor na ćelijski distres prouzrokovan hipoksijom, anoksijom, inflamacijom, povredom tkiva ili tumorskim procesom [129]. Na slici 1, prikazan je udeo GDF-15 u određenim fiziološkim i patološkim stanjima [128].



Slika 2. GDF-15 u različitim fiziološkim i patološkim stanjima [128].

DC - dendritične ćelija, Treg - T regulatorni limfociti

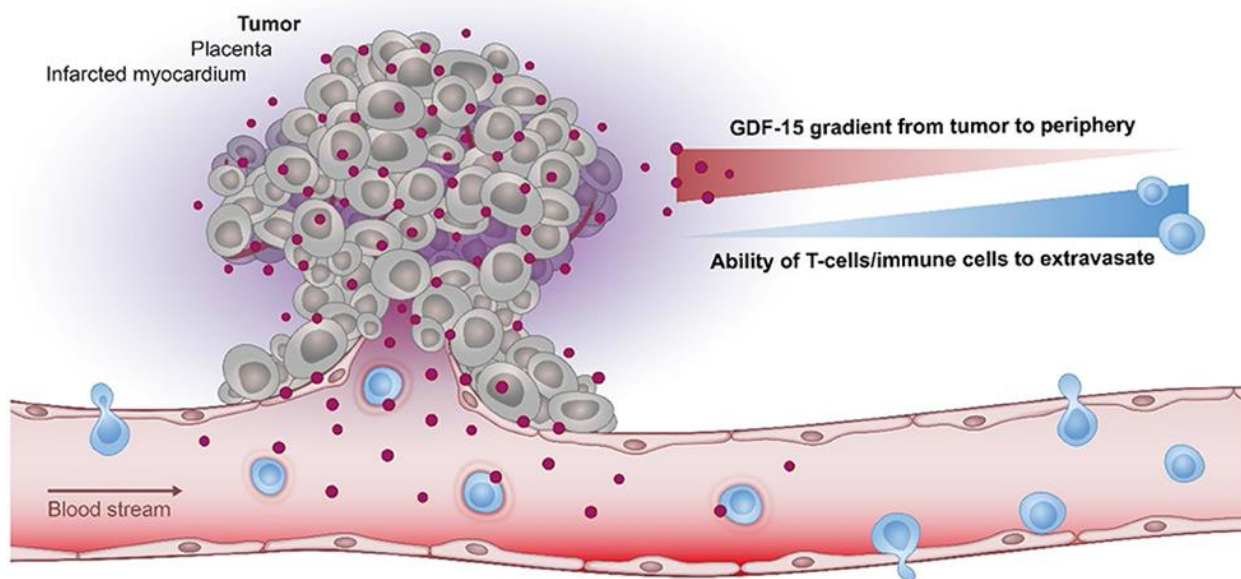
Poznato je da GDF-15 ima pro- i anti-tumorski efekat, iako preovlađuje pro-tumorski efekat. Ima važnu ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti tako što inhibiše hipertrofiju miokarda, a ima i kako pro- tako i anti-aterosklerotski efekat. Ima i renoprotektivni efekat [129]. Deluje i na *glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) family receptor α-like* GFRAL u moždanoj masi izazivajući averziju prema hrani što dovodi do anoreksije i kaheksije [133].

GDF-15 je povezan sa brojnim bolestima gde ujedno i predstavlja prediktor loše prognoze i mortaliteta. Brojna istraživanja su pokazala da povišene vrednosti GDF-15, naročito u starijoj populaciji, predstavljaju opšti marker morbiditeta i mortaliteta, nezavisno od osnovne bolesti [129,134]. Povišene vrednosti GDF-15 se viđaju u kardiovaskularnim bolestima, hroničnoj srčanoj

slabosti, plućnoj hipertenziji, plućnoj tromboemboliji i nezavistan je prediktor cerebrokardiovaskularnog inzulata i mortaliteta [135,136]. Kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom, naročito hemodijaliznih bolesnika, povišene vrednosti GDF-15 su povezane sa lošom prognozom i većom stopom mortaliteta [137]. Kod bolesnika sa HOBP-om, povišene vrednosti GDF-15 su povezane sa većim brojem egzacerbacija na godišnjem nivou, pogoršanjem plućne funkcije i povećanom stopom mortaliteta [138]. Povišene vrednosti GDF-15 su opisane u brojnim malignitetima (karcinom prostate, melanom, karcinom pankreasa, kolorektalni karcinom, karcinom dojke, karcinom jajnika, gliom, multipli mijelom), gde se njegoa uloga povezuje sa karcinogenezom, hemiorezistencijom, lošom prognozom i povećanom stopom mortaliteta [129].

6.1. GDF-15 i njegoa uloga u karcinogenezi

Uloga GDF-15 u karcinogenezi je dobro ispitana u brojnim malignitetima i poznato je da GDF-15 stimuliše proliferaciju malignih ćelija, njihovo očuvanje i promoviše kako hemio- tako i radio-rezistenciju tumora. GDF-15 stimuliše i angiogenezu, što je veoma važno za ishranu tumorskog tkiva i doprinosi širenju malignog procesa, odnosno metastatskoj sposobnosti malignih ćelija. Slika 2. prikazuje deo mehanizma kojim GDF-15 promoviše karcinogenezu.



Slika 3. Imunomodulatorna uloga GDF-15 u karcinogenezi [129].

Uz navedeno, poznato je da GDF-15 stimuliše lizu kostiju i imunomodulaciju, odnosno smanjuje infiltraciju tumorskog tkiva limfocitima domaćina. GDF-15 je takođe povezan sa anoreksijom i kaheksijom u sklopu maligne bolesti [128,129,139].

6.2. GDF-15 u hematološkim bolestima

Uloga GDF-15 kada su hematološki entiteti u pitanju je najbolje ispitana kod inefektivne eritrocitopoeze u bolestima poput talasemije, refrakterne anemije sa ring sideroblastima, kongenitalne diseritrocitopoeze i deficita piruvat kinaze. U navedenim bolestima povišene vrednosti GDF-15 su povezane sa niskim vrednostima hepcidina i prekomernom ekspresijom feroportina na enterocitima, što je odgovorno za nagomilavanje gvožđa u organizmu [128]. Međutim, kod drugih bolesti poput anemije u hroničnim bolestima i mijeloproliferativnim bolestima, gde se takođe registruju povišene vrednosti GDF-15, one ipak ne utiču na nivo hepcidina, odnosno metabolizam gvožđa [140].

GDF-15 predstavlja prognostički marker i kod bolesnika sa multiplim mijelomom i pokazatelj je opterećenja bolesnika osnovnom bolešću [141]. Kod obolelih od AML, uočeno je da su povišene vrednosti GDF-15 povezane sa lošijom prognozom kao i ukupnim preživljavanjem [142].

6.3. GDF-15 i sepsa

Ispitivanjem nivoa GDF-15 kod septičnih bolesnika uočeno je da su povišene vrednosti GDF-15 povezane sa težinom kliničke slike i stepenom organskog oštećenja. Dinamsko praćenje vrednosti GDF-15 kod septičnih bolesnika ima značajnu kako dijagnostičku tako i prognostičku vrednost, što svakako zahteva dalja ispitivanja. Smatra se da GDF-15 ima i protektivnu ulogu u sepsi, tako što inhibira M1 polarizaciju makrofaga i JAK1/STAT3 put (*Janus kinase 1/signal transducer and activator of transcription 3*) što ublažava proces inflamacije, kao i da poboljšava fagocitnu i baktericidnu sposobnost makrofaga što povoljno utiče na eliminaciju infektivnih uzročnika [143].

CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

Ciljevi istraživanja:

1. Ispitati senzitivnost, specifičnost i prediktivnu vrednost biomarkera inflamacije: CRP, PCT, laktat, galaktomanan, manan i 1,3- β -D glukan u proceni težine infekcije i rizika za razvoj komplikacija u toku febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije.
2. Utvrditi značaj i prediktivnu vrednost bodovnih sistema: MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS i MEWS u toku febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije.
3. Uporediti značaj i prediktivnu vrednost navedenih inflamatornih biomarkera i bodovnih sistema tokom febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije.
4. Ispitati značaj faktora rasta i diferencijacije 15 (GDF-15) kao inflamatornog biomarkera u toku febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije.

Hipoteze istraživanja:

1. Vrednost laktata predstavlja značajniji pojedinačni biomarker za procenu težine infekcije u odnosu na CRP i PCT, dok su galaktomanan, manan i 1,3- β -D glukan značajni biomarkeri kod gljivičnih infekcija izazvanih sojevima aspergilusa, odnosno sojevima kandidate, nastalih kao komplikacija u toku febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije.
2. Skoring, odnosno bodovni sistemi MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS i MEWS imaju značajnu prediktivnu vrednost za procenu težine infekcije u toku febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije. qSOFA bodovni sistem je najznačajniji za brzu procenu težine infekcije u toku febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije.
3. Klinički bodovni sistemi imaju veću prediktivnu vrednost za procenu težine infekcije u odnosu na pojedinačne inflamatorne biomarkere u toku febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije.
4. GDF-15 je značajan biomarker za procenu težine infekcije i predikciju ishoda infekcije u toku febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije.

ISPITANICI I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna studija na Klinici za hematologiju Kliničkog centra Vojvodine u periodu od 2018. do 2020. godine. Laboratorijske analize za potrebe istraživanja vršene su u Centru za laboratorijsku medicinu Kliničkog centra Vojvodine, Institutu za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Službi za mikrobiološku dijagnostiku Instituta za plućne bolesti Vojvodine.

ISPITIVANE GRUPE

Za potrebe istraživanja formirane su tri grupe ispitanika: ispitivana grupa i dve kontrolne grupe. Kontrolne grupe su formirane za ispitivanje značaja GDF-15: u ispitivanoj grupi kao inflamatornog biomarkera, u prvoj kontrolnoj grupi kao nezavisnog prognostičkog činioca u predikciji mortaliteta kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije, a u drugoj kontrolnoj grupi koju čine zdravi ispitanici kao referentne vrednosti sa kojima će se porediti vrednosti dobijene u prve dve grupe.

Ispitivana grupa

- Ispitivanu grupu je činilo 60 bolesnika u fazi febrilne neutropenije lečenih od akutne mijeloidne leukemije. Kako se kod nekih bolesnika više puta javljala febrilna neutropenija u toku lečenja, na uzorku od 60 bolesnika ispitano je ukupno 107 febrilnih epizoda.
- U ovom istraživanju nova **febrilna epizoda** je definisana kao novonastala febrilnost u fazi neutropenije (po definiciji NCCN-a) kod do tada afebrilnog bolesnika, ili kod bolesnika koji je bio afebrilan ≥ 48 sati nakon uvođenja empirijske ili ciljane antibiotske terapije u sklopu lečenja febrilne epizode.
- **Težina infekcije** je za potrebe ovog istraživanja procenjivana u odnosu na: prisustvo ili odsustvo povišene telesne temperature nakon 48 sati (odsustvo temperature znači sanacija infekcije), nastupanje smrtnog ishoda unutar 48 sati od pojave febrilnosti ili nastupanje smrtnog ishoda unutar 28 dana od pojave febrilnosti (rani mortalitet povezan sa infekcijom).
- Kriterijumi za uključivanje u istraživanje su bili:
 - febrilna neutropenija kod bolesnika sa akutnom mijeloidnom leukemijom, nezavisno od toga da li se febrilna neutropenija javila pre, u toku ili nakon

završenog hemioterapijskog ciklusa, nezavisno od statusa osnovne bolesti i vrste hemioterapijskog protokola.

- saglasnost bolesnika za učestvovanje u istraživanju potpisivanjem informisanog pristanka odobrenog od strane Etičke komisije Kliničkog centra Vojvodine.
- Jedini kriterijum za neuključivanje u istraživanje je bio odbijanje bolesnika da učestvuje u istraživanju.

Prva kontrolna grupa

- Prvu kontrolnu grupu činilo je 46 afebrilnih bolesnika sa novodijagnostikovanom akutnom mijeloidnom leukemijom pre započinjanja lečenja osnovne bolesti.
- Kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su:
 - potvrđena dijagnoza akutne mijeloidne leukemije
 - odsustvo febrilnosti
 - lečenje osnovne bolesti (hemioterapijski protokol) nije započeto
 - saglasnost bolesnika za učestvovanje u istraživanju potpisivanjem informisanog pristanka odobrenog od strane Etičke komisije Kliničkog centra Vojvodine.
- Jedini kriterijum za neuključivanje u istraživanje je bio odbijanje bolesnika da učestvuje u istraživanju.

Druga kontrolna grupa

- Drugu kontrolnu grupu sačinili su zdravi ispitanici, odnosno ispitanici kod kojih ne postoji potvrđena hematološka bolest. U ovu grupu je uključeno 30 zdravih ispitanika, uglavnom osoblja Klinike za hematologiju Kliničkog centra Vojvodine.
- Kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su:
 - odsustvo hematološkog oboljenja
 - saglasnost ispitanika za učestvovanje u istraživanju potpisivanjem informisanog pristanka odobrenog od strane Etičke komisije Kliničkog centra Vojvodine.
- Kriterijumi za neuključivanje u istraživanje bili su:
 - podatak o hematološkom oboljenju
 - odbijanje učešća u istraživanju

METODE ISPITIVANJA

Ispitivana grupa

Kod bolesnika su se unutar dva sata od pojave febrilne neutropenije sprovodile sledeće procedure:

- kratka, ciljana anamneza
- fizikalni pregled uz merenje vitalnih parametara: telesne temperature, krvnog pritiska, pulsa, frekvence respiracija i procena mentalnog statusa.
- ispitivanje kapilarnog punjenja: ispitanik podiže ruku iznad nivoa srca, lekar pritiska jagodicu i nokatnu ploču prsta ispitanika (najčešće kažiprsta) tokom 10-12 sekundi. Po otpuštanju pritiska na prst prati se vreme kapilarnog punjenja i vreme se meri štopericom do povratka boje prsta u prvobitnu rumenu boju. Referentna vrednost za vreme kapilarnog punjenja je vreme kraće od 3 sekunde [144].
- ukoliko bolesnik ima plasiran urinarni kateter beleži se podatak o diurezi za taj dan, a kod bolesnika bez plasiranog urinarnog katetera uzima se anamnestički podatak o diurezi.
- uzorkovanje arterijske krvi za arterijske gasne analize i određivanje vrednosti laktata.
- uzorkovanje venske krvi za laboratorijske analize: kompletna krvna slika (KKS), šećer u krvi (ŠUK), C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin (PCT), urea, kreatinin, natrijum (Na), kalijum (K), hlor (Cl), ukupni i direktni bilirubini, alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), protrombinsko vreme (PT), fibrinogen
- uzorkovanje krvi za galaktomanan, a ukoliko se febrilnost javila u poslepodnevnim časovima ili danima vikenda, krv je uzorkovana prvog narednog radnog dana ujutru.
- uzorkovanje krvi za 1,3-β-D-glukan, manan i GDF-15 (dve žute epruvete sa gelom, 2x5ml). Krv se čuvala u frižideru (2-8C°), s tim da je najkasnije u roku od 12 sati krv centrifugirana i izdvojen serum koji je odmah zamrznut na -70C° za naknadno serijsko analiziranje.
- prikupljanje relevantnih podataka iz medicinske dokumentacije i sa temperaturne liste.

- procena performans statusa prema ECOG skali [145], kao i *Charlson* komorbiditetnog indeksa (CCI) [146]. ECOG skala kao i CCI su prikazani u prilogu 1.
- naknadno su na osnovu prikupljenih podataka izračunate vrednosti MASCC [78], CISNE [81], APACHE II [93], LODS [101], MEWS [75], SOFA [85] i qSOFA [44] skora.

Prva kontrolna grupa (afebrilni bolesnici sa novodijagnostikovanom akutnom mijeloidnom leukemijom)

Kod bolesnika su sprovedene sledeće procedure:

- prikupljanje relevantnih podataka iz medicinske dokumentacije
- uzorkovanje venske krvi - jedna žuta epruveta sa gelom (5ml krvi). Krv je centrifugirana i izdvojen serum koji je odmah zamrznut na -70C° za naknadno serijsko analiziranje na GDF-15.

Druga kontrolna grupa (zdravi ispitanici)

Kod ispitanika su sprovedene sledeće procedure:

- kratka anamneza
- uzorkovanje venske krvi - jedna žuta epruveta sa gelom (5ml krvi). Krv je centrifugirana i izdvojen serum koji je odmah zamrznut na -70C° za naknadno serijsko analiziranje na GDF-15.

Laboratorijske analize

➤ Parametri koji se rade rutinski u Kliničkom centru Vojvodine:

Parametri kompletne krvne slike su određivani na automatizovanim hematološkim brojačima ABH Pentra HL (Horiba, Japan) i XN-1000 SA-01 (Sysmex, Germany) uz upotrebu komercijalnih setova istog proizvođača. Biohemijske analize (ŠUK, urea, kreatinin, ALT, AST, bilirubin ukupni i direktni, Na, K, Cl) su određivane standardnim biohemijskim metodama: spektrofotometrijski, odnosno enzimatskim metodama na biohemijskom analizatoru ADVIA 1800, uz korišćenje komercijalnih setova proizvođača Siemens, Nemačka. CRP je određivan imunoturbidimetrijskom metodom, na biohemijskom analizatoru ADVIA 1800, uz korišćenje

komercijalnih setova proizvođača Siemens, Nemačka. PCT je određivan imunohemijskom metodom, na aparatu PC Vidas, uz korišćenje komercijalnih setova proizvođača Siemens, Nemačka. Arterijske gasne analize i vrednosti laktata su određivane potenciometrijskom metodom analizom arterijske krvi na aparatu Siemens RAPIDPoint 500 uz upotrebu komercijalnih setova istog proizvođača.

➤ Parametri koji se ne rade rutinski u Kliničkom centru Vojvodine:

Serumska koncentracija GDF-15 je određivana nakon odmrzavanja iz prethodno zamrznutih seruma čuvanih na -70°C , ELISA metodom na analizatoru RAYTO upotrebom komercijalnih setova R&D po uputstvu proizvođača (referentni opseg 23.4-1500 pg/ml) u Centru za laboratorijsku medicinu Kliničkog centra Vojvodine.

Serumska koncentracija 1,3- β -D-glukana i manana je određivana nakon odmrzavanja iz prethodno zamrznutih seruma čuvanih na -70°C , ELISA metodom korišćenjem komercijalnih setova Dynamiker Fungus (1-3)- β -D-Glucan, odnosno Dynamiker Candida Mannan Assay (ELISA) po uputstvu proizvođača na aparatu TECAN, na Institutu za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Serumska koncentracija galaktomanana je određivana ELISA tehnikom, korišćenjem BIO RAD setova na aparatu RAYTO RT-3100, u Službi za mikrobiološku dijagnostiku Instituta za plućne bolesti Vojvodine.

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

U istraživanju je primenjeno nekoliko statističkih metoda. Prvenstveno, deskriptivnom analizom i analizom frekvencija ispitane su distribucije varijabli, kao i zastupljenost ispitanika po određenim kategorijama grupa. U slučaju predviđanja ishoda bolesti (u kontekstu febrilnosti i preživljavanja), na osnovu različitih indikatora koji su uključeni u ovo istraživanje, korišćena je binominalna logistička regresija u kojoj je ishod (odnosno kriterijum) bio binarnog tipa (0 i 1, odnosno IMA/NEMA, PREŽIVEO/NIJE PREŽIVEO), a prediktori su bili kontinuirane prirode na intervalnom ili racio nivou merenja. U cilju procene združenog prognostičkog značaja qSOFA skora i jednog ili oba prognostički značajna parametra: vreme kapilarnog punjenja i vrednosti laktata, sprovedena je diskriminativna kanonička analiza sa ishodom kao kategorijalnom varijablom. Poređenja između različitih grupa ispitanika na kontinuiranim varijablama (GDF-15) vršena su putem jednosmerne analize varijanse (ANOVA), dok je ispitivanje razlika u ostalim

slučajevima, kada su zavisne varijable bile nominalnog nivoa merenja, vršeno putem hi-kvadrat testa. Poređenje preživljavanja između dve grupe ispitanika, gde je podela ispitanika vršena na osnovu kritične vrednosti određenog parametra, izvršena je log rank analizom. Hipoteze su prihvaćene ili odbačene sa rizikom $p < 0.05$, odnosno sa verovatnoćom 95 %. Statistička obrada podataka je sprovedena u programu SPSS v.23. Rezultati su prikazani tekstualno, tabelarno i grafikonima.

REZULTATI

1. Demografske i ostale karakteristike po grupama ispitanika

1.1. Ispitivana grupa

U ispitivanoj grupi, od 107 febrilnih epizoda, 65 (60.7%) epizoda se javilo kod osoba muškog pola, a 42 (39.3%) epizode kod osoba ženskog pola. Većina epizoda FN, njih 74 (69.1%), su bile prve epizode febrilnosti u toku tadašnjeg ciklusa terapije. Demografske karakteristike ispitivane grupe, dan ciklusa terapije prilikom pojave FN i apsolutni broj neutrofila na dan pojave FN su prikazani u tabeli 7.

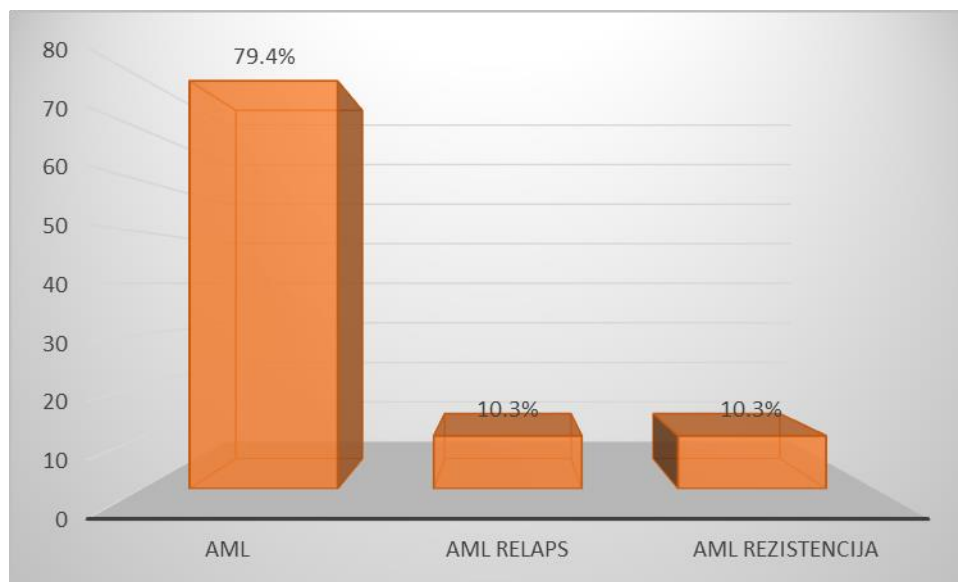
Tabela 7. Demografske karakteristike ispitivane grupe, dan ciklusa terapije prilikom pojave FN i apsolutni broj neutrofila na dan pojave FN.

Parametar	min	max	Medijana	SD
Životna dob	28	75	62	12.45
ECOG	0	4	1	0,7
CCI	2	7	3.95	1.38
Dan ciklusa terapije	3	34	14,4	5.4
Broj neutrofila $\times 10^9/l$	0	1.8	0.03	0.3

Iz tabele 7 vidi se da je medijana životne dobi u ispitivanoj grupi bila 62 godine. Ispitanici su bili uglavnom dobrog opšteg stanja - medijana ocene prema ECOG skali iznosila je 1, dok je medijana komorbiditetnog indexa (CCI) iznosila 3.95.

