

# FEBRİL NÖTROPENİ TANI VE TEDAVİ

**Dr. Kaya Süer**

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

# Tanımlar / Ateş

---

- Oral / Aksiller tek seferde 38.3 C veya üstü
- Bir saat ara ile 38.0 C veya 38.2 C arası saptanması

# Tanımlar / Nötropeni

---

- Bu kılavuzda nötropeni;
  - Nötrofil düzeyi  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya
  - Nötrofil düzeyi  $500\text{-}1000/\text{mm}^3$  arasında olup, 48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmıştır.

# Tanımlar / Nötropeni

---

- Nötropenik hastada infeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörler;
  - Derin nötropeni (nötrofil düzeyi  $< 100/ \text{mm}^3$ ),
  - Nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü,
  - Nötropeni süresinin  $> 10$  gün olması olarak belirlenmiştir

# Tanımlar / Enfeksiyon kategorileri

---

- Febril nötroopenik hastalar başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir.
  - **FUO (Nedeni açıklanamayan ateş)**
  - **Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon**
  - **Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon**

# MASCC

---

- Risk belirleme yaklaşımları henüz istenen duyarlıkta olmamasına ve geliştirilmelerine gereksinim olmasına rağmen, risk gruplarının belirlenmesinde
- “The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)” kriterleri uygulanır

# MASCC Kriterleri

---

ÖZELLİK	SKOR
• Febril nütropeniye bağlı semptomların yaygınlığı*	
– Asemptomatik	5
– Hafif semptom	5
– Orta derecede semptom	3
– Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
• Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı < 90 mmHg)	5
• KOAH olmaması	4
• Solid tümör veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal infeksiyon geçirmemiş olması	4
• İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
• Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
• Yaş < 60**	2

• \* Sadece birini seçiniz.

• \*\* 16 yaş ve altı için geçerli değildir.

# MASCC Kriterleri

---

- MASCC skoru hasta febril atak geliřtirdiđinde kriterlere göre hesaplanır.
- Maksimum skor 26'dır.
- Skorun  $\geq 21$  olması komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler.
- MASCC skoru, ntروفil sayısı 500/mm<sup>3</sup>'n altında olmak koşulu ile ntropeni derinliği ve sresinden bağımsızdır.



# MASCC

---

- Ayaktan oral tedavi alacak hastalarda MASCC skorunun  $\geq 21$  olması ve hastalarda;
  - Bulantı-kusma, mukozid gibi oral alımı engelleyen durum olmaması,
  - Hastaneye yatış gerektiren komorbidite olmaması,
  - Hastaneye her an ulaşabilecek olanaklar bulunması,
  - Tedavi uyumluluğu açısından güvenilirlik gerekmektedir.

# MASCC

---

Febril nütropenide yatarak intravenoz (IV) tedaviyi takiben oral tedavi ile takip aşağıdaki durumlarda önerilir.

- **A. Düşük riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve**
  - Ateşi düşen,
  - Klinik veya mikrobiyolojik olarak dökümante edilmiş olan infeksiyonu oral antibiyotikle tedavi edilebilen,
  - Oral tedavi alabilecek olan hastalar.
- **B. Yüksek riskli iken IV tedavi başlanmış olan ve**
  - Tedaviyi takip eden ilk beş gün içerisinde ateşi düşen,
  - İnfeksiyon etkeni/odağı gösterilemeyen,
  - Bu süre sonunda düşük risk özellikleri kazanan hastalar.

# MASCC

---

- Bunlar dışındaki yüksek riskli hastalar hastanede parenteral tedavi ile izlenmelidir.
- Tedavi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar sürdürülmelidir.

# Kateter ilişkili enfeksiyonların tanımları

---

- Febril notropeni seyrinde kateterle ilişkili enfeksiyonlara sıklıkla rastlanmaktadır. Bu hastaların değerlendirilmesinde kullanılan kateter enfeksiyonu ile ilgili tanımlar aşağıda belirlenmiştir
  - Kolonize Kateter
  - Çıkış - yeri enfeksiyonu
  - Cep enfeksiyonu
  - Tünel enfeksiyonu
  - Kateter ilişkili sistemik enfeksiyon
  - Kontamine infüzyon materyeline bağlı enfeksiyon

# Kateter ilişkili enfeksiyonların tanımları

---

- **Kolonize kateter:**
- **Klinik bulgu olmadan, kateter ucu, subkutan kateter segmentinden alınan kültürlerde  $\geq 15$  “colony-forming unit (cfu)” (semikantitatif kültür) veya  $> 10^3$  cfu (kantitatif kültür) üreme veya kateter birleşme yerinde anlamlı üreme.**

# Kateter ilişkili enfeksiyonların tanımları

---

- **Çıkış-yeri enfeksiyonu:**
- **Kateter çıkış yerinin  $< 2$  cm çevresindeki ciltte eritem, hassasiyet, endurasyon veya pürülan akıntı.**
- Eşlik eden ateş ve kan kültüründe üreme olabilir. Çıkış yeri enfeksiyonu klinik veya mikrobiyolojik olarak dokümante edilebilir.