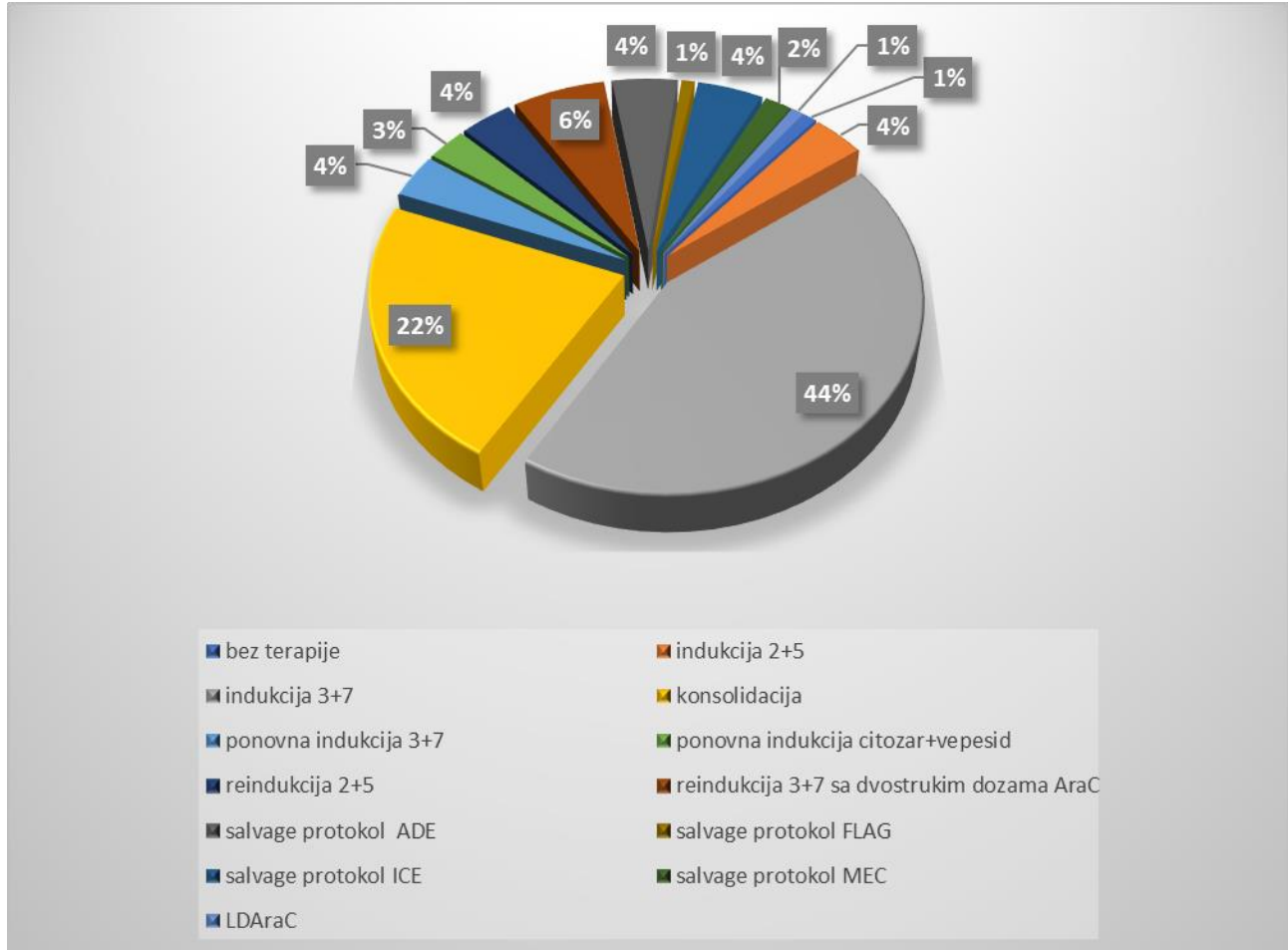
FN se uglavnom javljala 14 dana nakon započinjanja hemioterapijskog ciklusa, kada su bolesnici bili u dubokoj agranulocitozi, odnosno medijana apsolutnog broja neutrofila je iznosila $0.03 \times 10^9/l$ na dan pojave FN.

Većina epizoda FN javila se kod novodijagnostikovanih bolesnika sa AML, ukupno 85 epizoda (79.4%), dok se 11 epizoda javilo kod bolesnika sa relapsom AML (10.3%), i 11 epizoda kod bolesnika sa rezistentnom AML (10.3%). Odnos dijagnoza među epizodama FN je prikazan na grafikonu 2.



Grafikon 2. Odnos dijagnoza: AML, AML-relaps i AML rezistencija među epizodama FN.

Najveći broj epizoda FN se javio kod bolesnika koji su primali klasičnu indukcionu terapiju „3+7“ i to 46 epizoda (44.2%), 24 epizode (22.4%) kod bolesnika koji su primali konsolidacionu terapiju (nezavisno od toga koji je ciklus konsolidacije bio po redu i da li su u pitanju bile visoke ili intermedijarne doze Citozara), 7 epizoda (6.5%) kod bolesnika koji su primali reindukciju „3+7“ sa dvostrukim dozama AraC, 5 epizoda (4.6%) kod bolesnika koji su primali *salvage* protokol ADE, 5 epizoda (4.6%) kod bolesnika koji su primali *salvage* protokol ICE, 4 epizode (3.7%) kod bolesnika koji su primali indukcionu terapiju „2+5“, 4 epizode (3.7%) kod bolesnika koji su primali ponovnu indukciju „3+7“ u relapsu AML, 4 epizode (3.7%) kod bolesnika koji su primali reindukciju „2+5“, 3 epizode FN (2.8%) kod bolesnika koji su primali ponovnu indukciju AraC + Vepesid u relapsu AML, 2 epizode (1.9%) kod bolesnika koji su primali *salvage* protokol MEC, 1 epizoda (0.9%) kod bolesnika koji je primao *salvage* protokol FLAG, 1 epizoda (0.9%) kod bolesnika koji je primao niske doze Citozara (LD AraC) i 1 epizoda (0.9%) kod bolesnika koji nije primio hemioterapijski protokol. Odnos pojedinih terapijskih protokola među epizodama FN je prikazan u grafikonu 3.



Grafikon 3. Odnos pojedinih terapijskih protokola među epizodama FN.

1.2. Prva kontrolna grupa

Među ispitanicima u prvoj kontrolnoj grupi, odnosno grupi afebrilnih bolesnika sa novodijagnostikovanom AML koji nisu započeli lečenje, bilo je ukupno 30 muškaraca (65.2%) i 16 žena (34.8%). Demografske karakteristike ispitanika, kao i broj leukocita prilikom postavljanja dijagnoze su prikazani u tabeli 8.

Tabela 8. Demografske karakteristike bolesnika i broj leukocita prilikom postavljanja dijagnoze.

Parametar	min	max	Medijana	SD
Godine života	28	86	62,5	15,1
ECOG	0	4	1	0.81
CCI	2	8	4	1,69
Broj leukocita x10⁹/l	0,9	270	46	61,8

Iz tabele 8 se vidi da je medijana životne dobi iznosila 62.5 godine. Bolesnici su bili uglavnom dobrog performans statusa sa ocenom 1 prema ECOG skali. Medijana komorbiditetnog indeksa je iznosila 4, dok je broj leukocita prilikom postavljanja dijagnoze uglavnom bio visok, medijana broja leukocita je iznosila $46 \times 10^9/l$.

1.3. Druga kontrolna grupa

Drugu kontrolnu grupu je činilo 30 zdravih ispitanika, od toga je bilo 18 (60%) osoba ženskog pola i 12 osoba (40%) muškog pola. Medijana životne dobi u ovoj grupi je bila 37.5 godina (raspon od 28 do 56 godina).

2. Senzitivnost, specifičnost i prediktivna vrednost inflamatornih i drugih biomarkera u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN

2.1. Poređenje značaja CRP-a, PCT-a i vrednosti laktata u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN

Za potrebe ovog istraživanja težina infekcije je definisana ishodom infekcije nakon 48 sati - da li je i dalje bila prisutna febrilnost ili ne, i da li je nastupio smrtni ishod ili ne, a potom i nastupanjem smrtnog ishoda unutar 28 dana od pojave febrilnosti. U tabeli 9 su prikazane prosečne vrednosti CRP-a, laktata i PCT-a u ispitivanoj grupi bolesnika.

Tabela 9. Vrednosti CRP-a, laktata i PCT-a u ispitivanoj grupi bolesnika prilikom razvoja FN.

Parametar	min	max	Medijana	SD
CRP (mg/l)	3.00	470.00	81.81	79.06
vrednost laktata (mmol/l)	0.05	8.62	1.81	1.24
PCT (ng/ml)	0.00	336.00	0.11	32.9

U tabeli 10 je prikazan prediktivni značaj CRP-a, PCT-a i vrednosti laktata u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN.

Tabela 10. Prediktivni značaj CRP-a, PCT-a i vrednosti laktata u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN.

Inflamatorni marker	Povišena temperatura (1-ima, 0-nema)				Smrtni ishod unutar 48h (1-živ, 0-nije živ)				Smrtni ishod unutar 28d (1-živ, 0-nije živ)			
	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio
Laktati	1.13	0.28	0.00	0.32	-1.07	0.35	0.00	0.34	-0.37	0.19	0.05	0.69
CRP	-0.01	0.00	0.88	1.00	-0.01	0.01	0.45	0.99	-0.01	0.01	0.15	0.99
PCT	-0.49	0.41	0.23	1.63	0.01	0.03	0.89	1.00	0.99	0.58	0.09	2.67
Model	$\chi^2 = 36.25, p < .01, NR2 = .54,$ tačna klasifikacija = 84.1%				$\chi^2 = 47.01, p < .01, NR2 = .66,$ tačna klasifikacija = 93%				$\chi^2 = 15.29, p < .01, NR2 = .27,$ tačna klasifikacija = 72.5%			

Primenom binarne logističke regresije, u kojoj su vrednost laktata, CRP i PCT bili prediktori, a težina infekcije razmatrana u kontekstu perzistentne febrilnosti ili nastupanja smrtnog ishoda unutar 48h i smrtnog ishoda unutar 28 dana, ustanovljeno je da se u sva tri slučaja može govoriti o statistički značajnom predviđanju samo kada je u pitanju vrednost laktata ($p < 0.01$). U slučaju perzistentne temperature nakon 48 sati, procenat objašnjene klasifikacije iznosi 54%, pri čemu se na osnovu prediktora može tačno klasifikovati 84.1% bolesnika. Kada se govori o smrtnom ishodu unutar 48 sati od pojave febrilnosti, procenat objašnjene klasifikacije na osnovu prediktora iznosi 66%, pri čemu se može tačno klasifikovati 93% bolesnika. U slučaju smrtnog ishoda unutar 28 dana, procenat objašnjene klasifikacije na osnovu prediktora iznosi 27%, pri

čemu se može tačno klasifikovati 72.5% pacijenata. U sva tri slučaja, jedino se vrednost laktata pokazala kao statistički značajan prediktor za procenu težine infekcije, što znači da bolesnici sa visokim vrednostima laktata inicijalno u toku FN češće imaju perzistentnu febrilnost i kod njih postoji povećan rizik za nastupanje smrtnog ishoda unutar 48 sati, odnosno 28 dana od razvoja FN. CRP i PCT se nisu pokazali kao statistički značajni prediktori za procenu težine infekcije u našem istraživanju, za razliku od povišenih vrednosti laktata koje se mogu dovesti u vezu sa nepovoljnim ishodom u toku FN.

2.2. Prognostički značaj vrednosti laktata na preživljavanje bolesnika sa AML u toku FN

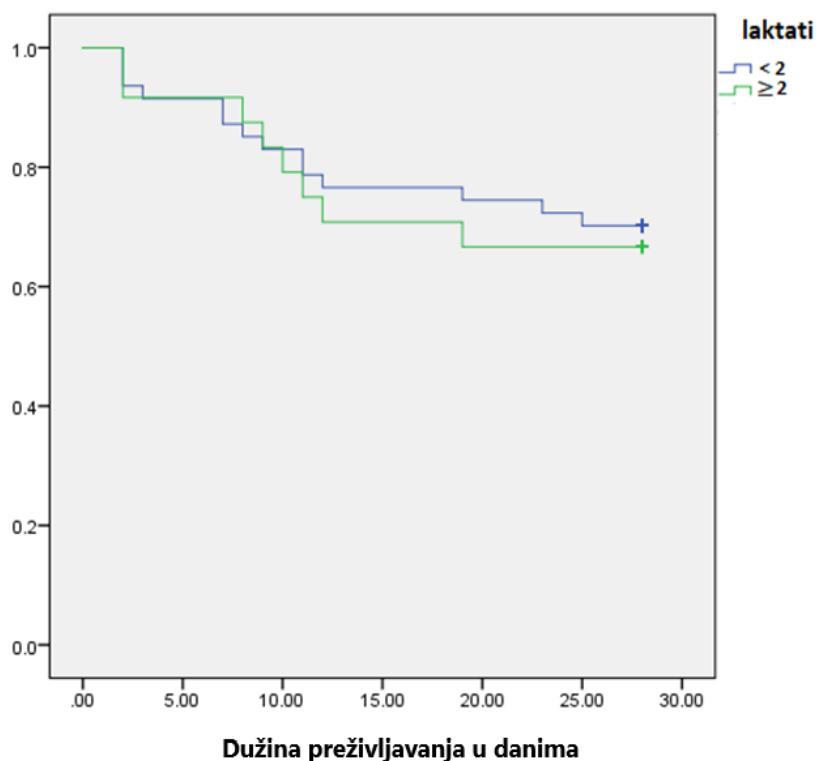
Ispitivana grupa bolesnika je podeljena u dve grupe: prva grupa sa vrednostima laktata <2 mmol/l i druga grupa sa vrednostima laktata ≥ 2 mmol/l (s obzirom na to da je referentna vrednost laktata od 0-2 mmol/l). U tabeli 11 je prikazana razlika u preživljavanju dve grupe bolesnika nakon 28 dana.

Tabela 11. Razlika u preživljavanju dve grupe bolesnika nakon 28 dana od pojave FN u zavisnosti od vrednosti laktata.

vrednost laktata (mmol/l)	Preživljavanje nakon 28 dana		χ^2 , p
	živ	nije živ	
<2	37	13	4.60, 0.30
≥ 2	10	11	

Iz tabele 11 vidi se da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika nakon 28 dana od pojave FN u zavisnosti od toga da li je inicijalna vrednost laktata bila <2 mmol/l ili ≥ 2 mmol/l ($p > 0.05$).

Na grafikonu 4 je poređeno preživljavanja između dve grupe bolesnika: prva grupa sa vrednostima laktata <2 mmol/l i druga grupa sa vrednostima laktata ≥ 2 mmol/l, tokom perioda od 28 dana od pojave FN.



Grafikon 4. Poređenje preživljavanja između dve grupe bolesnika tokom perioda od 28 dana od pojave FN u zavisnosti od vrednosti laktata.

Primenom log rank testa poređeno je preživljavanje dve grupe bolesnika: prva grupa sa vrednostima laktata <2 mmol/l i druga grupa sa vrednostima laktata ≥ 2 mmol/l, tokom perioda od 28 dana od pojave FN. Iako razlika u preživljavanju dve grupe bolesnika postoji, ona nije statistički značajna (log rank (mantel Cox): χ^2 0.9, df 1, **p = 0.76**).

Kada smo kao kritičnu vrednost laktata uzeli 2.5 mmol/l umesto 2 mmol/l, a potom poredili preživljavanje grupe bolesnika sa vrednostima laktata <2.5 mmol/l i grupe bolesnika čija je vrednost laktata bila 2.5 mmol/l ili više, dobili smo rezultate prikazane u tabeli 12.

Tabela 12. Prediktivni značaj visine vrednosti laktata u proceni težine i ishoda infekcije kod obolelih od AML tokom FN.

vrednost laktata	Febrilnost nakon 48h		Smrtni ishod unutar 48h		Smrtni ishod unutar 28d	
	NE	DA	NE	DA	NE	DA
<2.5	49	9	55	3	43	15
≥2.5	9	4	10	3	7	6
χ^2, p	1.65, 0.20		4.40, 0.04		2.10, 0.15	

Upotrebom χ^2 testa smo uporedili ishod infekcije između navedene dve grupe i dobili smo statistički značajnu razliku između dve grupe bolesnika kada je u pitanju smrtni ishod unutar 48 sati od pojave FN, što znači da su bolesnici sa vrednostima laktata 2.5 mmol/l ili više imali lošiju prognozu i veću šansu za nastupanjem letalnog ishoda unutar 48 sati od pojave infekcije.

2.3. Značaj CCI za procenu težine infekcije kod obolelih od AML u toku FN

Prognostički značaj *Charlson Comorbidity Index*-a za procenu težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML je prikazan u tabeli 13.

Tabela 13. Prognostički značaj CCI za procenu težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML.

	Povišena temperatura (1-ima, 0-nema)				Smrtni ishod unutar 48h (1-živ, 0-nije živ)				Smrtni ishod unutar 28 d (1-živ, 0-nije živ)			
	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio
CCI	-.05	.17	.74	0.95	-.30	.29	.30	0.24	.01	.16	.95	1.01
Model	$\chi^2 = 0.11, p = .74, NR^2 = .01,$ tačna klasifikacija = 78.5%				$\chi^2 = 1.10, p = .30, NR^2 = .03,$ tačna klasifikacija = 93.5%				$\chi^2 = 0.01, p = .95, NR^2 = .00,$ tačna klasifikacija = 71%			

Rezultati binarne logističke regresije ukazuju na to da CCI nije značajna determinanta težine i ishoda infekcije, s obzirom na to da ni u jednom slučaju prediktorski model nije statistički značajan ($p > 0.05$).

2.4. Prognošički značaj ECOG performans statusa za procenu težine i ishoda infekcije kod obolelih od AML tokom FN

Prognošički značaj performans statusa bolesnika prema ECOG skali (raspon od 0-4) u proceni težine i ishoda infekcije tokom FN kod obolelih od AML je prikazan u tabeli 14.

Tabela 14. Prognošički značaj performans statusa bolesnika prema ECOG skali u proceni težine i ishoda infekcije tokom FN kod obolelih od AML.

	Febrilnost nakon 48h (1-ima, 0-nema)				Smrtni ishod unutar 48h (1-živ, 0-nije živ)				Smrtni ishod unutar 28d (1-živ, 0-nije živ)			
	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio
ECOG	0.61	.32	.05	0.54	0.41	.67	.54	1.51	1.24	.39	.01	0.29
Model	$\chi^2 = 3.85$, p < .05 , $NR^2 = .06$, tačna klasifikacija = 79.4%				$\chi^2 = 0.42$, p = .52 , $NR^2 = .01$, tačna klasifikacija = 93.5%				$\chi^2 = 13.44$, p < .01 , $NR^2 = .19$, tačna klasifikacija = 76.0%			

Primenom binarne logističke regresije vidi se da postoji statistički značajna veza između lošijeg performans statusa (viša ocena prema ECOG skali) i perzistentne febrilnosti nakon 48 sati i smrtnog ishoda unutar 28 dana od razvoja FN. Tačnost klasifikacije za perzistentnu febrilnost iznosi 79.4%, dok za smrtni ishod unutar 28 dana iznosi 76%.

2.5. Prognošički značaj statusa osnovne bolesti u proceni težine infekcije tokom FN

Prognošički značaj statusa osnovne bolesti (AML: *de novo*, relaps, rezistencija) u proceni težine infekcije tokom FN je prikazan u tabeli 15.

Tabela 15. Prognostički značaj statusa osnovne bolesti (AML: *de novo*, relaps, rezistencija) u proceni težine infekcije tokom FN.

Status bolesti//febrilnost nakon 48h	NEMA	IMA	χ^2 , p
AML <i>de novo</i>	68	17	0.55, 0.76
AML relaps	8	3	
AML rezistencija	8	3	
Status bolesti//smrtni ishod unutar 48h			
AML <i>de novo</i>	80	5	3.27, 0.20
AML relaps	9	2	
AML rezistencija	11	0	
Status bolesti//smrtni ishod unutar 28d			
AML <i>de novo</i>	64	21	4.54, 0.10
AML relaps	7	4	
AML rezistencija	5	6	

Upotrebom χ^2 testa poređen je status osnovne bolesti (AML: *de novo*, relaps, rezistencija) u odnosu na prisustvo febrilnosti 48 sati nakon početka FN, nastupanje smrtnog ishoda unutar 48 sati, odnosno unutar 28 dana od pojave FN i status AML kao osnovne bolesti nije imao prognostički značajnu vrednost ni u jednom od tri kriterijuma za procenu težine infekcije ($p > 0.05$).

2.6. Prognostički značaj apsolutnog broja neutrofila za procenu težine infekcije kod obolelih od AML u toku FN

U tabeli 16 je prikazan značaj apsolutnog broja neutrofila na dan razvoja FN za procenu težine infekcije kod obolelih od AML.

Tabela 16. Značaj apsolutnog broja neutrofila na dan razvoja FN za procenu težine infekcije kod obolelih od AML.

	Povišena temperatura (1-ima, 0-nema)				Smrtni ishod unutar 48h (1-živ, 0-nije živ)				Smrtni ishod unutar 28 d (1-živ, 0-nije živ)			
	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio
Neutrofil	.68	.68	.32	1.98	-.38	.50	.18	0.00	.64	.66	.33	1.90
Model	$\chi^2 = 0.94$, $p = .33$, $NR^2 = .01$, tačna klasifikacija = 78.5%				$\chi^2 = 0.62$, $p = .66$, $NR^2 = .01$, tačna klasifikacija = 93.5%				$\chi^2 = 0.92$, $p = .34$, $NR^2 = .01$, tačna klasifikacija = 71%			

Rezultati binarne logističke regresije ukazuju na to da apsolutni broj neutrofila na dan razvoja FN nije prognostički značajan prediktor za procenu težine i ishoda infekcije tokom FN, s obzirom na to da ni u jednom slučaju prediktorski model nije statistički značajan ($p > 0.05$).

2.7. Vreme kapilarnog punjenja kao prognostički značajan parametar za procenu težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML

Medijana vremena kapilarnog punjenja u ispitivanoj grupi bolesnika tokom FN je iznosila 2,44 sekunde (raspon 1-5 sekundi, SD 0,75 sekundi).

Prognostički značaj vremena kapilarnog punjenja u proceni težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML je prikazan u tabeli 17.

Tabela 17. Prognostički značaj vremena kapilarnog punjenja u proceni težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML.

	Povišena temperatura (1-ima, 0-nema)				Smrtni ishod unutar 48h (1-živ, 0-nije živ)				Smrtni ishod unutar 28 d (1-živ, 0-nije živ)			
	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio
Kapilarno punjenje	1.02	.36	.01	2.76	-	.54	.02	3.59	-	.34	.00	2.96
Model	$\chi^2 = 9.39$, $p < .01$, $NR^2 = .13$, tačna klasifikacija = 80.4%				$\chi^2 = 6.15$, $p < .01$, $NR^2 = .15$, tačna klasifikacija = 92.5%				$\chi^2 = 12.30$, $p < .01$, $NR^2 = .16$, tačna klasifikacija = 72.9%			

Rezultati binarne logističke regresije ukazuju na to da je vreme kapilarnog punjenja statistički značajan prognostički parametar u proceni težine i ishoda infekcije u sva tri slučaja ($p < .01$). Kapilarno punjenje objašnjava 13% klasifikacije bolesnika u slučaju perzistentne temperature, a tačnost klasifikacije je moguće izvesti u 80.4% slučajeva, što znači da bolesnici koji imaju duže vreme kapilarnog punjenja imaju veću verovatnoću za perzistentnu temperaturu nakon 48 sati od pojave FN. U slučaju razvoja smrtnog ishoda unutar 48 sati, kapilarno punjenje objašnjava 15% klasifikacije bolesnika sa tačnošću od 92.5%, što znači da duže vreme kapilarnog punjenja imaju oni bolesnici koji imaju veći rizik za nastupanje smrtnog ishoda unutar 48 sati od razvoja FN. Isto važi i za procenu rizika od smrtnog ishoda unutar 28 dana, s tim što je procenat klasifikacije 16%, a tačnost klasifikacije nešto manja, odnosno 72.9%.

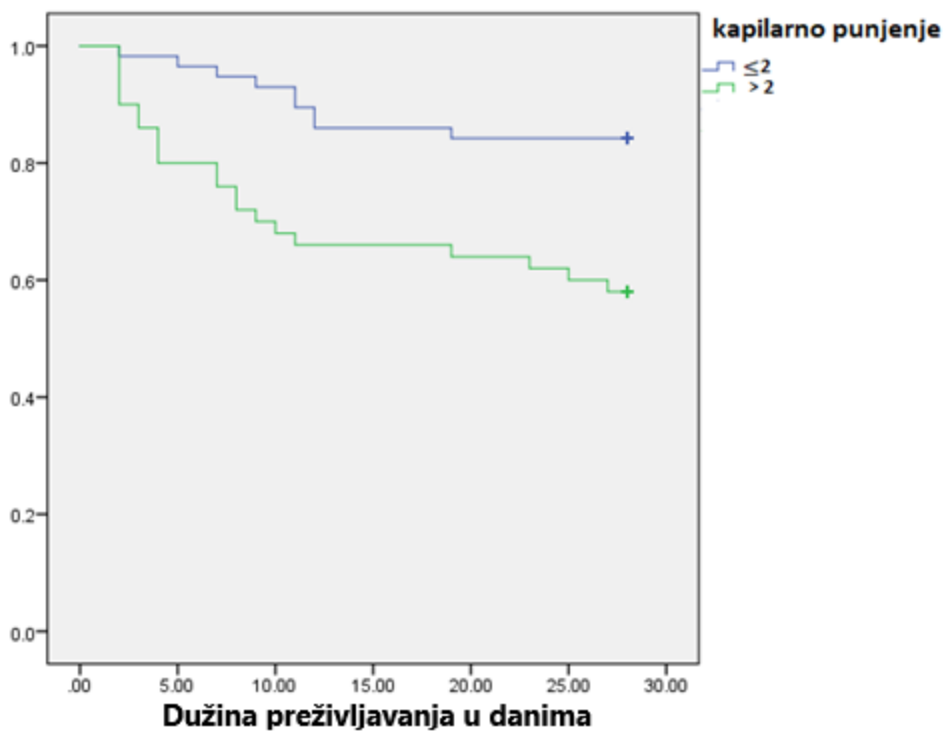
2.8. Preživljavanje bolesnika sa AML tokom FN u odnosu na vreme kapilarnog punjenja

U odnosu na vreme kapilarnog punjenja, ispitivana grupa bolesnika je podeljena u dve: u prvoj grupi vreme kapilarnog punjenja iznosilo je 2 sekunde ili kraće, dok je u drugoj grupi vreme kapilarnog punjenja bilo duže od 2 sekunde. Razlika u preživljavanju navedene dve grupe bolesnika je prikazana u tabeli 18.

Tabela 18. Razlika u preživljavanju bolesnika u odnosu na vreme kapilarnog punjenja.

Vreme kapilarnog punjenja	Preživljavanje nakon 28 dana		χ^2 , p
	živ	nije živ	
≤2 sekunde	48	9	10.30, 0.00
>2 sekunde	28	22	

Iz tabele 17 može se zaključiti da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika sa AML 28 dana nakon inicijalne FN u odnosu na vreme kapilarnog punjenja, odnosno da je kraće vreme kapilarnog punjenja povezano sa boljim ishodom tokom FN, što je i prikazano u grafikonu 5.

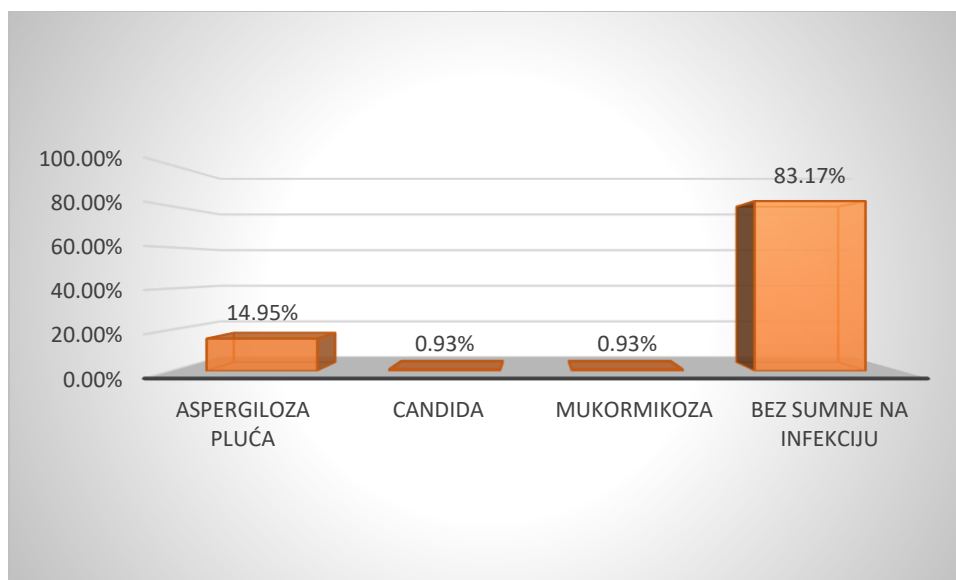


Grafikon 5. Razlika u preživljavanju bolesnika u odnosu na vreme kapilarnog punjenja.

Primenom log rank testa upoređeno je preživljavanje dve grupe bolesnika: prva grupa sa vremenom kapilarnog punjenja ≤ 2 sekunde i druga grupa sa vremenom kapilarnog punjenja > 2 sekunde, tokom perioda od 28 dana od pojave FN. Postoji statistički značajna razlika u preživljavanju dve grupe bolesnika, što ujedno i potvrđuje da je duže vreme kapilarnog punjenja tokom FN kod obolelih od AML povezano sa težinom infekcije i lošijim preživljavanjem (log rank (mantel Cox): χ^2 9.78, df 1, $p = 0.00$).

2.9. Učestalost IGI i značaj biomarkera gljivičnih infekcija tokom FN kod obolelih od AML

U grafikonu 6 prikazana je učestalost gljivičnih infekcija u ispitivanoj grupi bolesnika tokom FN. Svaka dijagnoza podrazumeva zbir dokazanih, verovatnih i mogućih gljivičnih infekcija prema EORTC/MSGERC klasifikaciji.



Grafikon 6. Učestalost gljivičnih infekcija u ispitivanoj grupi bolesnika tokom FN.

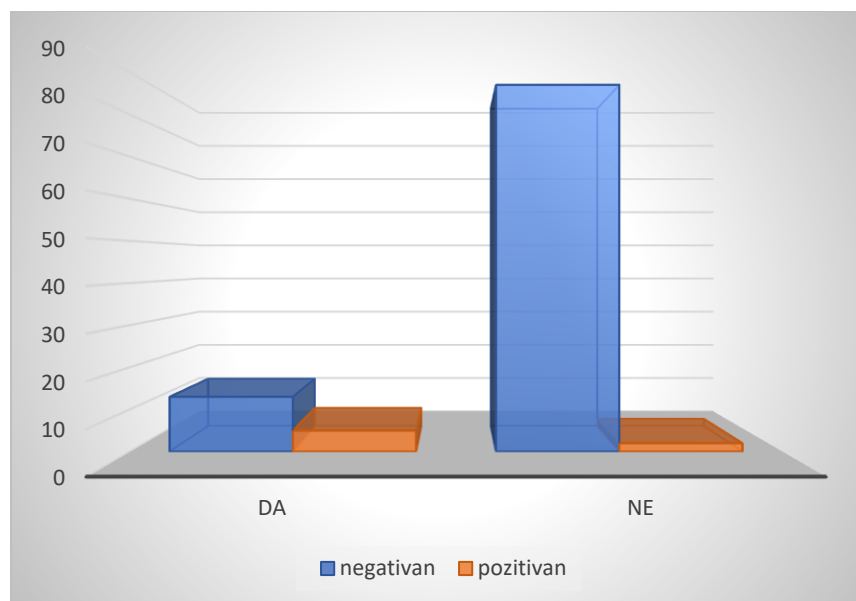
U ispitivanoj grupi bolesnika, od 107 febrilnih epizoda, u najvećem broju slučajeva, njih 89 (83.17%), nije postojala klinička sumnja na gljivičnu infekciju. U 16 epizoda FN (14.95%) radilo se o verovatnoj ili mogućoj angioin vazivnoj aspergilozi pluća (u našem istraživanju nije bilo dokazanih infekcija izazvanih *Aspergillus*-om spp). U jednom slučaju (0.93%) radilo se o dokazanoj kandidemiji, dok se u jednom slučaju (0.93%) radilo o mogućoj mukormikozi.

U svim epizodama FN analizirani su markeri za gljivične infekcije - galaktomanan, manan i BDG. Manan je bio negativan u svim epizodama, te nije bilo moguće analizirati njegov značaj u dijagnostici gljivičnih infekcija.

Značaj galaktomanana u dijagnostici gljivičnih infekcija je prikazan u tabeli 19 i grafikonu 7 (pozitivna ili negativna vrednost u zavisnosti od postojanja kliničke sumnje na gljivičnu infekciju).

Tabela 19. Značaj galaktomanana u dijagnostici gljivičnih infekcija.

Galaktomanan	Klinička sumnja na gljivičnu infekciju	
	da	ne
negativan	12 (11.2%)	88 (82.2%)
pozitivan	6 (5.6%)	1 (1%)
$\chi^2 = 25.41, p < 0.01$		



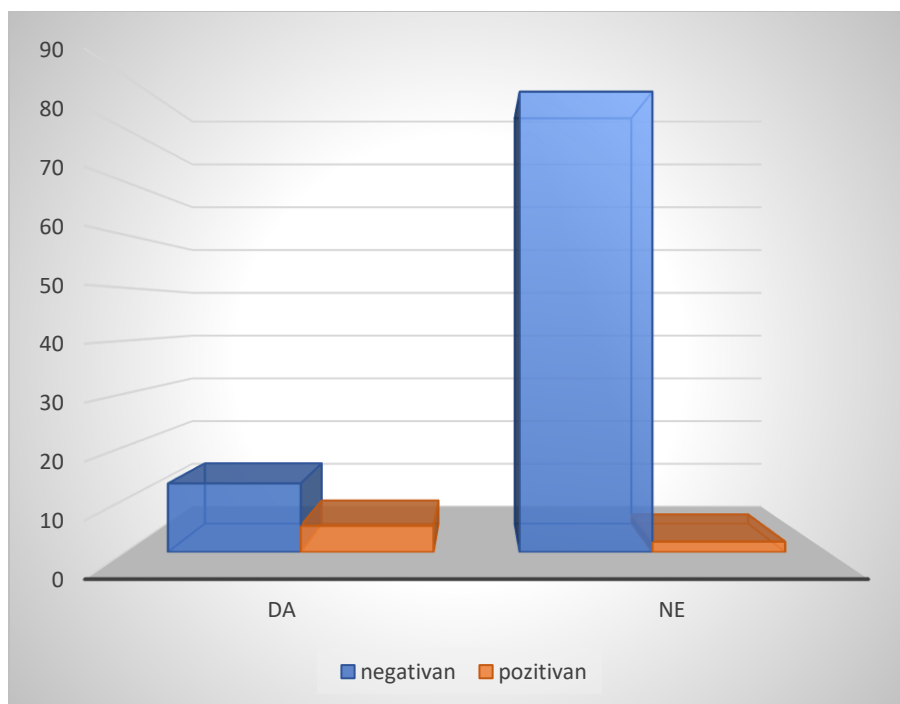
Grafikon 7. Značaj galaktomanana u dijagnostici gljivičnih infekcija - pozitivna ili negativna vrednost u zavisnosti od postojanja kliničke sumnje na gljivičnu infekciju (da/ne).

Uvidom u rezultate χ^2 testa, može se ustanoviti da je galaktomanan dijagnostički značajan biomarker kada su u pitanju gljivične infekcije i da ima veću negativnu dijagnostičku vrednost, što znači da ukoliko je galaktomanan negativan bolesnik najverovatnije nema gljivičnu infekciju izazvanu *Aspergillus*-om spp.

Značaj BDG u dijagnostici gljivičnih infekcija je prikazan u tabeli 20 i grafikonu 8 (pozitivna ili negativna vrednost u zavisnosti od postojanja kliničke sumnje na gljivičnu infekciju).

Tabela 20. Značaj BDG u dijagnostici gljivičnih infekcija.

1.3 β - d - glukan	Klinička sumnja na gljivičnu infekciju	
	da	ne
negativan	13 (12.1%)	87 (81.3%)
pozitivan	5 (4.7%)	2 (1.9%)
$\chi^2 = 15.96, p < 0.01$		



Grafikon 8. Značaj BDG u dijagnostici gljivičnih infekcija - pozitivna ili negativna vrednost u zavisnosti od postojanja kliničke sumnje na gljivičnu infekciju (da/ne).

Uvidom u rezultate χ^2 testa, može se ustanoviti da je BDG dijagnostički značajan biomarker kada su u pitanju gljivične infekcije i da ima veću negativnu dijagnostičku vrednost, što znači da ukoliko je BDG negativan bolesnik najverovatnije nema gljivičnu infekciju.

2.10. Prognostički značaj Galaktomanana i BDG kao nezavisnih prediktora ishoda infekcije tokom FN kod obolelih od AML

Prognostički značaj Galaktomanana i BDG (nije bilo moguće ispitati prognostički značaj manana jer je bio negativan kod svih bolesnika u ispitvanoj grupi) kao nezavisnih prediktora u proceni težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML je prikazan u tabeli 21 i tabeli 22.

Tabela 21. Prognostički značaj Galaktomanana u proceni težine i ishoda infekcije tokom FN kod obolelih od AML

Galaktomanan// febrilnost nakon 48h	NEMA	IMA	χ^2, p
NEGATIVAN	79	21	0.22, 0.64
POZITIVAN	5	2	
Galaktomanan//smrtni ishod unutar 48h			
NEGATIVAN	94	6	0.74, 0.39
POZITIVAN	6	1	
Gaaktomanan//smrtni ishod unutar 28 dana			
NEGATIVAN	73	27	2.89, 0.09
POZITIVAN	3	4	

Tabela 22. Prognostički značaj BDG u proceni težine i ishoda infekcije tokom FN kod obolelih od AML.

BDG// febrilnost nakon 48h	NEMA	IMA	χ^2, p
NEGATIVAN	78	22	0.23, 0.63
POZITIVAN	6	1	
BDG// smrtni ishod unutar 48h			
NEGATIVAN	94	6	0.74, 0.39
POZITIVAN	6	1	
BDG//smrtni ishod unutar 28 dana			
NEGATIVAN	71	29	0.01, 0.98
POZITIVAN	5	2	

Upotrebom χ^2 testa analiziran je prognostički značaj galaktomanana i BDG kao nezavisnih prediktora težine i ishoda infekcije tokom FN kod obolelih od AML u zavisnosti od toga da li se pozitivna ili negativna vrednost markera može dovesti u vezu sa težinom i ishodom infekcije u kontekstu perzistentne febrilnosti nakon 48 sati od početka FN, nastupanja smrtnog ishoda unutar 48 sati ili 28 dana od pojave FN. Ni galaktomanan, ni BDG nisu imali prognostički značaj ni u jednom od tri kriterijuma za procenu težine infekcije ($p > 0.05$).

3. Značaj i prediktivna vrednost bodovnih sistema: MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS i MEWS u toku FN kod obolelih od AML

Prosečne vrednosti MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS i MEWS bodovnih sistema među bolesnicima u ispitivanoj grupi su prikazane u tabeli 23.

Tabela 23. Prosečne vrednosti MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS i MEWS bodovnih sistema među bolesnicima u ispitivanoj grupi.

Bodovni sistem	min	max	Medijana	SD
APACHE II	5.00	27.00	13.73	4.79
SOFA	2.00	9.00	5.63	1.34
qSOFA	0.00	3.00	0.43	0.71
MASCC	7.00	23.00	18.27	3.16
CISNE	1.00	5.00	1.86	1.03
LODS	1.00	8.00	3.14	1.23
MEWS	0.00	12.00	3.04	2.22

Prognostički značaj MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS i MEWS bodovnih sistema u proceni težine infekcije prikazan je u tabeli 24.

Tabela 24. Prognostički značaj MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS i MEWS bodovnih sistema u proceni težine infekcije u toku FN kod obolelih od AML.

Skoring sistem	Febrilnost nakon 48h (1-ima, 0-nema)				Smrtni ishod unutar 48h (1-živ, 0-nije živ)				Smrtni ishod unutar 28d (1-živ, 0-nije živ)			
	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio
MASCC	.14	.11	.20	1.15	.40	.20	.04	1.49	.02	.112	.82	1.02
CISNE	.42	.30	.15	1.53	-.93	.68	.16	0.38	.45	.280	.10	1.58
SOFA	-.04	.22	.83	0.95	.32	.45	.47	1.37	.28	.225	.20	1.32
qSOFA	1.10	.50	.02	3.02	1.75	.98	.07	5.79	.77	.510	.12	2.17
MEWS	-.01	.18	.94	0.98	-.91	.39	.01	2.50	.09	.188	.62	1.09
LODS	.23	.26	.38	1.26	.12	.54	.82	1.13	.26	.254	.30	1.29
APACHE II	-.02	.07	.70	0.97	-.09	.12	.46	0.91	-.06	.070	.31	0.93
Model	$\chi^2 = 22.15$, p < .01 , $NR^2 = .27$, tačna klasifikacija = 74.8%				$\chi^2 = 21.90$, p < .01 , $NR^2 = .48$, tačna klasifikacija = 93.5%				$\chi^2 = 12.52$, p = .09, $NR^2 = .17$, tačna klasifikacija = 80.4%			

Primenom binarne logističke regresije, u kojoj su različiti skoring sistemi bili prediktori, a težina infekcije razmatrana u kontekstu postojanja febrilnosti nakon 48 sati, smrtnog ishoda unutar 48 sati i smrtnog ishoda unutar 28 dana od nastupa FN, ustanovljeno je da se za određene sisteme može govoriti o statistički značajnom predviđanju ($p < .01$) kada su u pitanju febrilnost nakon 48 sati i smrtni ishod unutar 48 sati od FN, dok u slučaju smrtnog ishoda unutar 28 dana ni jedan sistem nema statistički značajnu prediktivnu vrednost. U slučaju perzistentne febrilnosti, procenat objašnjene klasifikacije iznosi 27%, pri čemu se na osnovu prediktora može tačno klasifikovati 74.8% pacijenata. Jedini značajan prediktor u ovom slučaju je bio skoring sistem qSOFA, što znači da veće vrednosti skora ukazuje na veću verovatnoću perzistentne febrilnosti kod bolesnika. U slučaju nastupanja smrtnog ishoda unutar 48 sati, procenat objašnjene klasifikacije na osnovu prediktora iznosi 48%, pri čemu se može tačno klasifikovati 93.5% pacijenata. U ovom slučaju, detektovana je statistički značajna prediktivna vrednost skoring sistema MASCC i MEWS, što znači da bolesnici sa povišenim vrednostima MASCC skora i nižim vrednostima MEWS skora

imaju manji rizik za razvoj komplikacija u toku FN, odnosno bolje preživljavanje u vremenskom okviru od 48 sati nakon razvoja FN.

4. Poređenje prognostičkog značaja qSOFA skora u odnosu na modifikacije qSOFA skora: qSOFA i vreme kapilarnog punjenja, qSOFA i vrednost laktata, qSOFA uz vrednost laktata i vreme kapilarnog punjenja

S obzirom na to da smo u dosadašnjim analizama dokazali statistički značajnu prediktivnu vrednost laktata kao i vremena kapilarnog punjenja u proceni težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML, pokušali smo da poredimo značaj qSOFA skora u odnosu na sledeće modifikacije: qSOFA + vreme kapilarnog punjenja, qSOFA + vrednost laktata, qSOFA + vrednost laktata + vreme kapilarnog punjenja.

U tabeli 25 prikazan je prognostički značaj qSOFA skora u odnosu na ranije definisane kriterijuma za procenu težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN.

Tabela 25. Prognostički značaj qSOFA u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN.

	Febrilnost nakon 48h (1-da, 0-ne)				Smrtni ishod unutar 48h (1-nije živ, 0-živ)				Smrtni ishod unutar 28d (1-nije živ, 0-živ)			
	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio
qSOFA	0.94	.32	.00	2.56	1.40	.46	.00	4.08	.96	.35	.01	2.61
Model	$\chi^2 = 9.45$, p < .01 , $NR^2 = .13$, tačna klasifikacija = 80.4%				$\chi^2 = 10.32$, p < .01 , $NR^2 = .24$, tačna klasifikacija = 93.5%				$\chi^2 = 7.87$, p < .01 , $NR^2 = .11$, tačna klasifikacija = 79.0%			

Rezultati binarne logističke regresije su ukazali na to da qSOFA kao prediktor može da tačno da klasifikuje 80.4% ispitanika u odnosu na to da li će imati perzistentnu febrilnost nakon 48 sati, 93.5% ispitanika u odnosu na verovatnoću razvoja smrtnog ishoda unutar 48 sati od razvoja FN i 79% u odnosu na to da li će preživeti duže od 28 dana od razvoja FN i to u smeru da viši vrednosti qSOFA skora predviđaju lošiji ishod u sva tri slučaja.

- **Interaktivna prognostička vrednost qSOFA skora i vremena kapilarnog punjenja (qSOFA+K)**

S obzirom na to da logistička regresija ne dopušta uvođenje interaktivne varijable kao prediktora, u cilju procene združenog prognostičkog značaja qSOFA skora i kapilarnog punjenja sprovedena je diskriminativna kanonička analiza sa ishodom kao kategorijalnom varijablom.

Procenom interaktivnog značaja vrednost qSOFA skora i vreme kapilarnog punjenja u odnosu na perzistentnu febrilnost nakon 48 sati od pojave FN, rezultati analize ukazuju na to da se izdvaja jedna značajna diskriminativna funkcija (\uparrow qSOFA+ \uparrow K, $\lambda = 0.88$, $p < 0.01$), koja obuhvata visoke vrednosti qSOFA skora i duže vreme kapilarnog punjenja kada se govori o perzistentnoj febrilnosti nakon 48 sati od pojave FN. Uvidom u centroide grupa, može se ustanoviti da bolesnici koji su imali perzistentnu febrilnost nakon 48 sati imali su ujedno i više skorove na diskriminativnoj funkciji u odnosu na one koji nisu. Ovim putem se može tačno klasifikovati 69.2% ispitanika što je i prikazano u tabeli 26.

Tabela 26. Interaktivna prognostička vrednost qSOFA skora i vreme kapilarnog punjenja u odnosu na perzistentnu febrilnosti nakon 48 sati od pojave FN.

Perzistentna febrilnost nakon 48 sati od pojave FN		
	Diskriminativna funkcija	centroidi
qSOFA	0.88	febrilni 0.71
kapilarno punjenje	0.76	nisu febrilni -0.19

Kada je u pitanju smrtnost unutar 48 sati od razvoja FN, rezultati analize ukazuju na to da se izdvaja jedna značajna diskriminativna funkcija (\uparrow qSOFA+ \uparrow K, $\lambda = 0.86$, $p < 0.01$), koja obuhvata visoke skorove qSOFA skora i duže vreme kapilarnog punjenja kada se govori o preživljavanju 48 sati od pojave FN. Uvidom u centroide grupa, može se ustanoviti da su bolesnici koji su preživeli imali značajno niže skorove na diskriminativnoj funkciji u odnosu na one koji nisu preživeli 48 sati od pojave FN. Ovim putem se može tačno klasifikovati 81.3% ispitanika što je i prikazano u tabeli 27.

Tabela 27. Interaktivna prognostička vrednost qSOFA skora i vreme kapilarnog punjenja u odnosu na preživljavanje 48 sati od pojave FN.

Smrtni ishod unutar 48 sati od pojave FN		
	Diskriminativna funkcija	centroidi
qSOFA	0.99	preživeli -0.10
kapilarno punjenje	0.51	nisu preživeli 1.50

U odnosu na preživljavanje nakon 28 dana od pojave FN, rezultati analize ukazuju na to da se izdvaja jedna značajna diskriminativna funkcija (\uparrow qSOFA+ \uparrow K, $\lambda = 0.89$, $p < 0.01$), koja obuhvata visoke vrednosti qSOFA skora i duže vreme kapilarnog punjenja kada se govori o preživljavanju nakon 28 dana od pojave FN. Uvidom u centroide grupa, može se ustanoviti da su bolesnici koji su preživeli imali značajno niže skorove na diskriminativnoj funkciji u odnosu na one koji nisu preživeli 28 dana od pojave FN. Ovim putem se može tačno klasifikovati 70.0% ispitanika što je i prikazano u tabeli 28.

Tabela 28. Interaktivna prognostička vrednost qSOFA skora i vreme kapilarnog punjenja u odnosu na preživljavanje 28 dana od pojave FN.

Preživljavanje 28 dana od pojave FN		
	Diskriminativna funkcija	centroidi
qSOFA	0.86	preživeli -0.20
kapilarno punjenje	0.77	nisu preživeli 0.64

- **Interaktivna prognostička vrednost qSOFA skora i vrednosti laktata (qSOFA+L)**

Procenom interaktivnog značaja vrednost qSOFA skora i vrednosti laktata u odnosu na perzistentnu febrilnost nakon 48 sati od pojave FN, rezultati analize ukazuju na to da se izdvaja jedna značajna diskriminativna funkcija (\uparrow qSOFA+ \uparrow L, $\lambda = 0.74$, $p < 0.01$), koja obuhvata visoke vrednosti qSOFA skora i vrednosti laktata kada se govori o perzistentnoj febrilnosti 48 sati od pojave FN. Uvidom u centroide grupa, može se ustanoviti da bolesnici koji su imali perzistentnu febrilnost 48 sati od pojave FN su ujedno imali i značajno više skorove na diskriminativnoj funkciji u odnosu na one koji nisu imali perzistentnu temperaturu. Ovim putem se može tačno klasifikovati 70.4% ispitanika što je prikazano u tabeli 29.

Tabela 29. Interaktivna prognostička vrednost qSOFA skora i laktata u odnosu na perzistentnu febrilnosti nakon 48 sati od pojave FN.

Perzistentna febrilnost nakon 48 sati od pojave FN		
	Diskriminativna funkcija	centroidi
qSOFA	0.99	febrilni 1.22
vrednost laktata	0.37	nisu febrilni -0.27

Kada je u pitanju preživljavanje nakon 48 sati od pojave FN, rezultati analize ukazuju na to da se izdvaja jedna značajna diskriminativna funkcija (\uparrow qSOFA+ \uparrow L, $\lambda = 0.77$, $p < 0.01$), koja obuhvata visoke vrednosti qSOFA skora i laktata kada se govori o preživljavanju nakon 48 sati od pojave FN. Uvidom u centroide grupa, može se ustanoviti da su bolesnici koji su preživeli imali značajno niže vrednosti qSOFA skora i laktata na diskriminativnoj funkciji u odnosu na one koji nisu preživeli. Ovim putem se može tačno klasifikovati 81.7% ispitanika što je i prikazano u tabeli 30.

Tabela 30. Interaktivna prognostička vrednost qSOFA skora i vrednosti laktata u odnosu na preživljavanje 48 sati od pojave FN.

Smrtni ishod unutar 48 sati od pojave FN		
	Diskriminativna funkcija	centroidi
qSOFA	0.89	preživeli -0.16
vrednost laktata	0.58	nisu preživeli 1.76

U odnosu na preživljavanje 28 dana nakon pojave FN, rezultati analize ukazuju na to da se izdvaja jedna značajna diskriminativna funkcija (\uparrow qSOFA+ \uparrow L, $\lambda = 0.77$, $p < 0.01$), koja obuhvata visoke vrednosti qSOFA skora i laktata kada se govori o preživljavanju 28 dana od pojave FN. Uvidom u centroide grupa, može se ustanoviti da su bolesnici koji su preživeli imali značajno niže skorove na diskriminativnoj funkciji u odnosu na one koji nisu. Ovim putem se može tačno klasifikovati 67.70% ispitanika što je i prikazano u tabeli 31.

Tabela 31. Interaktivna prognostička vrednost qSOFA skora i vrednosti laktata u odnosu na preživljavanje 28 dana od pojave FN.

Preživljavanje 28 dana od pojave febrilne neutropenije		
	Diskriminativna funkcija	centroidi
qSOFA	0.99	preživeli -0.19
vrednost laktata	0.43	nisu preživeli 0.63

- **Interaktivna prognostička vrednost qSOFA skora, vrednosti laktata i vreme kapilarnog punjenja (qSOFA+L+K)**

Procenom interaktivnog značaja vrednost qSOFA skora, vrednosti laktata i vreme kapilarnog punjenja u odnosu na perzistentnu febrilnost nakon 48 sati od pojave FN, rezultati analize ukazuju na to da se izdvaja jedna značajna diskriminativna funkcija (\uparrow qSOFA+ \uparrow L+ \uparrow K, $\lambda = 0.74$, $p < 0.01$), koja obuhvata visoke vrednosti qSOFA skora, vrednosti laktata i duže vreme kapilarnog punjenja kada se govori o perzistentnoj febrilnosti nakon 48 sati od pojave FN. Uvidom u centroide grupa, može se ustanoviti da bolesnici koji su imali perzistentnu febrilnost imali ujedno i značajno više skorove na diskriminativnoj funkciji u odnosu na one koji nisu. Ovim putem se može tačno klasifikovati 70.4% ispitanika što je i prikazano u tabeli 32.

Tabela 32. Interaktivna prognostička vrednost qSOFA skora, vrednosti laktata i vreme kapilarnog punjenja u odnosu na perzistentnu febrilnost 48 sati nakon pojave FN.

Perzistentna febrilnost nakon 48 sati od pojave FN		
	Diskriminativna funkcija	centroidi
qSOFA	0.99	febrilni 1.22 nisu febrilni -0.27
vreme kapilarnog punjenja	0.45	
vrednost laktata	0.37	

Kada je u pitanju preživljavanje nakon 48 sati od pojave FN, rezultati analize ukazuju na to da se izdvaja jedna značajna diskriminativna funkcija (\uparrow qSOFA+ \uparrow L+ \uparrow K, $\lambda = 0.77$, $p < 0.01$), koja obuhvata visoke vrednosti qSOFA skora, vrednosti laktata i duže vreme kapilarnog punjenja kada se govori o preživljavanju nakon 48 sati od pojave FN. Uvidom u centroide grupa, može se ustanoviti da su bolesnici koji su preživeli imali ujedno i značajno niže skorove na diskriminativnoj

funkciji u odnosu na one koji nisu. Ovim putem se može tačno klasifikovati 81.7% ispitanika, što je i prikazano u tabeli 33.

Tabela 33. Interaktivna prognostička vrednost qSOFA skora, vrednosti laktata i vreme kapilarnog punjenja u odnosu na preživljavanje 48 sati od pojave FN.

Smrti ishod unutar 48 sati od pojave FN		
	Diskriminativna funkcija	centroidi
qSOFA	0.87	preživeli -0.17 nisu preživeli 1.80
vreme kapilarnog punjenja	0.67	
vrednost laktata	0.57	

Kada je u pitanju preživljavanje nakon 28 dana od pojave FN, rezultati analize ukazuju na to da se izdvaja jedna značajna diskriminativna funkcija (\uparrow qSOFA+ \uparrow L+ \uparrow K, $\lambda = 0.89$, $p = 0.07$), koja obuhvata visoke vrednosti qSOFA skora, vrednosti laktata i duže vreme kapilarnog punjenja kada se govori o preživljavanju nakon 28 dana od pojave FN. Uvidom u centroide grupa, može se ustanoviti da su bolesnici koji su preživeli imali ujedno i značajno niže skorove na diskriminativnoj funkciji u odnosu na one koji nisu. Ovim putem se može tačno klasifikovati 67.7% ispitanika, što je i prikazano u tabeli 34.

Tabela 34. Interaktivna prognostička vrednost qSOFA skora, vrednosti laktata i vreme kapilarnog punjenja u odnosu na preživljavanje 28 dana od pojave FN.

Preživljavanje 28 dana od pojave febrilne neutropenije		
	Diskriminativna funkcija	centroidi
qSOFA	0.99	preživeli -0.19 nisu preživeli 0.63
vreme kapilarnog punjenja	0.45	
vrednost laktata	0.43	

Poređenje prognostičkog značaja qSOFA skora u odnosu na modifikacije qSOFA skora: qSOFA i vreme kapilarnog punjenja (qSOFA+ K), qSOFA i vrednost laktata (qSOFA+L) i qSOFA uz vrednost laktata i vremena kapilarnog punjenja (qSOFA+K+L) u odnosu na tačnost klasifikacije bolesnika spram ranije definisanih kriterijuma za procenu težine infekcije je prikazano u tabeli 35.

Tabela 35. Poređenje prognostičkog značaja qSOFA skora u odnosu na modifikacije qSOFA skora: qSOFA i vreme kapilarnog punjenja, qSOFA i vrednost laktata, qSOFA uz vrednost laktata i vreme kapilarnog punjenja.

Kriterijum	qSOFA	qSOFA+K	qSOFA+L	qSOFA+K+L
Perzistentna febrilnost nakon 48h od pojave FN	80.4%	69.2%	70.4%	70.4%
Smrtni ishod unutar 48h od pojave FN	93.5%	81.3%	81.7%	81.7%
Preživljavanje nakon 28 dana od pojave FN	79%	70%	67.7%	67.7%

5. Poređenje prognostičkog značaja bodovnih sistema u odnosu na pojedinačne inflamatorne biomarkere u proceni težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML

Poređenje prognostičkog značaja MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS i MEWS bodovnih sistema u odnosu na pojedinačne markere - CRP, PCT i vrednost laktata u proceni težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML je prikazan u tabeli 36.

Tabela 36. Prognostički značaj MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS i MEWS bodovnih sistema u odnosu na pojedinačne markere - CRP, PCT i vrednost laktata u proceni težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML.

Parametar	Febrilnost nakon 48h (1-ima, 0-nema)				Smrtni ishod unutar 48h (1-živ, 0-nije živ)				Smrtni ishod unutar 28 d (1-živ, 0-nije živ)			
	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio
Laktati	-.78	.57	.17	0.45	-.87	.70	.10	0.55	.16	.41	.69	1.17
CRP	.01	.01	.39	1.00	.01	.01	.56	1.00	-.01	.00	.13	0.99
PCT	.64	.99	.51	1.90	-.03	.05	.48	0.96	.91	.74	.21	2.49
GDF 15	.01	.01	.64	1.00	.01	.01	.17	1.00	.01	.01	.42	1.00
MASCC	.27	.21	.18	1.31	.58	.27	.03	1.78	.01	.15	.96	1.00
CISNE	.40	.54	.46	1.49	-.86	1.05	.41	0.42	-.18	.44	.67	0.83
SOFA	-.50	.48	.29	0.60	.58	.52	.26	1.79	-.31	.36	.38	0.72
qSOFA	2.03	1.12	.05	7.68	1.98	1.27	.12	7.24	-1.73	.91	.06	5.65
MEWS	.39	.32	.22	1.48	.74	.56	.19	2.09	-.01	.29	.95	0.98
LODS	-.17	.49	.72	0.83	1.81	1.67	.27	6.15	.62	.43	.14	1.87
APACHE II	-.06	.15	.69	0.94	-.16	.16	.31	0.84	-.05	.12	.65	0.94
Model	$\chi^2 = 24.21$, p < .01 , $NR^2 = .51$, tačna klasifikacija = 91.3%				$\chi^2 = 23.44$, p < .01 , $NR^2 = .56$, tačna klasifikacija = 94.3%				$\chi^2 = 31.00$, p < .01 , $NR^2 = .52$, tačna klasifikacija = 84.1%			

Primenom binarne logističke regresije, u kojoj su vrednost laktata, CRP i PCT bili prediktori zajedno sa različitim scoring sistemima, a težina infekcije razmatrana u kontekstu postojanja febrilnosti nakon 48 sati, smrtnog ishoda unutar 48 sati i smrtnog ishoda unutar 28 dana od nastupa FN, ustanovljeno je da se u sva tri slučaja može govoriti o statistički značajnom predviđanju ($p < .01$). U slučaju perzistentne febrilnosti nakon 48 sati, procenat objašnjene klasifikacije iznosi 51%, pri čemu se na osnovu prediktora može tačno klasifikovati 91.3% bolesnika. Jedini značajan doprinos ostvaruje qSOFA, što znači da povišene vrednosti skora imaju bolesnici koji imaju perzistentnu febrilnost nakon 48 sati. Kada se govori o smrtnom ishodu unutar 48 sati, procenat objašnjene klasifikacije na osnovu prediktora iznosi 56%, pri čemu se može tačno klasifikovati 94.3% bolesnika. Jedini značajan doprinos ostvaruje MASCC skor, što znači da više vrednosti MASCC skora imaju bolesnici sa manjim rizikom za razvoj komplikacija tokom FN,

odnosno imaju bolje preživljavanje unutar 48 sati. U slučaju smrtnog ishoda unutar 28 dana, procenat objašnjene klasifikacije na osnovu prediktora iznosi 52%, pri čemu se može tačno klasifikovati 84.1% pacijenata. Jedini značajan, ali marginalan ($p = 0.06$) doprinos ostvaruje qSOFA skor, što znači da povišene vrednosti imaju bolesnici koji imaju manju šansu za preživljavanje unutar 28 dana od razvoja FN.

6. Značaj GDF-15 kod obolelih od AML

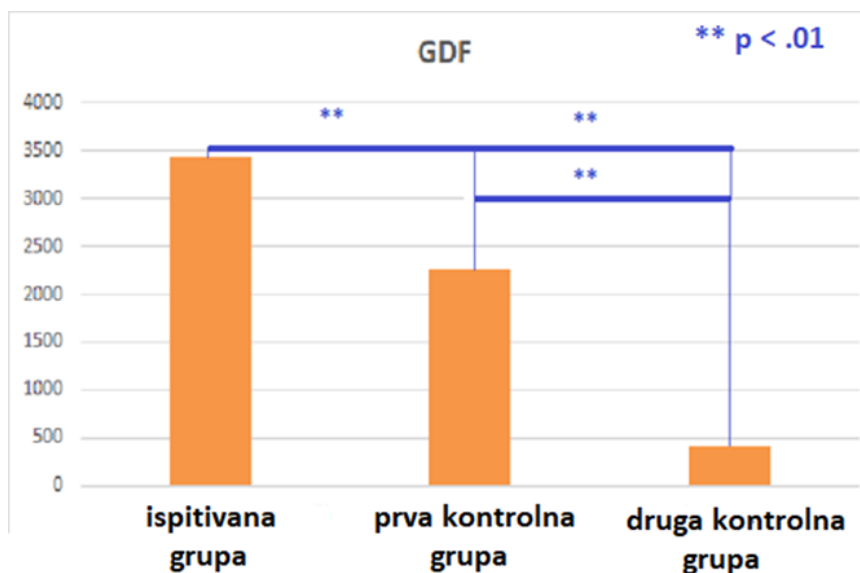
6.1. Razlike u vrednostima GDF-15 između sve tri grupe ispitanika

Razlike u vrednostima GDF-15 između sve tri grupe ispitanika (bolesnici sa AML u fazi FN - ispitivana grupa, afebrilni bolesnici sa *de novo* dijagnostikovanom AML - prva kontrolna grupa i zdravi ispitanici - druga kontrolna grupa) su prikazane u tabeli 37 i grafikonu 9.

Tabela 37. Razlike u vrednostima GDF-15 između sve tri grupe ispitanika.

Grupa ispitanika	Medijana	SD	F (p)	post hoc
Ispitivana grupa (1)	3440.62	1855.40	34.60 (.00)	3 < 2 < 1**
Prva kontrolna grupa (2)	2254.86	1943.38		
Druga kontrolna grupa (3)	410.59	123.74		

Zdravi ispitanici (druga kontrolna grupa) su imali najniže vrednosti GDF-15, sa medijanom vrednosti 410,59 pg/ml (SD 123,74), zatim bolesnici iz prve kontrolne grupe, sa medijanom vrednosti GDF-15 2254,86 pg/ml (SD 2254,86), dok su najviše vrednosti GDF-15 zabeležene u ispitivanoj grupi, sa medijanom vrednosti 3440,62 pg/ml (SD 1855,4).



Grafikon 9. Razlika između vrednosti GDF-15 među ispitivanim grupama.

Rezultati analize varijanse (ANOVA) ukazali su na postojanje statistički značajnih razlika u nivou GDF-15 između tri grupe bolesnika. Bolesnici u ispitivanoj grupi imali su najviše vrednosti GDF-15, značajno veće od bolesnika u prvoj kontrolnoj grupi i ispitanika u drugoj kontrolnoj grupi. S druge strane, bolesnici iz prve kontrolne grupe imali su značajno više vrednosti GDF-15 od ispitanika u drugoj kontrolnoj grupi, čime je pokazano da bolesnici sa dijagnozom AML imaju statistički značajno više vrednosti GDF-15 u odnosu na zdravu populaciju.

6.2. Prognostički značaj GDF-15 kod obolelih od AML

Prognostički značaj inicijalne vrednosti GDF-15 (pre započinjanja hemioterapije) u proceni ukupnog preživljavanja kod obolelih od AML je prikazan u tabeli 38.

Tabela 38. Prognostički značaj inicijalne vrednosti GDF-15 kod obolelih od AML u proceni ukupnog preživljavanja

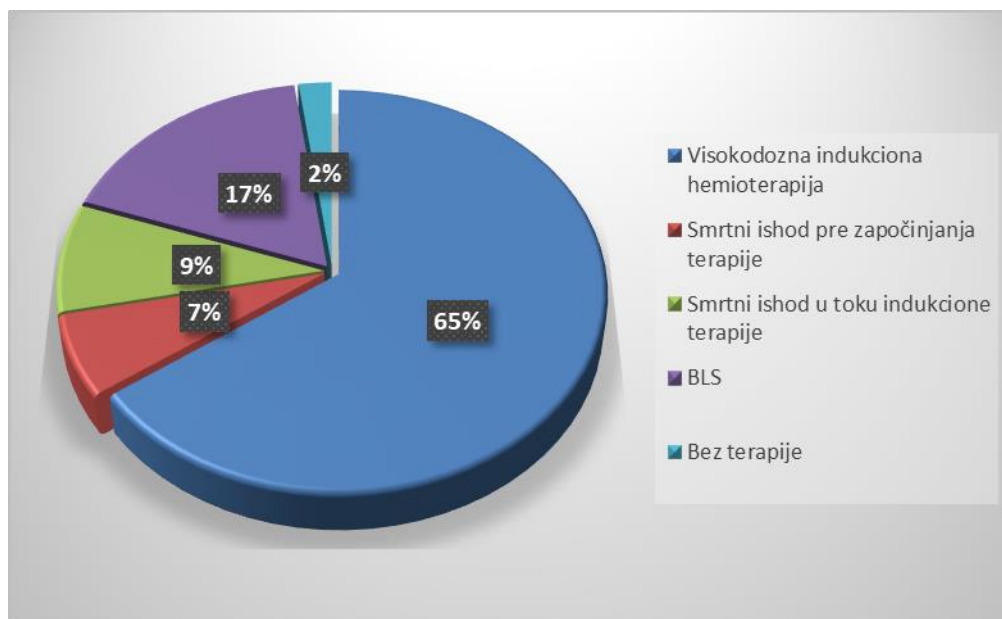
	ŽIV (1-da, 0-ne)			
	B	SE	p	Odd ratio
GDF	1.24	.53	.56	1.00
Model	$\chi^2 = 0.33, p = .56, NR^2 = .01,$ tačna klasifikacija = 73.3%			

Inicijalne vrednosti GDF-15 kod afebrilnih bolesnika sa *de novo* dijagnostikovanom AML pre započinjanja hemioterapije se nisu pokazale kao statistički značajan nezavisan prognostički parametar u proceni ukupnog preživljavanja ($p > 0.05$).

6.3. Prognostički značaj GDF-15 kao markera primarne hemio rezistencije

U prvoj kontrolnoj grupi od 46 bolesnika, njih 30 (65%) je primilo visokodoznu indukcionu hemioterapiju, kod 8 bolesnika (17%) koji nisu bili kandidati za intenzivno lečenje doneta je odluka za palijativno zbrinjavanje (BLS - *best life support*), kod 4 bolesnika (9%) došlo je do smrtnog ishoda u toku indukcione terapije (oni nisu uračunati u grupu bolesnika koja je primila visokodoznu hemioterapiju), 3 bolesnika (7%) je preminulo pre započinjanja hemioterapije, dok je 1 bolesnik (2%) napustio bolničko lečenje bez terapije.

Odnos terapijskih pristupa i ranog smrtnog ishoda među bolesnicima u prvoj kontrolnoj grupi je prikazan na grafikonu 10.



Grafikon10. Odnos terapijskih pristupa i ranog smrtnog ishoda među bolesnicima u prvoj kontrolnoj grupi.

Među bolesnicima u prvoj kontrolnoj grupi koji su lečeni visokodoznom indukcionom hemioterapijom, procenjena je inicijalna vrednost GDF-15 u odnosu na postignut terapijski

odgovor na prvu indukcionu terapiju, odnosno procenjen je značaj GDF-15 kao markera primarne hemiorezistencije među bolesnicima sa AML, što je prikazano u tabeli 39.

Tabela 39. Značaj GDF-15 kao markera primarne hemiorezistencije među bolesnicima sa AML.

	Remisija (1-da, 0-ne)			
	B	SE	p	Odd ratio
GDF-15	-0.20	.54	.72	0.82
Model	$\chi^2 = 0.29$, p = .59 , $NR^2 = .01$, tačna klasifikacija = 60.0%			

Primenom binarne logističke regresije, gde je procenjena vrednost GDF-15 u odnosu na postignut odgovor na prvu indukcionu hemioterapiju, nije dokazano postojanje statistički značajne veze između inicijalne vrednosti GDF-15 i postignutog odgovora na hemioterapiju, odnosno primarne hemiorezistencije.

6.4. GDF-15 kao inflamatorni biomarker u proceni težine infekcije kod obolelih od AML u fazi FN

Prognostički značaj GDF-15 u proceni težine infekcije kod obolelih od AML je prikazan u tabeli 40.

Tabela 40. Prognostički značaj GDF-15 u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN.

	Febrilnost nakon 48h (1-ima, 0-nema)				Smrtni ishod unutar 48h (1-živ, 0-nije živ)				Smrtni ishod unutar 28 d (1-živ, 0-nije živ)			
	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio
GDF 15	2.21	.55	.05	0.11	- 4.11	1.0 4	.09	0.16	- 2.82	.58	.01	0.60
Model	$\chi^2 = 3.89$, p < .05 , $NR^2 = .06$, tačna klasifikacija = 78.5%				$\chi^2 = 3.09$, p = .08 , $NR^2 = .07$, tačna klasifikacija = 93.5%				$\chi^2 = 17.43$, p < .01 , $NR^2 = .22$, tačna klasifikacija = 73.8%			

Primenom binarne logističke regresije, u kojoj je GDF-15 bio prediktor, a težina infekcije razmatrana u kontekstu postojanja febrilnosti nakon 48 sati, smrtnog ishoda unutar 48 sati i smrtnog ishoda unutar 28 dana od nastupa FN, ustanovljeno je da se u slučaju perzistentne febrilnosti i smrti unutar 28 dana može govoriti o statistički značajnom predviđanju ($p < 0.01$), dok u slučaju smrtnog ishoda unutar 48 sati nema statistički značajnog doprinosa. U slučaju perzistentne febrilnosti, procenat objašnjene klasifikacije iznosi 6%, pri čemu se na osnovu prediktora može tačno klasifikovati 78.5% bolesnika. U slučaju nastupanja smrtnog ishoda unutar 28 dana od pojave FN, procenat objašnjene klasifikacije na osnovu prediktora iznosi 22%, pri čemu se može tačno klasifikovati 73.8% bolesnika. U oba slučaja, GDF-15 je pokazao statistički značajnu prediktivnu vrednost, što znači da se povišena vrednost GDF-15 tokom FN kod obolelih od AML može povezati sa lošijim ishodom infekcije.

6.5. Poređenje značaja GDF-15 u odnosu na CRP, PCT i vrednost laktata u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN

U tabeli 41 je prikazan prediktivni značaj GDF-15, CRP-a, PCT-a i vrednosti laktata u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN.

Tabela 41. Prediktivni značaj GDF-15, CRP-a, PCT-a i vrednosti laktata u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN.

Parametar	Febrilnost nakon 48h (1-ima, 0-nema)				Smrtni ishod unutar 48h (1-živ, 0-nije živ)				Smrtni ishod unutar 28 d (1-živ, 0-nije živ)			
	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio	B	SE	p	Odd ratio
CRP	-.01	.01	.69	0.99	.01	.01	.79	1.00	-.01	.01	.08	0.99
vrednost laktata	-.43	.28	.13	0.65	.51	.39	.20	1.65	-.09	.24	.71	0.95
PCT	.28	.19	.15	1.32	-.01	.03	.67	0.98	.32	.18	.07	1.38
GDF-15	.01	.00	.05	1.00	.01	.00	.50	1.00	.01	.00	.00	1.00
Model	$\chi^2 = 12.09$, $p < 0.05$, $NR^2 = .17$, tačna klasifikacija = 80.8%				$\chi^2 = 3.24$, $p = 0.52$, $NR^2 = .08$, tačna klasifikacija = 94.2%				$\chi^2 = 25.27$, $p < 0.01$, $NR^2 = .31$, tačna klasifikacija = 77.9%			

Primenom binarne logističke regresije, u kojoj su vrednost laktata, CRP, PCT i GDF-15 bili prediktori, a težina infekcije razmatrana u kontekstu perzistentne febrilnosti ili nastupanja smrtnog ishoda unutar 48 sati i smrtnog ishoda unutar 28 dana, ustanovljeno je da se u slučaju perzistentne febrilnosti nakon 48 sati i smrtnog ishoda unutar 28 dana od pojave FN, može govoriti o statistički značajnom predviđanju samo kada je u pitanju vrednost GDF-15. U slučaju perzistentne febrilnosti nakon 48 sati, procenat objašnjene klasifikacije iako je mali i iznosi 17%, ipak je statistički značajan ($p < 0.05$) pri čemu se na osnovu prediktora može tačno klasifikovati 80.8% bolesnika. Kada se govori o smrtnom ishodu unutar 28 dana od pojave FN, procenat objašnjene klasifikacije na osnovu prediktora iznosi 31%, pri čemu se može tačno klasifikovati 77.9% bolesnika ($p < 0.01$). Iz navednog može se zaključiti da oboleli od AML sa višim vrednostima GDF-15 tokom FN imaju lošiju prognozu, i to veću verovatnoću da imaju perzistentnu febrilnost 48 sati nakon pojave FN kao i za nastupanje smrtnog ishoda unutar 28 dana od pojave FN.

DISKUSIJA

U ovom istraživanju, ispitivana grupa je obuhvatila 107 epizoda FN kod obolelih od AML. Nešto je više epizoda FN registrovano među osobama muškog pola (odnos 1.5:1). U prvoj kontrolnoj grupi, koja je obuhvatila 46 bolesnika sa *de novo* AML, takođe je bilo više osoba muškog pola u odnosu na osobe ženskog pola (odnos 1.9:1). Razlika među polovima je u skladu sa podacima iz literature, AML se češće javlja kod osoba muškog pola u odnosu na ženski pol i to 1.2-1.6 puta češće [2,3,4]. Medijana životne dobi je u ispitivanoj grupi iznosila 62 godine, dok je u prvoj kontrolnoj grupi iznosila 62.5 godine. Naši bolesnici su u proseku bili nešto mlađi u odnosu na medijanu životne dobi koje su objavile brojne epidemiološke studije, gde je medijana životne dobi prilikom postavljanja dijagnoze AML iznosila 68-70 godina [2,3,4,147].

Bolesnici u ispitivanoj grupi, kao i u prvoj kontrolnoj grupi, su u proseku bili dobrog opšteg stanja, medijana performans statusa prema ECOG skali je iznosila 1 za obe grupe, dok je medijana CCI za ispitivanu grupu iznosila 3.95, a za prvu kontrolnu grupu 4. Ukoliko se vrednost CCI koriguje izuzimanjem AML iz skora (AML kao osnovna bolest nosi 2 boda) vrednost CCI postaje 2 za obe grupe. Navedeni podaci su takođe u skladu sa podacima iz literature [148,149].

Najveći broj FN u ispitivanoj grupi se javio posle standardne indukciono terapije „3+7“ (44.2%), što odgovara podacima iz literature gde se navodi da je indukciona terapija u preko 80% slučajeva praćena najmanje jednom epizodom FN zbog protrahovane neutropenije [27,32]. FN se uglavnom javljala 14. dana terapijskog ciklusa, kada su bolesnici bili u dubokoj agranulocitozi (medijana apsolutnog broja neutrofila $0.03 \times 10^9/l$), što je takođe u skladu sa publikovanim studijama na temu infektivnih komplikacija u toku indukciono terapije kod obolelih od AML [26,150,151].

Za potrebe ovog istraživanja težinu infekcije smo definisali kroz ishod infekcije nakon 48 sati od inicijalne febrilnosti: sanacija febrilnosti, postojanje perzistentne febrilnosti ili nastupanje smrtnog ishoda unutar 48 sati od inicijalne febrilnosti, odnosno nastupanje smrtnog ishoda unutar 28 dana od inicijalne febrilnosti. Kada smo poredili značaj CRP-a, PCT-a i laktata u proceni težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN, jedino je vrednost laktata pokazala statistički značajnu prediktivnu vrednost ($p < 0.01$) u sva tri ranije definisana kriterijuma, što znači da su bolesnici sa višim vrednostima laktata imali veću verovatnoću za lošiji klinički tok FN, odnosno da nakon 48 sati ne dođe do sanacija febrilnosti, veću verovatnoću za razvoj smrtnog ishoda unutar 48 sati, odnosno 28 dana od inicijalne febrilnosti. CRP i PCT se nisu pokazali kao statistički značajni

prediktori težine infekcije ni u jednom od ranije definisanih kriterijuma. Brojne studije su se bavile poređenjem značaja PCT-a i CRP u proceni težine infekcije tokom FN, poput studije *Massro* i sar. [152], *Mediani* i sar. [153] i *Yang* i sar. [154], i u sve tri studije je dokazana prednost PCT-a u odnosu na CRP kao inflamatornog biomarkera za procenu težine infekcije tokom FN, dok su *Mato* i sar. [155] kroz svoj rad dokazali prediktivni značaj laktata kod hematoloških bolesnika tokom FN u proceni rizika od razvoja sepse, odnosno septičnog šoka. Jedina studija u dostupnoj literaturi koja se bavila direktnom komparacijom prediktivnog značaja laktata u odnosu na CRP i PCT za razvoj bakterijemije u adultnoj populaciji je rađena u JIL među kritično obolelima, a ne kod bolesnika sa FN, gde je dokazana prednost PCT-a u odnosu na vrednost laktata i CRP-a [156], dok su *Siddiqui* i sar. [157] sličnu studiju sprovedi u pedijatrijskoj populaciji, gde je dokazana prednost laktata kao prognostičkog markera u odnosu na CRP i PCT, odnosno da je povišena vrednost laktata povezana sa lošijom prognozom.

S obzirom na to da smo u našem istraživanju dokazali prediktivnu prednost laktata u odnosu na CRP i PCT u proceni težine i ishoda infekcije tokom FN, ispitivanu grupu smo podelili na dve u zavisnosti od vrednosti laktata: u prvoj grupi vrednost laktata je bila $<2\text{mmol/l}$, a u drugoj $\geq 2\text{mmol/l}$. Dokazali smo da razlika u preživljavanju između dve grupe postoji, ali ona nije statistički značajna ($p = 0.76$). *Ramzi* i sar. su u svojoj studiji dokazali prediktivni značaj vrednosti laktata tokom FN i da su bolesnici sa vrednostima laktata $>3\text{mmol/l}$ pod većim rizikom da razviju septični šok tokom FN i imaju veću stopu mortaliteta [158]. Studija *Suwanpakdee* i sar. je studija novijeg datuma koja je takođe dokazala prediktivni značaj vrednosti laktata tokom FN, ali u pedijatrijskoj populaciji, sa akcentom na prediktivni značaj vrednosti laktata tokom prvih 48 sati od pojave FN. U zaključku studije su naveli da kod bolesnika sa vrednostima laktata 2.5mmol/l i više treba započeti preemtivni hemodinamski monitoring uz ostale mere intenzivnog lečenja i praćenja [159]. Sličan rezultat smo dobili i u našoj studiji kada smo pomerili kritičnu vrednost laktata sa 2 na 2.5mmol/l i na osnovu toga poredili ishod FN kod obolelih od AML. Dokazali smo statistički značajnu razliku ($p < 0.05$) u smrtnosti unutar 48 sati od razvoja FN i da su bolesnici sa vrednostima laktata 2.5mmol/l ili više imali lošiju prognozu i veću verovatnoću za letalni ishod unutar 48 sati od pojave FN.

Kada smo ispitali prognostički značaj CCI i performans statusa bolesnika prema ECOG skali u proceni težine i ishoda infekcije tokom FN, za CCI nismo dokazali statistički značajnu prediktivnu vrednost ni u jednom od prethodno definisanih tri kriterijuma ($p > 0.05$), odnosno CCI

nije značajna zasebna determinanta u proceni rizika za razvoj komplikacija tokom FN kod obolelih od AML, što je u skladu sa rezultatima *Contajeau* i sar. iz 2022. godine [160]. Međutim, kada je u pitanju performans status bolesnika prema ECOG skali, dokazali smo statistički značajnu prediktivnu vrednost ocene na ECOG skali u odnosu na perzistentnu febrilnost ($p < 0.05$) i smrtni ishod unutar 28 dana ($p < 0.01$) od razvoja FN, odnosno da je viša ocena na ECOG skali, tj. lošiji performans status bolesnika povezan sa lošijim ishodom FN. Dobro je poznata povezanost ECOG performans statusa obolelih od AML sa ukupnim preživljavanjem, odnosno da bolesnici sa višom ocenom na ECOG skali imaju lošije ukupno preživljavanje [161], kao i da je lošiji performans status ($ECOG \geq 2$) povezan sa lošijim ishodom tokom FN. Otuda je i ECOG performans status deo MASCC skora koji služi za identifikaciju bolesnika sa malim rizikom za razvoj komplikacija tokom FN [162].

U našoj studiji, status osnovne bolesti - *de novo* AML, relaps AML-a ili rezistentna AML, nisu imali prognostički značaj u proceni težine i ishoda infekcije tokom FN. To je u skladu sa rezultatima istraživanja *Cetintepu* i sar. na ishod lečenja FN u JIL, gde su dokazali da je stepen organske disfunkcije daleko značajniji prognostni faktor u proceni rizika za razvoj komplikacija u odnosu na status osnovne bolesti [163], dok su *Massion* i sar. u studiji ranijeg datuma dokazali da prognoza osnovne hematološke bolesti, u ovom slučaju AML, ne utiče na ishod lečenja bolesnika u JIL [164].

Medijana apsolutnog broja neutrofila u ispitivanoj grupi je bila $0.03 \times 10^9/l$, što znači da je većina naših bolesnika u ispitivanoj grupi bila u dubokoj agranulocitozi prilikom pojave FN. Međutim, apsolutni broj granulocita nije imao prediktivnu vrednost u smislu procene težine i ishoda infekcije, što je u skladu sa rezultatima studije *Nuñez* i sar. koji su potvrdili da iako je dužina trajanja neutropenije povezana sa većom verovatnoćom za razvoj FN, dužina trajanja i stepen neutropenije, kao i mesto infekcije, nisu u vezi sa stopom mortaliteta tokom FN kod obolelih od AML [165].

Kao jedan od najznačajnijih prognostičkih parametara u proceni težine i ishoda infekcije tokom FN kod obolelih od AML u našoj studiji se pokazalo vreme kapilarnog punjenja. Na osnovu rezultata binarne logističke regresije zaključili smo da oboleli od AML sa dužim vremenom kapilarnog punjenja imaju veću verovatnoću za lošiji ishod tokom FN. Slične rezultate su publikovali *Ponte* i sar. koji su dokazali korelaciju između vremena kapilarnog punjenja i vrednosti laktata tokom FN, kao i da je duže vreme kapilarnog punjenja povezano sa lošijim ishodom

infekcije i potrebom da se eskalira antibiotska terapija [166]. Medijana vremena kapilarnog punjenja u našem istraživanju je iznosila 2.44 sekunde (SD 0.75). Prema *Pickard* i sar. gornja granica normalne vrednosti kapilarnog punjenja iznosi 2 sekunde [167], dok je prema *McGuire* i sar. opisana kao manje od 3 sekunde [168]. Podelom bolesnika u dve grupe na osnovu vremena kapilarnog punjenja: prva grupa sa vremenom kapilarnog punjenja do 2 sekunde, druga grupa sa vremenom kapilarnog punjenja više od 2 sekunde, dokazali smo statistički značajno bolje preživljavanje bolesnika (do 28 dana od pojave FN) sa kraćim vremenom kapilarnog punjenja ($p = 0.00$). *Lima* i sar. su dokazali da kritično oboleli, ali hemodinamski stabilni bolesnici u JIL, sa dužim vremenom kapilarnog punjenja imaju veću verovatnoću da pogoršaju organsku insuficijenciju, odnosno vrednost SOFA skora, i razviju hiperlaktatemiju [169], dok su *Yasufumi* i sar. utvrdili da vreme kapilarnog punjenja ima istu prediktivnu vrednost kao vrednost laktata, pa i vrednost qSOFA skora za razvoj sepse kod bolesnika sa sumnjom na infekciju u urgentnom centru, s tim da je procenjivanje vremena kapilarnog punjenja, kao i qSOFA skora neinvazivno, za razliku od procene vrednosti laktata koja zahteva uzorkovanje krvi [170].

U našem istraživanju sumnja na IGI se javila u 16.82% epizoda, odnosno u 18 epizoda FN u ispitivanoj grupi bolesnika je postojala sumnja na IGI, od toga, u 16 epizoda (14.95%) radilo se o verovatnoj ili mogućoj aspergilozi pluća (u našoj studiji nije bilo dokazane aspergiloze pluća), u jednoj epizodi radilo se o mogućoj mukormikozi, dok smo u jednoj epizodi imali dokazanu kandidemiju. Postoje znatne varijacije u incidenciji IGI među hematološkim bolesnicima, koja se prema podacima iz literature kreće od 2% pa čak i do 49% [103], s tim da su infekcije izazvane *Aspergillusom spp* dominantne među AML bolesnicima [109], što je bio slučaj i u našoj studiji, gde su verovatne i moguće aspergiloze pluća činile čak 88.8% svih IGI među obolelima od AML u fazi FN.

Kod svih bolesnika tokom FN ispitan je značaj biomarkera gljivičnih infekcija: manana, galaktomanana i BDG. Procenjen je njihov značaj kao markera za dijagnostiku IGI, kao i nezavisnog markera za procenu težine i ishoda infekcije kod obolelih od AML u fazi FN. Manan je bio negativan kod svih bolesnika u ispitivanoj grupi, te nije bilo moguće proceniti njegov značaj u ranije pomenutim kontekstima. Galaktomanan se u našem istraživanju pokazao kao statistički značajan marker ($p < 0.01$) kada su u pitanju infekcije izazvane *Aspergillusom spp*, s tim da ima značajnu negativnu prediktivnu vrednost, što znači da ukoliko je galaktomanan negativan, bolesnik najverovatnije nema IGI izazvanu *Aspergillus*-om. *Okuturlar* i sar. su u svom istraživanju

zaključili da bi se ponavljanjem analiza galaktomanana, naročito pri dobijenoj prvoj pozitivnoj vrednosti, dobijanjem dve do tri uzastopno pozitivne vrednosti povećala kako senzitivnost tako i specifičnost galaktomanana kao biomarkera IA [171]. S druge strane, *Neofyts* i sar. su prikazali značaj praćenja vrednosti galaktomanana u toku lečenja IA. Pad vrednosti galaktomanana nakon dve nedelje terapije je ukazivao na povoljan tok lečenja IA i bolje preživljavanje, dok je porast vrednosti galaktomanana povezan sa neuspehom terapije i većom stopom mortaliteta [172].

BDG se takođe pokazao kao značajan biomarker u dijagnostici IGI kod obolelih od AML u fazi FN ($p < 0.01$). Kao i kod galaktomanana, i BDG je u našoj studiji imao veću negativnu prediktivnu vrednost, što znači da ukoliko je BDG negativan, bolesnik najverovatnije nema IGI. *Yoshida* je u svom radu koji se bavio pregledom literature i studija vezanih za BDG, marker koji je otkiven i čija je metoda dijagnostike razvijena u Japanu pre više od 25 godina, zaključio da je BDG značajan biomarker kako za dijagnostiku IK tako i IA. Takođe je zaključio i da bi se redovnim praćenjem vrednosti BDG kod obolelih od akutnih leukemija i bolesnika u procesu transplantacije MČH mogla smanjiti empirijska upotreba antifungika u situacijama kada ona nije potrebna, što bi dovelo do smanjene verovatnoće razvoja rezistencije na antifungalnu terapiju, izbegavanja potencijalnih neželjenih dejstava terapije, kao i uštede medicinskih resursa [173]. *Neofyts* i sar. su kako za galaktomanan, tako i za BDG utvrdili značaj praćenja vrednosti BDG u toku lečenja IGI kod hematoloških bolesnika. Porast vrednosti BDG dve nedelje nakon započetog lečenja IGI ukazuje na neuspeh terapije i povezan je sa porastom stope mortaliteta [172]. *Hachem* i sar. [174] su u velikoj prospektivnoj studiji, koja se bavila komparacijom dijagnostičkog značaja galaktomanana i BDG u dijagnostici IA kod hematoloških bolesnika, potvrdili veću senzitivnost BDG u odnosu na galaktomanan u dijagnostici IA kod hematoloških bolesnika, s tim da se uvek moraju uzeti u obzir i potencijalno lažno pozitivni rezultati usled jatrogene kontaminacije. S druge strane, iako BDG ima veću senzitivnost u dijagnostici IA kod hematoloških bolesnika, galaktomanan ima veću specifičnost, te bi najbolji pristup u skriningu i dijagnostici IA kod hematoloških bolesnika bio da se uvek ispituju oba markera, što su *Kumar* i sar. potvrdili u svojoj studiji [175].

Galaktomanan i BDG su biomarkeri za identifikaciju i dijagnostiku IGI, međutim, u našoj studiji, pokušali smo da definišemo i prediktivnu vrednost oba markera kao nezavisnih prediktora težine i ishoda infekcije tokom FN kod obolelih od AML. Prema kriterijumima za definiciju težine i ishoda infekcije prema našem istraživanju: perzistentna febrilnost nakon 48 sati, smrtni ishod

unutar 48 sati i smrtni ishod unutar 28 dana od pojave FN, nismo utvrdili statistički značajnu prediktivnu vrednost ni galaktomanana, ni BDG. *Mercier* i sar. poredili su rezultate brojnih studija koje su se bavile ispitivanjem prognostičkog značaja galaktomanana na kratkoročno i dugoročno preživljavanje bolesnika sa AML i IA, gde je kratkoročno preživljavanje procenjivano na 6 nedelja, a dugoročno na 6 meseci. Zaključak studije bio je da su inicijalno visoke vrednosti galaktomanana u korelaciji sa nižim vrednostima apsolutnog broja neutrofila, usporenim klirensom galaktomanana i ujedno lošijom prognozom i većom stopom mortaliteta [176].

U našoj studiji ispitali smo prognostički značaj brojnih bodovnih sistema: MASCC i CISNE kao scoring sistema za prepoznavanje bolesnika koji su pod malim rizikom za razvoj komplikacija tokom FN, MEWS i qSOFA kao brzih i jednostavnih scoring sistema za prepoznavanje potencijalno vitalno ugroženih bolesnika, odnosno blagovremeno detektovanje pogoršanja stanja bolesnika u infekciji, i APACHE II, SOFA i LODS, kao kompleksnijih bodovnih sistema koji se prevashodno koriste u JIL za procenu i praćenje stanja kritično obolelih, bilo da je u osnovi infektivna komplikacija, druga internistička ili hirurška bolest. Statistički značajnu prediktivnu vrednost ($p < 0.01$), spram kriterijuma za procenu težine i ishod infekcije u našem istraživanju, imali su qSOFA, MEWS i MASCC bodovni sistemi.

qSOFA bodovni sistem je pokazao statistički značajnu prediktivnu vrednost ($p < 0.01$) kada je u pitanju perzistentna temperatura nakon 48 sati od razvoja FN, što znači da su bolesnici sa većim vrednostima qSOFA skora imali veću verovatnoću za perzistiranje febrilnosti i nakon 48 sati od pojave FN. Brojne studije su potvrdile značaj qSOFA scoring sistema u proceni težine infekcije kod bolesnika sa FN: *Cetintepe* i sar. [163] i *Judickas* i sar. [177] su utvrdili prognostički značaj qSOFA skora u predikciji stope mortaliteta u JIL kod bolesnika sa FN, dok su *Lee* i sar. [178] zaključili da je qSOFA sistem veoma korisno pomoćno sredstvo kada je u pitanju procena težine infekcije kod bolesnika sa FN prilikom pregleda u urgentnom centru. *Lappalainen* i sar. [179] i *Nicolino* i sar. [180] su procenjivali značaj qSOFA scoring sistema među obolelima od AML u fazi FN i takođe su potvrdili značajnost qSOFA skora u proceni rizika za razvoj komplikacija i blagovremenom prepoznavanju kritično obolelih u fazi postterapijske aplazije. Uprkos brojnim studijama koje su potvrdile značaj qSOFA skora, značajan broj studija je ukazao i na njegove nedostatke: *Probst* i sar. [91] su ispred Nemačke radne grupe udruženja hematologa i onkologa dokazali dijagnostičku i prognostičku prednost SOFA skora u odnosu na qSOFA skor u prepoznavanju septičnih hematoloških bolesnika i predikciji mortaliteta u JIL, *Askim* i sar. [90],

kao i *Doresett* i sar. [181] su ukazali na najveću manu qSOFA skora, a to je manja senzitivnost u odnosu na brojne druge scoring sisteme u prepoznavanju septičnih bolesnika, kao i da druga stanja, a ne samo sepsa, mogu biti uzrok povišene vrednosti qSOFA skora.

MASCC i MEWS skor su u našem istraživanju pokazali statistički značajnu prediktivnu vrednost ($p < 0.01$) kada je u pitanu prepoznavanje bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj komplikacija i letalnog ishoda u roku od 48 sati od nastanka FN. Bolesnici sa sniženim vrednostima MASCC skora i povećanim vrednostima MEWS skora su imali lošiju prognozu u odnosu na ostale bolesnike. Sama činjenica da ASCO, IDSA, ESMO i NCCN u svojim aktuelnim preporukama za pristup bolesniku sa FN i prepoznavanje bolesnika koji imaju mali rizik za razvoj komplikacija tokom FN, i one koje ne zahtevaju hospitalizaciju, preporučuju procenu MASCC skora [84], govori dovoljno o validaciji i dijagnostičko-prognostičkom značaju skora, što je potvrđeno i u našem istraživanju. Međutim, iako je jedan od najčešće korišćenih scoring sistema kada je u pitanju stratifikacija rizika za razvoj komplikacija tokom FN, MASCC skor ima i svoje nedostatke, na koje su ukazali *Wierante* i sar. [82]. Prvi je da odsustvo hipotenzije nosi najveći broj bodova, ukupno 5, a poznato je da bi bolesnik sa FN i hipotenzijom apsolutno zahtevao hospitalno lečenje bez obzira na vrednost skora, zbog sumnje na sepsu odnosno septični šok. Kao drugo, HOBP je jedina hronična bolest koja se uzima u obzir u MASCC skoru kao komorbiditet koji doprinosi lošem ishodu tokom FN, iako je poznato da su i drugi komorbiditeti, poput kardiovaskularnih bolesti, autoimunih bolesti i oboljenja štitaste žlezde, takođe povezani sa lošijom prognozom tokom FN. Treće, skor ne uzima u obzir faktor osnovne bolesti, vrstu hemioterapijskog protokola i očekivane komplikacije u zavisnosti od vrste primenjene terapije, što bi takođe bilo značajno prilikom donošenja odluke o potrebi za hospitalizacijom. I na kraju, s obzirom na to da je skor ispitan i validiran u velikom broju radova, postoje velike varijacije u dokumentovanoj senzitivnosti (35-95%) i specifičnosti (30-95%).

MEWS bodovni sistem je dizajniran za rano prepoznavanje kliničkog pogoršanja stanja bolesnika na opštim odeljenjima, blagovremeno preduzimanje terapijskih i suportivnih mera, a potom i premeštaj bolesnika u JIL ukoliko ne postoji povoljan odgovor na primenjene mere lečenja. Nije prvobitno bio namenjen onkološkim i hematološkim bolesnicima, ali je ubrzo utvrđen njegov značaj u praćenju bolesnika na odeljenjima onkologije, u studiji *Nagrajah* i sar. [182], među hematološkim bolesnicima i bolesnicima u procesu transplantacije MČH u studiji *Constatinescu* i sar. [183] i među obolelima od AML u fazi FN, kao i u studiji *Nicolino* i sar. [180].

U zaključku studije *Nicolino* i sar. navodi se da MEWS i qSOFA skor imaju važnu ulogu u ranoj identifikaciji kritično obolelih u fazi FN, što smo i mi utvrdili u našem istraživanju.

Kako se qSOFA skor pokazao kao jedan od prognostički najznačajnijih bodovnih sistema za procenu težine infekcije kod bolesnika sa AML tokom FN, pokušali smo da utvrdimo da li bi interaktivnom procenom vrednosti qSOFA skora uz jednog ili oba parametra za koje smo dokazali statistički značajnu prediktivnu vrednost, a to su vreme kapilarnog punjenja ($p < 0.01$) i vrednosti laktata ($p < 0.05$), povećali prediktivnu vrednost qSOFA skora. Međutim, iako su skoro sve modifikacije qSOFA skora dale statistički značajne rezultate kada je u pitanju tačnost klasifikacije bolesnika (sve osim qSOFA+L+K u proceni rizika za nastupanje smrtnog ishoda unutar 28 dana od pojave FN gde je $p = 0.07$, u svim ostalim modifikacijama je $p < 0.01$), utvrdili smo da qSOFA samostalno ipak ima najveću prediktivnu vrednost kada je u pitanju procena težine infekcije kod obolelih od AML tokom FN. To nam ukazuje na to da parametre qSOFA skora, vrednosti laktata i vreme kapilarng punjanja treba procenjivati kod obolelih od AML tokom FN i tumačiti ih kao pojedinačne parametre, bez potrebe za procenu njihovog interaktivnog značaja.

Nakon što smo poredili prediktivni značaj brojnih scoring sistema, poredili smo prognostički značaj svih ranije navedenih sistema (MASCC, CISNE, qSOFA, MEWS, SOFA, APACHE II i LODS) u odnosu na pojedinačne biomarkere (CRP, PCT i laktate) u prepoznavanju obolelih od AML u fazi FN koji su pod povećanim rizikom za razvoj komplikacija, prema ranije definisanim kriterijumima za procenu težine i ishoda infekcije. U našoj studiji smo dokazali statistički značajnu prediktivnu vrednost qSOFA skora ($p < 0.01$) u prepoznavanju bolesnika sa povećanim rizikom za nastanak perzistentne febrilnosti nakon 48 sati od razvoja FN i MASCC bodovnog sistema u prepoznavanju kritično obolelih koji su bili pod većim rizikom za razvoj komplikacija i letalnog ishoda unutar 48 sati od pojave FN. Na osnovu navedenog možemo zaključiti da bodovni sistemi (u našem slučaju qSOFA i MASCC) imaju veću dijagnostičku i prognostičku vrednost u odnosu na pojedinačne biomarkere, što je u skladu sa rezultatima van *de Geer* i sar. [184], s tim da bi se stratifikacija rizika za razvoj komplikacija tokom FN mogla poboljšati određivanjem pojedinačnih biomarkera uz procenu adekvatnih scoring sistema. Tako su *Combariza* i sar. utvrdili veću prognostičku vrednost MASCC skora uz dodatak CRP-a u evaluaciji hematoloških bolesnika koji su pod većim rizikom za razvoj komplikacija tokom FN u odnosu na sam MASCC skor [185]. *Yu* i sar. su u svom radu utvrdili da bi se analizom PCT-a uz procenu qSOFA skora značajno povećala dijagnostička i prognostička vrednost qSOFA skora, i ujedno

povećala i njegova senzitivnost, s obzirom na to da se mala senzitivnost qSOFA skora smatra njegovom najvećom manom [186]. Potrebno je pomenuti da je u nekim studijama ipak potvrđena superiornost inflamatornih biomarkera u odnosu na pojedinačne scoring sisteme. U studiji *Chaftari i sar.* potvrđena je veća dijagnostička i prognostička vrednost PCT-a u odnosu na MASCC skor u dijagnostici bakterijemije, prepoznavanju bolesnika sa FN koji imaju veći rizik za razvoj komplikacija, kao i predikciji mortaliteta unutar 14 dana od pojave FN [187].

Od kako je otkriven 1997. godine, GDF-15 privlači pažnju istraživača u brojnim istraživačkim poljima, s obzirom na to da su povišene vrednosti GDF-15 povezane sa težinom osnovne bolesti i lošijom prognozom u brojnim akutnim i hroničnim bolestima, poput kardiovaskularnih bolesti, maligniteta, dijabetesa, itd [188].

U našem istraživanju pokušali smo kod obolelih od AML da odredimo značaj GDF-15 kao nezavisnog prediktora ukupnog preživljavanja i primarne hemiorezistencije, i njegov značaj kao inflamatornog biomarkera u fazi FN. U tu svrhu odredili smo vrednost GDF-15 u ispitivanoj grupi u svim epizodama FN i formirali smo dve kontrolne grupe: u prvu kontrolnu grupu smo uključili afebrilne bolesnike sa novodijagnostikovanom AML, kod kojih smo odredili vrednost GDF-15 pre započinjanja hemioterapije, dok smo u drugu kontrolnu uključili zdrave ispitanike za koje ne postoji podatak o aktuelnoj ili prethodnoj hematološkoj bolesti (ispitanici su bili zaposleni Klinike za hematologiju).

U drugoj kontrolnoj grupi, među zdravim ispitanicima u našem istraživanju, bilo je nešto više osoba ženskog pola u odnosu na muški (18:12), medijana životne dobi iznosila je 37.5 godina, dok je medijana vrednosti GDF-15 iznosila 410.59 pg/ml, što je u korelaciji sa podacima velike studije *Welsh i sar.* [188], koji su na velikom uzorku od skoro 20000 većinom zdravih ispitanika određivali vrednost GDF-15 prema starosnim kategorijama, uz korekcije prema komorbiditetima i lošim životnim navikama, kao što je pušenje cigareta.

Kada smo uporedili vrednosti GDF-15 između ispitivane grupe i dve kontrolne grupe ispitanika, našli smo da zdravi ispitanici imaju najniže vrednosti GDF-15, potom afebrilni bolesnici sa novodijagnostikovanom AML, dok su najviše vrednosti GDF-15 u našem ispitivanju imali bolesnici sa AML u fazi FN. Iz toga smo mogli da zaključimo dve stvari - da bolesnici sa AML imaju statistički značajno više vrednosti GDF-15 ($p < 0.01$) u odnosu na zdravu populaciju i da GDF-15 najverovatnije ima ulogu kao inflamatorni biomarker tokom FN kod obolelih od AML.

Nakon što smo utvrdili da afebrilni bolesnici sa novodijagnostikovanom AML imaju značajno više vrednosti GDF-15 u odnosu na zdravu populaciju, pokušali smo da utvrdimo i značaj visine vrednosti GDF-15 na ukupno preživljavanje u istoj grupi ispitanika. U našem istraživanju visina GDF-15 nije imala statistički značajnu vrednost u proceni ukupnog preživljavanja bolesnika sa novodijagnostikovanom AML ($p = 0.56$), međutim, *Hegab* i sar. [142] su u svojoj studiji, pored toga što su utvrdili da oboleli od AML imaju značajno više vrednosti GDF-15 u odnosu na zdravu populaciju, podelom bolesnika ispitivane grupe na dve grupe u odnosu na kritičnu vrednost od 554 pg/ml, utvrdili da bolesnici sa višim vrednostima GDF-15 imaju statistički značajno lošije preživljavanje nakon 90 dana u odnosu na obolele sa nižim vrednostima GDF-15.

Među obolelima od AML u prvoj kontrolnoj grupi, 30 bolesnika (65.2%) je primilo klasičnu visokodoznu indukcionu terapiju „3+7“. Pokušali smo da utvrdimo uticaj visine vrednosti GDF-15 na primarnu hemiorezistenciju bolesti tako što smo uporedili visinu inicijalne vrednosti GDF-15 (pre započinjanja hemioterapije) sa odgovorom na primenjenu prvu indukcionu terapiju, i pri tome nismo dokazali statistički značaj između visine vrednosti GDF-15 i odgovora na indukcionu terapiju, odnosno u našem istraživanju nismo utvrdili značaj GDF-15 u primarnoj rezistenciji AML na primenjenu hemioterapiju ($p = 0.59$). Za razliku od rezultata našeg istraživanja, publikovano je nekoliko radova koji demonstriraju kako GDF-15 produkovan od strane leukemijskih ćelija utiče na remodelovanje mikrosredine u koštanoj srži, što utiče na hemiorezistenciju AML. *Zhai* i sar. [189] su u svom radu prikazali kako GDF-15 proizveden od strane leukemijske ćelije utiče hemioprotektivno na ćelije AML putem *cancer-associated fibroblasts* (CAFs). *Lu* i sar. [190] su u svom radu prikazali kako GDF-15 utiče na remodelovanje adipocita u koštanoj srži iz velikih u male, oslobađajući pritom slobodne masne kiseline što doprinosi proliferaciji leukemijskih ćelija u koštanoj srži. Za razliku od bolesnika sa aktivnom bolešću, kod bolesnika u remisiji primenom konsolidacione terapije utiče se na mononuklearne ćelije u koštanoj srži da sekretuju GDF-15 koji u ovom slučaju inhibiše adipogenezu i na taj način se konsolidacionom hemioterapijom dodatno učvršćuje i produbljuje postignuta remisija, što su u svom radu prikazali *Liu* i sar. [191]. *El Razzaz* i sar. su u svom radu prikazali prognostičku vrednost GDF-15 nakon alogene transplantacije MČH, gde su utvrdili korelaciju između visine GDF-15 i učestalosti kako akutne tako i hronične bolesti kalema protiv domaćina (GvHD), ali nisu utvrdili korelaciju između visine GDF-15 i učestalosti infektivnih komplikacija nakon transplantacije [192].

U ispitivanoj grupi bolesnika smo procenili prognostički značaj vrednosti GDF-15 kod obolelih od AML tokom FN u proceni težine i ishoda infekcije u odnosu na ranije definisane kriterijume: perzistentna febrilnost nakon 48 sati, smrtni ishod unutar 48 sati i unutar 28 dana od pojave FN. Dokazali smo statistički značajnu prediktivnu vrednost GDF-15 ($p < 0.01$) u kontekstu perzistentne febrilnosti nakon 48 sati i razvoja smrtnog ishoda unutar 28 dana od pojave FN, što znači da su bolesnici sa višim vrednostima GDF-15 tokom FN imali veću verovatnoću da imaju perzistentnu febrilnost nakon 48 sati od pojave FN, kao i veći rizik za letalni ishod unutar 28 dana od pojave FN, odnosno da su više vrednosti GDF-15 povezane sa lošijom prognozom u pogledu ishoda infekcije kod obolelih od AML u fazi FN. Isto smo dokazali i kada smo poredili prognostički značaj GDF-15 u odnosu na CRP, PCT i vrednost laktata, gde je GDF-15 u odnosu na ostale markere imao bolju i statistički značajniju prediktivnu vrednost kada je u pitanju perzistentna febrilnost nakon 48 sati od pojave FN ($p < 0.05$) kao i nastupanje smrtnog ishoda unutar 28 dana od pojave FN ($p < 0.01$). U literaturi za sada nema publikovanih radova sa kojima bi se mogli direktno porediti rezultati našeg istraživanja, jer do sada nije procenjivan prognostički značaj GDF-15 tokom FN kod obolelih od AML, ali jeste analizirana uloga GDF-15 u sepsi. S jedne strane, GDF-15 ima protektivnu i imunomodulatornu ulogu tokom sepse, a s druge strane ima ulogu u olakšavanju i podsticanju nastanka bolničkih infekcija i razvoja sepse. *Li i sar.* su u svom radu analizirali dijagnostičku i prognostičku vrednost GDF-15 i PCT kod bolesnika sa sumnjom na sepsu, gde su zaključili da oba markera imaju značajnu vrednost u diferencijalnoj dijagnostici sepse, kao i značajnu prognostičku vrednost u proceni ishoda lečenja, i da oba markera u kombinaciji tokom sepse imaju veću kliničku vrednost [193]. Poznato je da su povišene vrednosti GDF-15 kod septičnih bolesnika povezane sa lošijom prognozom i stepenom organskog oštećenja [143]. *Kleinertz i sar.* su utvrdili da tokom infekcije povišena vrednost GDF-15 utiče na difunkciju NK (*natural killer*) ćelija i tako podstiču razvoj sepse i da GDF-15 može služiti kao prognostički marker za razvoj nazokomijalnih infekcija nezavisno od osnovne bolesti [194]. Sa druge strane, utvrđena je regulatorna i protektivna funkcija GDF-15 u toku sepse, gde GDF-15 ima ulogu u regulisanju polarizacije makrofaga, inhibiše aktivaciju JAK1/STAT3 puta i poboljšava fagocitnu aktivnost makrofaga, što sve utiče na eliminaciju infektivnog uzročnika i smirivanje inflamatornog procesa [143,195]. U studiji *Abulizi i sar.* utvrđen je i protektivni efekat GDF-15 u prevenciji akutnog bubrežnog i srčanog oštećenja posredovanog lipopolisaharidima tokom sepse i septičnog šoka [196].

FN značajno doprinosi morbiditetu i mortalitetu kod obolelih od AML [24], što predstavlja svakodnevni klinički izazov tokom rada na odeljenjima hematologije. U cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta od FN kod obolelih od AML neophodna je primena sveobuhvatnih mera profilakse, dijagnostike, nege i lečenja u okviru multidisciplinarnog tima zdravstvenih radnika. Profilaksa FN kod obolelih od AML je važna koliko i njena dijagnostika i lečenje, dok higijena ruku predstavlja najznačajniju nefarmakološku meru u prevenciji FN [43,197,198].

Na osnovu analize dobijenih rezultata, ideja za buduće istraživanje bila bi formiranje novog bodovnog sistema za procenu težine infekcije tokom FN kod obolelih od AML. Skor bi obuhvatio sve ili deo najznačajnijih parametara iz našeg istraživanja, a to su parametri qSOFA skora, vreme kapilarnog punjenja, vrednost laktata i eventualno GDF-15. Nakon retrospektivne i statističke obrade skora na dostupnim podacima ovog istraživanja planirala bi se i prospektivna validaciona studija.

ZAKLJUČCI

Na osnovu ciljeva istraživanja, postavljenih hipoteza i dobijenih rezultata istraživanja možemo zaključiti sledeće:

1. Vrednost laktata predstavlja senzitivniji i značajniji biomarker u odnosu na CRP i PCT u proceni težine i ishoda infekcije tokom febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije. Vrednosti galaktomanana i BDG su značajni biomarkeri dijagnostike invazivnih gljivičnih infekcija kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije tokom febrilne neutropenije, s tim da imaju veću negativnu prediktivnu vrednost.
2. qSOFA, MASCC i MEWS su se pokazali kao najznačajniji bodovni sistemi kada je u pitanju stratifikacija rizika od razvoja komplikacija tokom febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije, a ujedno su imali i najveću prognostičku vrednost i to:
 - qSOFA sa velikom senzitivnošću prepoznaje bolesnike kod kojih postoji rizik da i nakon 48 sati od pojave febrilne neutropenije febrilnost perzistira, odnosno viša vrednost qSOFA skora podrazumeva veći rizik za razvoj komplikacija tokom febrilne neutropenije.
 - Bolesnici sa višim vrednostima MASCC skora i nižim vrednostima MEWS skora su imali bolju prognozu i manju verovatnoću za razvoj smrtnog ishoda unutar 48 sati od pojave febrilne neutropenije.
3. Klinički bodovni sistemi qSOFA i MASCC skor imaju veći prognostički značaj za procenu težine infekcije tokom febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije u odnosu na pojedinačne inflamatorne biomarkere.
4. GDF-15 se pokazao kao značajan prognostički biomarker za procenu težine infekcije tokom febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije. Više vrednosti GDF-15 su bile povezane sa lošijom prognozom, u smislu perzistentne febrilnosti nakon 48 sati od pojave febrilne neutropenije i veće stope mortaliteta unutar 28 dana od razvoja febrilne neutropenije.
5. GDF-15 se u našem istraživanju nije pokazao prognostički značajnim za procenu ukupnog preživljavanja, niti kao parametar za procenu primarne hemiorezistencije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije.

6. U našem istraživanju vreme kapilarnog punjenja se pokazalo kao jedan od najznačajnijih kliničkih parametara u proceni težine infekcije tokom febrilne neutropenije kod obolelih od akutne mijeloidne leukemije.

LISTA SKRAĆENICA:

AML - akutna mijeloidna leukemija
SAD - Sjedinjene Američke Države
MČH - matične ćelije hematopoeze
NPM1 - nukleofosmin1
ELN - *The European Leukemia Network*
NGS - *next generation sequencing*
FN - febrilna neutropenija
CVK - centralni venski kateter
MDR - *multi-drug resistant*
GNB - Gram negativne bakterije
GPB - Gram pozitivne bakterije
SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment score*
BAL - bronhoalveolarni lavat
MASCC - *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*
CISNE - *Clinical Index of the Stable Febrile Neutropenia*
NCCN - *the National Comprehensive Cancer Network*
ECIL-4 - *the European Conference on Infections in Leukemia*
IDSA - *the Infectious Diseases Society of America*
ESMO - *the European Society of Medical Oncology*
CRP - C-reaktivni protein
IL - interleukin
PCT - prokalcitonin
TNF- α - tumor nekroza faktor alfa
ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*
ŠUK - šećer u krvi
HOBP - hronična obstruktivna bolest pluća
NCI - *National Cancer Institute*
ASCO - *The American Society of Clinical Oncology*
JIL - jedinica intenzivnog lečenja
MAP - mean arterial pressure -srednji arterijski pritisak

GCS - Galsgow coma scale

EMA - *the European Medicines Agency*

APACHE - *The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

MEWS - *The Modified Early Warning Score*

LODS - *The Logistic Organ Dysfunction System*

IGI - invazivne gljivične infekcije

BMI - *body mass index*

CNS - centralni nervni sistem

EORTC - *The European Organization for Research and Treatment of Cancer*

MSGERC - *the Mycoses Study Group Education and Research Consortium*

IK - invazivna kandidijaza

CT - kompjuterizovana tomografija

IA - Invazivna aseprgiloza

KCI - *Candida colonisation index*

CCI - *Charlson comorbidity index*

BDG - 1,3 β -D-glukan

GDF-15 - faktor rasta i diferencijacije 15

BLS - *best life support*

CAFs - *cancer-associated fibroblasts*

GvHD - *graft vs host disease*

NK - *natural killer*

PRILOG 1

U tabeli 42 je prikazan način ocenjivanja performans statusa bolesnika prema ECOG skali (opseg 0-5).

Tabela 42. ECOG skala.

Ocena	ECOG performans status
0	Potpuno aktivan, sposoban da obavlja sve uobičajene aktivnosti bez ograničenja.
1	Ograničena je sposobnost za teži fizički rad, međutim i dalje sposobni za uobičajene aktivnosti koje ne zahtevaju veliki fizički napor.
2	Samostalno vode brigu o sebi, međutim nesposobni su za obavljanje bilo kakvih poslova, provode više od 50% budnog vremena van postelje.
3	Samostalno vode brigu o sebi, međutim nesposobni su za obavljanje bilo kakvih poslova, provode manje od 50% budnog vremena van postelje.
4	Nepokretan, vezan za postelju, zavisi od tuđe nege.
5	Smrt

U tabeli 43. su prikazani parametri i način procene *Charlson* komorbiditetnog indeksa (opseg 0-37).

Tabela 43. *Charlson* komorbiditetni indeks.

Ocena	Komorbiditet
1	<p style="text-align: center;"> Infarkt miokarda (bilo kog datuma) Kongestivna srčana slabost Vaskularne bolesti (uključujući aneurizmu aorte ≥ 6cm) Cerebrovaskularne bolesti, uključujući i tranzitorni ishemijski atak Demencija Hronične plućne bolesti Bolesti vezivnog tkiva Ulkusna bolest Umerena bolest jetre (bez portne hipertenzije, uključujući i hronične hepatitise) Dijabetes (bez komplikacija, ne uključuje dijetom kontrolisanu šećernu bolest) </p>
2	<p style="text-align: center;"> Hemiplegija Umereno teška i teška bubrežna bolest Dijabetes sa komplikacijama (retinopatija, neuropatija, nefropatija) Tumor bez metastaza (ne uključuje malignitete čija je dijagnoza postavljena pre više od 5 godina) Leukemija Limfom </p>
3	<p style="text-align: center;">Umereno teška ili teška jetrena bolest</p>
6	<p style="text-align: center;"> Solidni tumor sa metastazama AIDS (manifestna bolest ne samo pozitivnost na infekciju virusom HIV-a) </p>

LITERATURA:

1. Mandac Smoljanović I, Bojanić A, Zatezalo V, Ostojčić Kolonić S, Radić-Krišto D. FLT3-pozitivna akutna mijeloična leukemija: izazovi u svakom koraku liječenja. *Bilten KroHem.* 2021;13(1):21-3.
2. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019 Jul;36:70-87.
3. Yi M, Li A, Zhou L, Chu Q, Song Y, Wu K. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: estimates based on the global burden of disease study 2017. *J Hematol Oncol.* 2020 Jun 8;13(1):72.
4. Huang HH, Chen CM, Wang CY, Hsu WW, Chen HM, Ko BS at al. The epidemiology, treatment patterns, healthcare utilizations and costs of Acute Myeloid Leukaemia (AML) in Taiwan. 2022. *PONE* 17(1):e0261871.
5. Deschler, B., Lübbert, M. (2008). *Acute Myeloid Leukemia: Epidemiology and Etiology. Acute Leukemias. Hematologic Malignancies.* Springer, Berlin, Heidelberg:47-56.
6. Pourrajab F, Zare-Khormizi MR, Hashemi AS, Hekmatimoghaddam S. Genetic Characterization and Risk Stratification of Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Manag Res.* 2020 Mar 25;12:2231-53.
7. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2017 Jan;31(1):63-76.
8. Chiaretti S, Gianfelici V, Ceglie G, Foà R. Genomic characterization of acute leukemias. *Med Princ Pract.* 2014;23(6):487-506.
9. Heimbruchab K, Meyera A, Agrawal P, Viny A, Rao S. A cohesive look at leukemogenesis: The cohesin complex and other driving mutations in AML. *Neoplasia.* March 2021;23(3):337-47.
10. Sekulić B. Akutna nelimfoblastna leukemija. *Interna medicina II - udžbenik.* Urednici Popović S i Obradović D. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski Fakultet 2022:278-9.
11. Betz B, Hess J. Acute myeloid leukemia in the 21st century. *Arch pathol lab med.* October 2010;134:1427-32.
12. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes Cancer.* 2011 Feb;2(2):95-107.

13. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of ELN. *Blood*. Sept 2022;140(12):1345-71.
14. Kantarjian HM, Kadia TM, DiNardo CD, Welch MA, Ravandi F. Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. *Cancer*. 2021;127(8):1161-348.
15. Schlenk RF, Jaramillo S, Müller-Tidow C. What's new in consolidation therapy in AML? *Semin. Hematol*. 2019;56(2):96-101.
16. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *AJH*. Oct 2018;93(10):1267:91.
17. Luger SM. How can one optimize induction therapy in AML? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(4):301-5.
18. Ho G, Jonas BA, Li Q, Brunson A, Wun T, Keegan THM. Early mortality and complications in hospitalized adult Californians with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2017 Jun;177(5):791-99.
19. Poh C, Alobeidi E, Tuscano J, Rosenberg AS, Hoeg RT, Jonas BA. Complications in Acute Myeloid Leukemia Inductions Prior to Count Recovery: A Feasibility Study for Outpatient Care at an Academic Center. *Blood*. 2020;136(1):28.
20. Lech-Maranda E, Seweryn M, Giebel S, Holowiecki J, Piatkowska-Jakubas B, Wegrzyn J et al. Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Int J Infect Dis*. 2010;14:132-40.
21. Ho G, Wun T, Muffly L, Li Q, Brunson A, Rosenberg AS, Jonas BA, Keegan THM. Decreased early mortality associated with the treatment of acute myeloid leukemia at National Cancer Institute-designated cancer centers in California. *Cancer*. 2018;124:1938-45.
22. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti Marti F, Cullen MH, Roila F, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21(5):252-6.

23. Keng MK, Sekeres MA. Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013;8:370-8.
24. Tober R, Schnetzke U, Fleischmann M, Yomde O, Schrenk K, Hammersen J et al. Impact of treatment intensity on infectious complications in patients with acute myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022. [cited 2023 Feb 1st]. Available from <https://doi.org/10.1007/s00432-022-03995-2>.
25. Mishra K, Kumar S, Ninawe S, Bahl R, Meshram A, Singh K et al. The clinical profile, management, and outcome of febrile neutropenia in acute myeloid leukemia from resource constraint settings. *Ther Adv Infect Dis.* 2021;8.
26. Buckley SA, Othus M, Vainstein V, Abkowitz JL, Estey EH, Walter RB. Prediction of adverse events during intensive induction chemotherapy for acute myeloid leukemia or high-grade myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2014;89:423-8.
27. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020 Jan 1;12(1):e2020009.
28. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17;373(12):1136-52.
29. Ossenkoppele G, Löwenberg B; How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;125(5):767–74.
30. Zając-Spychała O, Skalska-Sadowska J, Wachowiak J, Szmydki-Baran A, Hutnik Ł, Matysiak M et al. Infections in children with acute myeloid leukemia: increased mortality in relapsed/refractory patients. *Leuk Lymphoma.* 2019 Dec;60(12):3028-35.
31. Wolach O, Itchaki G, Bar-Natan M, Yeshurun M, Ram R, Herscovici C et al. High-dose cytarabine as salvage therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia--is more better or more of the same? *Hematol Oncol.* 2016 Mar;34(1):28-35.
32. Schauwvlieghe A, Dunbar E, Storme A, Vlák R, Aerts J, Maertens B et al. Stopping antibiotic therapy after 72 h in patients with febrile neutropenia following intensive chemotherapy for AML/MDS (safe study): A retrospective comparative cohort study. *EclinicalMedicine.* 2021 April 25;35:100855. [cited 2023 Feb 4]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100855>.

33. Metais A, Diaz JMT, Hernanz MPG, Pichon M, Desmier D, Roblot F, Rammaert B. Efficacy of antibiotic short course for bloodstream infections in acute myeloid leukemia patients with febrile neutropenia: A retrospective comparative study. *J Infect.* 2022;84(1):1-7.
34. von Lilienfeld-Toal M, Lehmann LE, Raadts AD, Hahn-Ast C, Orlopp KS, Marklein G. Utility of a Commercially Available Multiplex Real-Time PCR Assay To Detect Bacterial and Fungal Pathogens in Febrile Neutropenia. *J Clin Microbiol.* 2009;47(8):2405-10.
35. Horiba K, Torii Y, Okumura T, Takeuchi S, Suzuki T, Kawada J et al. Next-Generation Sequencing to Detect Pathogens in Pediatric Febrile Neutropenia: A Single-Center Retrospective Study of 112 Cases, *Open Forum. Infect Dis.* 2021;8(11): 1-8.
36. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence.* 2016 Apr 2;7(3):280-97.
37. Trecarichi EM, Pagano L, Martino B, Candoni A, Di Blasi R, Nadali G et al. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey. *Am J Hematol.* 2016; 91:1076-81.
38. Micozzi A, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S, Ballaro D et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias. *BMC Infect Dis.* 2017;17(203) [cited 2023 Feb 5]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2297-9>.
39. Shargian-Alon L, Gafter-Gvili A, Ben-Zvi H, Wolach O, Yeshurun M, Raanani P, Yahav D. Risk factors for mortality due to *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with hematological malignancies – a retrospective study. *Leukemia & Lymphoma.* 2019;60:11: 2787-92.
40. Souza L, Nouér SA, Morales H, Simões B, Solza C, Queiroz-Tellas F et al. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients. *Mycoses.* 2021;64:252–6.
41. Oh SM, Byun JM, Chang E, Kyung Kang C, Shin DY, Koh Y et al. Incidence of invasive fungal infection in acute lymphoblastic and acute myelogenous leukemia in the era of antimold prophylaxis. *Sci Rep.* 2021;11:22160. [cited 2023 Feb 5]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01716-2>.

42. Escrhuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter*. 2019 Sep;32(2):55-8.
43. Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. *P T*. 2018 Apr;43(4):228–32.
44. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
45. O’Connell K, Laserna A, Cardenas Y, Martin P, Cuenca J, Manjappachar N et al. 322: OUTCOME OF SEPTIC SHOCK IN LEUKEMIA PATIENTS. *Crit Care Med*. January 2019;47(1):142.
46. Punnapuzha S, Edemobi PK, Elmoheen A. Febrile Neutropenia. [Updated 2022 Dec 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. [cited on 2023 Feb 2nd]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541102/>
47. Keck JM, Wingler MJ, Cretella DA, Vijayvargiya P, Wagner JL, Barber KE. Approach to fever in patients with neutropenia: a review of diagnosis and management. *Ther Adv Infect Dis*. January-December 2022;9. [cited on 2023 Feb 3rd]. Available from: <https://doi.org/10.1177/20499361221138346>
48. Lehmann LE, Herpichboehm B, Kost GJ, Kollef MH, Stüber F. Cost and mortality prediction using polymerase chain reaction pathogen detection in sepsis: evidence from three observational trials. *Crit Care*. 2010;14:R186 [cited on 2023 Feb 7]. Available from: <http://ccforum.com/content/14/5/R186>
49. Thursky KA, Worth LJ. Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved? *Curr Opin Infect Dis*. December 2015;28(6):505-13.
50. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;15(1):19-24.
51. Kroll AL, Corrigan PA, Patel S, Hawks KG. Evaluation of empiric antibiotic de-escalation in febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(5):696-701.
52. Alegria W, Marini BL, Gregg KS, Bixby DL, Perissinotti A, Nagel J. Early Antibiotic Discontinuation or De-escalation in High-Risk Patients With AML With Febrile Neutropenia and Prolonged Neutropenia. *JNCCN*. 2022;20(3):245-52.

53. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies: A Critical Review and Update. *Adv Hematol*. 2014[cited 2023 Feb 9];2014(986938):[9 pages]. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/986938>
54. Ansar W, Ghosh S. Inflammation and Inflammatory Diseases, Markers, and Mediators: Role of CRP in Some Inflammatory Diseases. *Biology of C Reactive Protein in Health and Disease*. 2016 Mar;24:67–107.
55. Babić Lj, Borota R i Lučić A, editors. Priručnik praktičnih i seminaeskih vežbi iz patološke fiziologije. Medicinski Fakultet Novi Sad, Novi Sad;2007:77.
56. Yeh ET. CRP as a Mediator of Disease. *Circulation*. 1 June 2004;109(21):11-14.
57. Eklund CM. Chapter 5 Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv Clin Chem*. 2009;48:111-36.
58. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 13 April 2018;9 [cited 2023 Feb 9]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
59. Lan H, Qiuping S, Miao S, Ruixia L, Chao W. Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. September 2017;25(8):e61-e69.
60. Tang JH, Gao DP, Zou PF. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol*. (2018) 51(7):e6783 [cited 2023 Feb 9]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20176783>
61. Vladimirova SG, Tarasova LN, Skol'skaia OI, Cherepanova VV. C-reactive protein as a marker of the severity of an infectious process in acute myeloid leukemia patients with neutropenia. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(11):34-40.
62. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin, a new diagnostic and prognostic marker for severe infections. *ESCMID*. 1998;4(5):237-41.
63. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011;9:107 [cited 2023 Feb 10]. Available from: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-107>

64. Xu HG, Tian M, Pan SY. Clinical utility of procalcitonin and its association with pathogenic microorganisms. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022;59(2):93-111.
65. Gac AC, Parienti JJ, Chantepie S, Fradin S, Le Coutour X, Leclercq R et al. Dynamics of procalcitonin and bacteremia in neutropenic adults with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2011;35(10):1294-6.
66. Luo X, Chen S, Zhang J, Ren J, Chen M, Lin K et al. Procalcitonin as a marker of Gram-negative bloodstream infections in hematological patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(10):2441-8.
67. Qu Z, Fang B, Ma G, Jiang J, Wang X, Wang J et al. Significance of procalcitonin in bacterial infections among acute leukemia patients with postchemotherapy agranulocytosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2017 Jul-Aug;145(7-8):382-6.
68. Marikar D, Babu P, Fine-Goulden M. How to interpret lactate. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2021;106:167-71.
69. Li X, Yang Y, Zhang B, Lin X, Fu X, An Y et al. Lactate metabolism in human health and disease. *Sig Transduct Target Ther.* 2022;7(305) [cited 2023 Feb 10]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01151-3>
70. Brooks GA. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biol.* 2020;35(101454) [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101454>.
71. van Tienhoven AJ, van Beers CAJ, Siegert CEH. Agreement between arterial and peripheral venous lactate levels in the ED: A systematic review. *Am J Emerg Med.* 2019;37(4):746-50.
72. Bloom B, Pott J, Freund Y, Grundlingh J, Harris T. The agreement between abnormal venous lactate and arterial lactate in the ED: a retrospective chart review. *Am J Emerg Med.* 2014;32(6):596-600.
73. Mahmoodpoor A, Shadvar K, Sanaie S, Golzari SEJ, Parthvi R, Hamishehkar H et al. Arterial vs venous lactate: Correlation and predictive value of mortality of patients with sepsis during early resuscitation phase. *J Crit Care.* 2020;58:118-24.
74. Oi Y, Mori K, Yamagata H, Nogaki A, Takeda T, Watanabe C et al. Peripheral venous lactate levels substitute arterial lactate levels in the emergency department. *Int J Emerg Med.* 2022;15:7 [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12245-022-00410-y>

75. Obradović D, Stojković I. Rano prepoznavanje životno ugroženih bolesnika. *ACI*. 2016;63:27-34.
76. Klastersky J, Paesmans M. 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;21:1487–95.
77. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer*. 2004;12:555–60.
78. Bhardwaj PV, Emmich M, Knee A, Ali F, Walia R, Roychowdhury P et al. Use of MASCC score in the inpatient management of febrile neutropenia: a single-center retrospective study. *Support Care Cancer*. 2021;29:5905–14.
79. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Sánchez Cánovas M, Ayala de la Peña F. The time has come for new models in febrile neutropenia: a practical demonstration of the inadequacy of the MASCC score. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:1084–90.
80. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee J. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2013;21:2303–8.
81. Monuszko KA, Albright B, Montes De Oca MK, Thi Nguyen NT, Havrilesky LJ, Davidson BA. Evaluation of the clinical Index of Stable febrile neutropenia risk stratification system for management of febrile neutropenia in gynecologic oncology patients. *Gynecol Oncol Rep*. 2021;37(100853) [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2021.100853>.
82. Wijeratne DT, Wright K, Gyawali B. Risk-Stratifying Treatment Strategies for Febrile Neutropenia—Tools, Tools Everywhere, and Not a Single One That Works? *JCO Oncol Pract*. 2021;17(11):651-4.
83. Zheng B, Toarta C, Cheng W, Taljaard M, Reaume N, Perry JJ. 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. *Crit Rev Oncol*

- Hematol. 2020;149(102922) [cited 2023 Feb 11]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102922>.
84. Dimitrijević J, Bošnjak S, Vidović A, Nikitović M. Comprehensive evaluation of risk factors for the development and complications of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Srp Arh Celok Lek*. 2022 Jul-Aug;150(7-8):89-493.
 85. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. 2019;23(374) [cited 2023 Feb 12]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7>
 86. Demandt AMP, Geerse DA, Janssen BJP, Winkens B, Schouten HC, Mook WNKA V. The prognostic value of a trend in modified SOFA score for patients with hematological malignancies in the intensive care unit. *Eur J Haematol*. 2017;99:315– 22.
 87. Greenberg JA, David MZ, Churpek MM, Pittrak DL, Hall JB, Kress JP. Sequential Organ Failure Assessment Score Modified for Recent Infection in Patients With Hematologic Malignant Tumors and Severe Sepsis. *Am J Crit Care*. 2016 Sep;25(5):409-17.
 88. Koch C, Edinger F, Fischer T, Brenck F, Hecker A, Katzer C et al. Comparison of qSOFA score, SOFA score, and SIRS criteria for the prediction of infection and mortality among surgical intermediate and intensive care patients. *World J Emerg Surg*. 2020;15(63) [cited 2023 Feb 12]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00343-y>
 89. Li Y, Yan C, Gan Z, Xi X, Tan Z, Li J, Li G. Prognostic values of SOFA score, qSOFA score, and LODS score for patients with sepsis. *Ann Palliat Med*. 2020;9(3):1037-44.
 90. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(56) [cited 2023 Feb 12]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0399-4>
 91. Probst L, Schalk E, Liebrechts T, Zeremski V, Tzalavras A, von Bergwelt-Baildon M et al. Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study. *J Intensive care*. 2019;7(41) [cited 2023 Feb 12]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0396-y>

92. Matheny ME, Ohno-Machado L. Chapter 11 - Generation of Knowledge for Clinical Decision Support: Statistical and Machine Learning Techniques. Greenes RA, editor. *Clinical Decision Support (Second Edition)*. Academic Press;2014:309-37.
93. Akavipat P, Thinkhamrop J, Thinkhamrop B, Sriraj W. ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION (APACHE) II SCORE - THE CLINICAL PREDICTOR IN NEUROSURGICAL INTENSIVE CARE UNIT. *Acta Clin Croat*. 2019 Mar;58(1):50-6.
94. Sadaka F, EthmaneAbouElMaali C, Cytron MA, Fowler K, Javaux VM, O'Brien J. Predicting Mortality of Patients With Sepsis: A Comparison of APACHE II and APACHE III Scoring Systems. *J Clin Med Res*. 2017 Nov;9(11):907-10.
95. Czajka S, Ziębińska K, Marczenko K, Posmyk B, Szczepańska AJ, Krzych LJ. Validation of APACHE II, APACHE III and SAPS II scores in in-hospital and one year mortality prediction in a mixed intensive care unit in Poland: a cohort study. *BMC Anesthesiol* 2020;20(296) [cited 2023 Feb 12]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01203-7>
96. Kuo WK, Hua CC, Yu CC, Liu YC, Huang CY. The cancer control status and APACHE II score are prognostic factors for critically ill patients with cancer and sepsis. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(1):276-81.
97. Stenhouse C, Coates S, Tivey M, Allsop P, Parker T. Prospective evaluation of a modified Early Warning Score to aid earlier detection of patients developing critical illness on a general surgical ward. *Br J Anaesth*. 1999;84:663.
98. van Galen LS, Dijkstra CC, Ludikhuizen J, Kramer MHH, Nanayakkara PWB. A Protocolised Once a Day Modified Early Warning Score (MEWS) Measurement Is an Appropriate Screening Tool for Major Adverse Events in a General Hospital Population. *Plos one*. August 5, 2016. [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160811>
99. Vincent JL. CHAPTER 9 - General Illness Severity Scores. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, editors. *Critical Care Nephrology (Second Edition)*, W.B. Saunders;2009:55-60.
100. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study.

- Crit Care. 2008;12(R158) [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://doi.org/10.1186/cc7157>
101. Heldwein MB, Badreldin AM, Doerr F, Lehmann T, Bayer O, Doenst T, Hekmat K. Logistic Organ Dysfunction Score (LODS): a reliable postoperative risk management score also in cardiac surgical patients? *J Cardiothorac Surg.* 2011 Sep 16;6:110.
 102. Wasylyshyn A, Linder KA, Castillo CG, Zhou S, Kauffman CA, Miceli MH. Breakthrough Invasive Fungal Infections in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Mycopathologia.* 2020;185:299–306.
 103. Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, Blackford A, Marr KA, Treadway S et al. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(2):144-9.
 104. Cairra M, Candoni A, Verga L, Busca A, Delia M, Nosari A et al. SEIFEM Group (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine in Emopatie Maligne). Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). *Haematologica.* 2015 Feb;100(2):284-92.
 105. Weber DJ, Peppercorn A, Miller MB, Sickbert-Benett E, Rutala WA. Preventing healthcare-associated *Aspergillus* infections: review of recent CDC/HICPAC recommendations. *Med Mycol.* 2009;47(1):199-209.
 106. Bow E, Wingard JR. Editor(s): Kauffman CA, Bond S. Overview of neutropenic fever syndromes. UpToDate, last updated: May 04, 2022. [cited 2023 Feb 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes>
 107. Shariati A, Moradabadi A, Chegini Z, Khoshbayan A, Didehdar M. An Overview of the Management of the Most Important Invasive Fungal Infections in Patients with Blood Malignancies. *Infect Drug Resist.* 2020;13:2329-54.
 108. Cornely OA, Bangard C, Jaspers NI. Hepatosplenic candidiasis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2015 Aug 24;6(2):47-50.
 109. Desoubeaux G, Bailly É, Chandenier J. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: Updates and recommendations. *Med Mal Infect.* 2014;44(3):89-101.

110. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis*. 15 March 2021;72(2):121–7.
111. Siopi M, Karakatsanis S, Roumpakis C, Korantanis K, Sambatakou H, Sipsas NV et al. A Prospective Multicenter Cohort Surveillance Study of Invasive Aspergillosis in Patients with Hematologic Malignancies in Greece: Impact of the Revised EORTC/MSGERC 2020 Criteria. *J Fungi*. 2021;7(1):27.
112. Zhou W, Li H, Zhang Y, Huang M, He Q, Li P, et al. Diagnostic Value of Galactomannan Antigen Test in Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Nonneutropenic Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2017 Jul;55(7):2153-61.
113. Aubry A, Porcher R, Bottero J, Touratier S, Leblanc T, Brethon B, et al. Occurrence and kinetics of false-positive Aspergillus galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol*. 2006 Feb;44(2):389-94.
114. Couchepin J, Brunel AS, Jatton K, Meylan P, Bochud PY, Lamoth F. Role of bi-weekly serum galactomannan screening for the diagnosis of invasive aspergillosis in haematological cancer patients. *Mycoses*. 2018 Jun;61(6):350-4.
115. Avcu G, Karapinar DY. A Review of a Diagnostic Tool: Galactomannan. *J Immunol Sci*. 2018;2(5): 38-42.
116. Nguyen TNY, Padungros P, Wongsrisupphakul P, Sa-Ard-Iam N, Mahanonda R, Matangkasombut O et al. Cell wall mannan of *Candida krusei* mediates dendritic cell apoptosis and orchestrates Th17 polarization via TLR-2/MyD88-dependent pathway. *Sci Rep*. 2018;8(17123) [cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35101-3>
117. Chumpitazi BF, Lebeau B, Faure-Cognet O, Hamidfar-Roy R, Timsit JF, Pavese P. Characteristic and clinical relevance of *Candida* mannan test in the diagnosis of probable invasive candidiasis. *Med Mycol*. 2014 Jul;52(5):462-71.
118. Duettmann W, Koidl C, Krause R, Lackner G, Woelfler A, Hoenigl M. Specificity of mannan antigen and anti-mannan antibody screening in patients with haematological malignancies at risk for fungal infection. *Mycoses*. 2016;59:374-8.

119. Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med.* 2014;40:1429–48.
120. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-Glucan Assay for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 15 March 2011;52(6):750–70.
121. Theel ES, Doern CD. Point-Counterpoint: β -d-Glucan Testing Is Important for Diagnosis of Invasive Fungal Infections. *J Clin Microbiol.* 2013;51(11):3478-83.
122. Finkelman MA. Specificity Influences in (1 \rightarrow 3)- β -d-Glucan-Supported Diagnosis of Invasive Fungal Disease. *J Fungi.* 2021;7(1):14.
123. Furfaro E, Mikulska M, Del Bono V, Guolo F, Minetto P, Gobbi M. Bloodstream Infections Are an Improbable Cause of Positive Serum (1,3)- β -d-Glucan in Hematology Patients. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21(9):1357-9.
124. Boch T, Spiess B, Cornely OA, Vehreschild JJ, Rath PM, Steinmann J et al. Diagnosis of invasive fungal infections in haematological patients by combined use of galactomannan, 1,3- β -D-glucan, Aspergillus PCR, multifungal DNA-microarray, and Aspergillus azole resistance PCRs in blood and bronchoalveolar lavage samples: results of a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(10):862-8.
125. Stemler J, Koehler P, Maurer C, Müller C, Cornely OA. Antifungal prophylaxis and novel drugs in acute myeloid leukemia: the midostaurin and posaconazole dilemma. *Ann Hematol.* 2020;99:1429–40.
126. Fracchiolla NS, Sciumè M, Orofino N, Guidotti F, Grancini A, Cavalca F et al. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections in hematological malignancies: Results from a single-centre study. *Plos one.* 2019. [cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216715>
127. Nivoix Y, Ledoux MP, Herbrecht R. Antifungal Therapy: New and Evolving Therapies. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(01):158-74.
128. Wischhusen J, Melero I, Fridman WH. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Front. Immunol. Sec. Cancer Immunity and Immunotherapy.* 19 May 2020;11 [cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00951>

129. Corre J, Hébraud B, Bourin P. Concise Review: Growth Differentiation Factor 15 in Pathology: A Clinical Role?, *Stem Cells Transl Med.* 2013;2(12):946–52.
130. Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, Wu X. GDF15 and Growth Control. *Front Physiol.* 2018 Nov;27(9):1712.
131. Moore AG, Brown DA, Fairlie WD. The transforming growth factor- β superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4781–8.
132. Tong S, Marjono B, Brown DA. Serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC 1) as a predictor of miscarriage. *Lancet.* 2004;363:129–30.
133. Cimino I, Kim H, Tung YCL, Pedersen Kent, Rimmington D, Tadross JA et al. Activation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis by exogenous and endogenous GDF15. *Proc Natl Acad Sci.* 2021;118(27):e2106868118 [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.2106868118>
134. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-Differentiation Factor-15 Is a Robust, Independent Predictor of 11-Year Mortality Risk in Community-Dwelling Older Adults. *Circulation.* 2011;123:2101–10.
135. Negishi K, Hoshida S, Shimpo M, Kanegae H, Kario K. Growth Differentiation Factor-15 Predicts Death and Stroke Event in Outpatients With Cardiovascular Risk Factors: The J-HOP Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e022601 [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022601>
136. Li M, Duan L, Cai YL, Li HY, Hao BC, Chen JQ et al. Growth differentiation factor-15 is associated with cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(120) [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01092-7>
137. You A, S, Kalantar-Zadeh K, Lerner L, Nakata T, Lopez N, Lou L, et al. Association of Growth Differentiation Factor 15 with Mortality in a Prospective Hemodialysis Cohort. *Cardiorenal Med.* 2017;7:158-68.
138. Husebø GR, Grønseth R, Lerner L, Gyuris J, Hardie JA, Bakke PS et al. Growth differentiation factor-15 is a predictor of important disease outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J.* Mar 2017;49(3):1601298 [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/49/3/1601298>

139. Modi A, Dwivedi S, Roy D, Khokhar M, Purohit P, Vishnoi J et al. Growth differentiation factor 15 and its role in carcinogenesis: an update. *Growth Factors*. 2019 Aug;37(3-4):190-207.
140. Singh AK. Chapter 12 - Erythropoiesis: The Roles of Erythropoietin and Iron. Singh AK, Williams GH, editors. *Textbook of Nephro-Endocrinology (Second Edition)*, Academic Press;2018:207-15.
141. Banaszkiwicz M, Małyszko J, Batko K, Koc-Żórawska E, Żórawski M, Dumnicka P et al. Evaluating the Relationship of GDF-15 with Clinical Characteristics, Cardinal Features, and Survival in Multiple Myeloma. *Mediators Inflamm*. 2020 Oct 21;5657864 [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/5657864>
142. Hegab HM, El-Ghammaz AMS, El-Razzaz MK, Helal RAA. Prognostic Impact of Serum Growth Differentiation Factor 15 Level in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2021 Jan;37(1):37-44.
143. Li H, Tang D, Chen J, Hu Y, Cai X, Zhang P. The Clinical Value of GDF15 and Its Prospective Mechanism in Sepsis. *Front. Immunol. Sec. Inflammation*. 08 September 2021;12 [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.710977>
144. McGuire D, Gotlib A, King J. Capillary Refill Time. [Updated 2022 Apr 21]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. [cited 2023 March 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557753/>
145. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55.
146. Breccia M, Latagliata R, Stagno F, Luciano L, Gozzini A, Castagnetti F et al. Charlson comorbidity index and adult comorbidity evaluation-27 scores might predict treatment compliance and development of pleural effusions in elderly patients with chronic myeloid leukemia treated with second-line dasatinib. *Haematologica* 2011;96(10):1457-61.
147. Juliusson G, Lazarevic V, Lehmann S. (Epidemiology 2021). and Etiology of AML. Röllig IC, Ossenkoppele GJ, editors. *Acute Myeloid Leukemia*:1-22. (Hematologic

- Malignancies). Springer Science and Business Media B.V. [cited 2023 Feb 15]. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-72676-8_1
148. Ihlow J, Gross S, Neuendorff NR, Busacka L, Hernetha A, Singh A et al. Clinical outcome of older adults with acute myeloid Leukemia: An analysis of a large tertiary referral Center over two decades. *J Geriatr Oncol*. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.11.001>
 149. Albuquerque KMCd, Joventino CB, Moreira LC, Rocha HAL, Gurgel LA, Oliveira DdS et al., Clinical outcome and prognosis of patients with acute myeloid leukemia submitted to chemotherapy with 5 years of follow-up. *Hematol Transfus Cell Ther* 2022 Dec 5;S2531-1379(22)01463-8. [cited 2023 Feb 15]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.11.002>
 150. Syrjälä H, Ohtonen P, Kinnunen U, Rätty R, Elonen E, Nousiainen T et al. Blood stream infections during chemotherapy-induced neutropenia in adult patients with acute myeloid leukemia: treatment cycle matters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1211–8.
 151. Mukoyama N, Nakashima M, Miyamura K, Yoshimi A, Noda Y, Mori K. Retrospective survey and evaluation of first-line antibiotics for chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia. *Nagoya J Med Sci*. 2017 Feb; 79(1):17–26.
 152. Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis*. 2007;7:137.
 153. Meidani M, Khorvash F, Abolghasemi H, Jamali B. Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia. *South Asian J Cancer*. 2013;2:216-19.
 154. Yang M, Choi SJ, Lee J, Lee DG, Kim YJ, Park YJ, Oh EJ. Serum procalcitonin as an independent diagnostic markers of bacteremia in febrile patients with hematologic malignancies. *PLoS One* 2019;14:e0225765 [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225765>
 155. Mato AR, Luger SM, Heitjan DF, Mikkelsen ME, Olson E, Ujjani C et al. Elevation in serum lactate at the time of febrile neutropenia (FN) in hemodynamically-stable patients

with hematologic malignancies (HM) is associated with the development of septic shock within 48 hours. *Cancer Biol Ther.* 2010;9;8:585-9.

156. Lin CT, Lu JJ, Chen YC, Kok VC, Horng JT. Diagnostic value of serum procalcitonin, lactate, and high-sensitivity C-reactive protein for predicting bacteremia in adult patients in the emergency department. *PeerJ.* 2017 Nov 27;5:e4094 [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://doi.org/10.7717/peerj.4094>
157. Siddiqui I, Jafri L, Abbas Q, Raheem A, Haque AU. Relationship of Serum Procalcitonin, C-reactive Protein, and Lactic Acid to Organ Failure and Outcome in Critically Ill Pediatric Population. *Indian J Crit Care Med.* 2018 Feb;22(2):91-5.
158. Ramzi J, Mohamed Z, Yosr B, Karima K, Raihane B, Lamia A et al. Predictive factors of septic shock and mortality in neutropenic patients. *Hematology.* 2007;12(6):543-8.
159. Suwanpakdee D, Prasertsin W, Traivaree C, Rujkijyanont P. Serum Lactate: A Predictor of Septic Shock in Childhood Cancers with Febrile Neutropenia. *Glob Pediatr Health.* 2021 May 31;8:2333794X211022711. [cited 2023 Feb 19]. Available from: <https://doi.org/10.1177/2333794x211022711>
160. Contejean A, Abbara S, Chentouh R, Alviset S, Grignano E, Gastliet N et al. Antimicrobial stewardship in high-risk febrile neutropenia patients. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11:52.
161. Paras G, Othus M, Schonhoff K, Shaw C, Sorrow M, Halpern AB et al. Effect of ECOG performance status on outcomes in patients with acute myeloid leukemia and other high-grade myeloid neoplasms. *Leukemia.* 2023;37:231–4.
162. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, González ML et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer.* 2011;105:612–7.
163. Cetintepe T, Cetintepe L, Solmaz S, Calık S, Ugur MC, Gediz F et al. Determination of the relationship between mortality and SOFA, qSOFA, MASCC scores in febrile neutropenic patients monitored in the intensive care unit. *Support Care Cancer.* 2021;29:4089–94.

164. Massion PB, Dive AM, Doyen CM, Bulpa P, Jamart J, Bosly A et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* 2022;30(10):2260-70.
165. Nuñez MJ, Sgromo M, Lacal V, Nuñez S, Sabater L, Corazza R et al. Febrile Neutropenia in Acute Myeloblastic Leukemia (AML) clinical and microbiological features of infectious episodes and evaluation of mortality. *Int J Infect Dis.* 2018;73:84-5.
166. Da Ponte AG, Jácomo RH. Capillary refill time in febrile neutropenia. *Rev Assoc Med Bras.* 2016;62(4):320-3.
167. Pickard A, Walter K, Ansermino JM. Capillary Refill Time: Is It Still a Useful Clinical Sign? *Anest Analg.* 2011;113(1):120-3.
168. McGuire D, Gotlib A, King J. Capillary Refill Time. [Updated 2022 Apr 21]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. [cited 2023 Feb 22nd]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557753/>
169. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):934-8.
170. Yasufumi O, Morimura N, Shirasawa A, Honzawa H, Oyama Y, Niida S et al. Quantitative capillary refill time predicts sepsis in patients with suspected infection in the emergency department: an observational study. *J intensive care.* 2019;7(29) [cited 2023 Feb 22nd]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0382-4>
171. Okuturlar Y, Ozkalemkas F, Ener B, Serin SO, Kazak E, Ozcelik T et al. Serum galactomannan levels in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Korean J Intern Med.* 2015 Nov;30(6):899-905.
172. Neofytos D, Railkar R, Mullane KM, Fredricks DN, Granwehr B, Marr KA et al. Correlation between Circulating Fungal Biomarkers and Clinical Outcome in Invasive Aspergillosis. *PLoS One.* 2015 Jun 24;10(6):e0129022 [cited 2023 Feb 23rd]. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129022>
173. Yoshida M. Development of a Method of Measuring β -D-Glucan and Its Use in Preemptive Therapy for Invasive Fungal Infections. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 27;22(17):9265.

174. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol.* 2009 Jan;47(1):129-33.
175. Kumar M, Mugunthan M. β -d-Glucan and *Aspergillus* Galactomannan assays in the diagnosis of invasive fungal infections. *Med J Armed Forces India.* 2019 Oct;75(4):357-60.
176. Mercier T, Guldentops E, Lagrou K, Maertens J. Galactomannan, a Surrogate Marker for Outcome in Invasive Aspergillosis: Finally Coming of Age. *Front Microbiol.* 2018 Apr 4;9:661.
177. Judickas Š, Stasiūnaitis R, Žučenka A, Žvirblis T, Šerpytis M, Šipylaitė J. Outcomes and Risk Factors of Critically Ill Patients with Hematological Malignancy. Prospective Single-Centre Observational Study. *Medicina.* 2021;57(12):1317.
178. Lee SJ, Kim JH, Han SB, Paik JH, Durey A. Prognostic Factors Predicting Poor Outcome in Cancer Patients with Febrile Neutropenia in the Emergency Department: Usefulness of qSOFA. *J Oncol.* 2018 Oct 11;2018:2183179 [cited 2023 Feb 24]. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/2183179>
179. Lappalainen M, Hämäläinen S, Romppanen T, Pulkki K, Pyörälä M, Koivulaet I et al. Febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia: Outcome in relation to qSOFA score, C-reactive protein, and blood culture findings. *Eur J Haematol.* 2020; 105: 731– 40.
180. Nicolino B, Vitolo U, Audisio E, D'Ardia S, Frairia C, Iovino G et al. National Early Warning Score (NEWS) and Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Validation in AML Patient during Febrile Neutropenia. *Blood.* 2017;130(1):5016.
181. Dorsett M, Kroll M, Smith CS, Asaro P, Liang SY, Moy HP. qSOFA Has Poor Sensitivity for Prehospital Identification of Severe Sepsis and Septic Shock. *Prehosp Emerg Care.* 2017 Jul-Aug;21(4):489-97.
182. Nagarajah S, Krzyzanowska MK, Murphy T. Early Warning Scores and Their Application in the Inpatient Oncology Settings. *JCO Oncol Pract.* 2022;18(6):465-73.

183. Constantinescu C, Bodolea C, Pasca S, Teodorescu P, Dima D, Rus I et al. Clinical Approach to the Patient in Critical State Following Immunotherapy and/or Stem Cell Transplantation: Guideline for the On-Call Physician. *J Clin Med*. 2019; 8(6):884.
184. van de Geer A, Zandstra J, Tanck MWT, Nur E, van Mierlo G, Jongerius I et al. Biomarkers to predict infection and infection-related complications during chemotherapy-induced neutropenia in acute myeloid leukaemia: a pilot study. *Br J Haematol*. 2021;193:1008-12.
185. Combariza JF, Lombana M, Pino LE, Arango M. C-reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms. *Support Care Cancer*. 2015 Apr;23(4):1009-13.
186. Yu H, Nie L, Liu A, Wu K, Hsein YC, Yen DW et al. Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(23):e15981. [cited 2023 Feb 24]. Available from: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000015981>
187. Chaftari P, Chaftari AM, Hachem R, SCJ Yeung, Dagher H, Jiang Y et al. The role of procalcitonin in identifying high-risk cancer patients with febrile neutropenia: A useful alternative to the multinational association for supportive care in cancer score. *Cancer Med*. 2021;10:8475–82.
188. Welsh P, Kimenai DM, Marioni RE, Hayward C, Campbell A, Porteous D et al. Reference ranges for GDF-15, and risk factors associated with GDF-15, in a large general population cohort. *Clin Chem Lab Med*. 2022 Aug 18;60(11):1820-1829.
189. Zhai Y, Zhang J, Wang H, Lu W, Liu S, Yu Y et al. Growth differentiation factor 15 contributes to cancer-associated fibroblasts-mediated chemo-protection of AML cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016 Sep 19;35(1):147.
190. Lu W, Wan Y, Li Z, Zhu B, Yin C, Liu H et al. Growth differentiation factor 15 contributes to marrow adipocyte remodeling in response to the growth of leukemic cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(66) [cited 2023 Feb 24]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0738-y>
191. Liu H, Zhai Y, Zhao W, Wan Y, Lu W, Yang S et al. Consolidation Chemotherapy Prevents Relapse by Indirectly Regulating Bone Marrow Adipogenesis in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45:2389-400.

192. ElRazzaz MK, Azzazi MO, AlAfifi AM, Hegab HM, El-Ghammaz AM, Shazly MA. The relationship of serum growth differentiating factor 15 with hepcidin in posttransplant adult Egyptian patients and its prognostic significance. *Egypt J Haematol.* 2021;46:123-32.
193. Li H, Chen J, Hu Y, Cai X, Tang D, Zhang P. Analysis of the diagnostic and prognostic value of growth differentiation factor 15 and procalcitonin in sepsis. *Chin J Lab Med.* 2021;12:827-34.
194. Kleinertz H, Hepner-Schefczyk M, Ehnert S, Claus M, Halbgebauer R, Boller L et al. Circulating growth/differentiation factor 15 is associated with human CD56^{bright} natural killer cell dysfunction and nosocomial infection in severe systemic inflammation. *EbioMedicine.* 2019;43:380-91.
195. Zhang X, Dong S. Protective effect of growth differentiation factor 15 in sepsis by regulating macrophage polarization and its mechanism. *Bioengineered,* 2022;13(4):9687-707.
196. Abulizi P, Loganathan N, Zhao D, Mele T, Zhang Y, Zwiép T et al. Growth Differentiation Factor-15 Deficiency Augments Inflammatory Response and Exacerbates Septic Heart and Renal Injury Induced by Lipopolysaccharide. *Sci Rep* 7. 2017;1037 [cited 2023 Feb 25]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00902-5>
197. Alp S, Akova M. Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance. *Ther Adv Infect Dis.* 2013 Feb;1(1):37-43.
198. Osone S, Shinoda K, Yamamoto N, Suzuki K, Yano M, Ishida Y et al. Current methods of preventing infectious disease and managing febrile neutropenia in childhood cancer patients: a nationwide survey in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2023;28:331–40.

Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укорицити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Прогностички значај серумских инфламаторних биомаркера и клиничких бодовних система током фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Клиника за хематологију, Универзитетско клинички центар Војводине б) Центар за лабораторијску медицину, Универзитетско клинички центар Војводине в) Институт за микробиологију и имунологију, Медицински Факултет Универзитета у Београду г) Служба за микробиолошку дијагностику, Институт за плућне болести Војводине
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије, смер клиничка истраживања
1. Опис података
1.1 Врста студије <i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i> Истраживање је спроведено као проспективна студија на Клиници за хематологију Клиничког центра Војводине у периоду од 2018. до 2020. године са циљем да се испита сензитивност, специфичност и предиктивна вредност биомаркера инфламације: ЦРП, ПЦТ, лактат, галактоманан, манан и 1,3-β-Д глукан у процени тежине инфекције и ризика за развој компликација у току фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије, да се утврди значај и предиктивна вредност бодовних система: MASCC, CISNE, APACHE II, SOFA, qSOFA, LODS и MEWS у току фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије, као и да се испита значај фактора раста и диференцијације 15 (ГДФ-15) као инфламаторног биомаркера у току фебрилне неутропеније код оболелих од акутне мијелоидне леукемије.
1.2 Врсте података а) квантитативни б) квалитативни

1.3. Начин прикупљања података

а) анкете, упитници, тестови

б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи

в) генотипови: навести врсту _____

г) административни подаци: навести врсту _____

д) узорци ткива: навести врсту: артеријска и венска крв

ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____

е) текст, навести врсту: литературни изводи

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

Формат података: текстуалан, графички и табеларан

Количина унетих података: 36 табеле, 9 графикана, 669 параметара, укупно 7563

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека: 3 Excel фајл датотеке

б) SPSS фајл, датотека 1 SPSS фајл, IBM SPSS Statistics, Version 23.0, конвертован у csv. формат

в) PDF фајл, датотека _____

г) Текст фајл, датотека _____

д) JPG фајл, датотека _____

е) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли: 52

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) Испитивана група: 60 болесника (укупно 107 епизода, што је еквивалентно 107 болесника), прва контролна група 46 болесника и друга контролна група 30 здравих испитаника

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) временски размак између поновљених мера је _____
- б) варијабле које се више пута мере односе се на _____
- в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) Не

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип _____

б) корелационо истраживање, навести тип: проспективно истраживање, трансверзално-корелационо истраживање

ц) анализа текста, навести тип: прикупљање података из литературе

д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да Не

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? **63**
 - б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да **Не**
 - в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података
-

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Клинички преглед, мерење виталних параметара и процена осталих параметара потребних за рачунање вредности бодовних система су рађени према стандардним поступцима уз поштовање принципа добре клиничке праксе.

Узорковање крви за лабораторијске анализе вршено је уз адекватну припрему, након чега су лабораторијске анализе рађене стандардизованим техникама и методама у аутоматизованим и полуаутоматизованим уређајима (хематолошким бројачима, ELISA анализаторима, коагулометрима и апаратима). Квалитет лабораторијских резултата је контролисан у складу са стандардима добре лабораторијске праксе и по стандардној лабораторијској процедури валидације добијених резултата.

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Сви подаци и лабораторијски резултати су били доступни у папирној форми, након чега су уношени у матрицу, уз двоструки преглед контроле уноса података.

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у репозиторијуму докторских дисертација Универзитета у Новом Саду.

3.1.2. URL адреса: <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- а) **Да**
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) **Не**

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **Неограничено**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? **Да** Не

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? **Да, уз дозволу аутора** Не

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

Комисија за етичности клиничких испитивања на човеку, Медицински Факултет Нови Сад, Универзитета у Новом Саду, одлука број 01-39/166/1, датум: 27.04.2017.

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

а) јавно доступни, након објављивања појединачних публикација

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство-некомерцијално-без прераде. Дозвољава се умножавање, дистрибуција и јавно саопштавање дела, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Амир Ел Фара (El Farra)

amir.elfarra@gmail.com, amir.elfarra@mf.uns.ac.rs

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Амир Ел Фара (El Farra)

amir.elfarra@gmail.com, amir.elfarra@mf.uns.ac.rs

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Амир Ел Фара (El Farra)

amir.elfarra@gmail.com, amir.elfarra@mf.uns.ac.rs