# Kateter ilişkili enfeksiyonların tanımları

---

- **Cep enfeksiyonu:**
- **Portlu kateter rezervuarı üzerindeki ciltte eritem ve nekroz veya port çevresinde pürülan eksuda saptanması.**

# Kateter ilişkili enfeksiyonların tanımları

---

- **Tünel enfeksiyonu:**
- **Kateter çıkış yerinden itibaren kateter boyunca  $> 2$  cm uzaklıkta veya kateter üzerindeki dokularda eritem, hassasiyet, endurasyon saptanması.**



# Kateter ilişkili enfeksiyonların tanımları

---

- **Kateterle ilişkili sistemik infeksiyon:**
- **Sepsis** bulguları olan ve başka klinik infeksiyon kaynağı saptanmayan hastada periferik ven ve kateterden aynı etkenin üremesi.  
Mikrobiyolojik dokümantasyon olmadığı durumda kateter çıkarılması ile sepsisin düzelmesi kateterle ilişkili sistemik infeksiyonun dolaylı bulgusu sayılabilir.

# Kateter ilişkili enfeksiyonların tanımları

---

- **Kontamine infüzyon materyaline bağlı sistemik infeksiyon:**
- **İnfüzyon materyali ve periferik kan kültüründe aynı etkenin izole edilmesi.**

# Febril nötropenik hastada tanı yöntemi 1

---

- Öykü fizik inceleme
- Temel laboratuvar testleri
- Rutin klinik mikrobiyolojik incelemeler
- Kan kültürleri
- Kateter kültürleri
- Sürveyans kültürlerinin önemi
- Alt solunum yolu infeksiyonları

# Febril nötropenik hastada tanı yöntemi 2

---

- GIS enfeksiyonları
- SSS Enfeksiyonları
- Fungal enfeksiyonlar
- Radyolojik incelemeler
- Moleküler mikrobiyoloji
- Ateşi düşmeyen hastalarda (72 saat içinde) tüm incelemeler tekrarlanır

# Bakteriyel etken patojenler

---

- Gram (+) % 80-85
- Koagulaz-negatif stafilokoklar,
- Viridans streptokoklar,
- *Staphylococcus aureus*,
- *Enterokok türleri* neden olmaktadır.
- Kalan %15-20'lik kısımdan ise
- *Streptococcus pneumoniae*,
- *Corynebacterium* türleri ve bazı
- Anaerobik bakteriler sorumludur.

# Bakteriyel etken patojenler

---

- *Gram (-) en sık görülenler*
- *Escherichia coli,*
- *Klebsiella pneumoniae ,*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Diğer gr (-) bakteriler*

# Empirik antibiyotik seçimi

---

- Nötropenik ateşli bir hastanın hastaneye başvurusunda empirik tedavi planlanırken ilk yapılması gereken işlem hastanın risk grubunun belirlenmesidir.
- Uygun koşulda secilmiş hastalarda başlangıctaki empirik tedaviye oral antibiyotiklerle başlanıp, hastanın hastane dışında izlenmesi mümkündür.

# Empirik antibiyotik seçimi

---

- Başlangıçta düşük riskli olarak kabul edilen erişkin hastalara, oral yoldan antibiyotiği tolere etmeleri durumunda
- siprofloksasin + amoksisilin klavulanik asit kombinasyonu tedavisi başlanabilir.



# Empirik antibiyotik seçimi

---

- Başlangıçta IV antibiyotik ile tedavi başlanması planlandığında :
  - Bu tür tedavi yüksek risk grubundaki hastalara uygulanır.
  - Bu nedenle verilecek antibiyotik(ler)in antipsodömonal etkisinin olması gereklidir.

# Empirik antibiyotik seçimi

---

- Başlangıçtaki IV empirik antibakteriyel tedavi için genel olarak üç alternatif rejim söz konusudur.
- Tek ilaçla tedavi (monoterapi)
- İkili kombinasyonlar
- Glikopeptidli kombinasyonlar

# Tek ilaçla tedavi (monoterapi)

---

- Tek başına antipsodomonal etkili bir beta-laktam (seftazidim, sefepim, imipenem veya meropenem) veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitor kombinasyonu (sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam) kullanılabilir.
- GSBL sentezleyen mikroorganizmaların sıklığında artma seftazidim kullanımını kısıtlamaktadır.
- Sayılan diğer antibiyotiklerin aksine seftazidimin gram-pozitif bakterilere etkinlięi de yoktur.
- Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen nötropeni süresinin on günden az olması ve hastanın parcalı nötrofil sayısının  $100/mm^3$  ün altına düşmemesi önerilir.

# İkili kombinasyonlar

---

- Bir aminoglikozid antibiyotikle (amikasin, tobramisin, netilmisin veya gentamisin) yukarıda sayılan beta-laktam antibiyotiklerden biri veya tikarsilin-klavulanik asitin kombine halde kullanılmasıdır.
- Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır nütropenin (PNL < 100/mm<sup>3</sup>) on gün veya daha uzun süre devam etmesi beklenir.
- Kombinasyon tedavisi *P. aeruginosa*'nın etken olma olasılığının yüksek olduğu hastaneler için de iyi bir seçenektir.
- Bu tür bir tedaviyle gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik antibakteriyel etki elde edildiği ve tedavi sırasında direnç gelişme olasılığının düşük olduğu varsayılır.

# Glikopeptidli kombinasyonlar

---

- Beklenen ağır nütropeni süresi on günden fazla olan hastalarda, ağır mukozid, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin kateter infeksiyonu ve hipotansiyon varsa empirik tedaviye bir glikopeptid antibiyotığın (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesi önerilmektedir.
- Hastaların ateşli atak öncesi metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) veya penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile kolonize olduklarının saptanması veya kan kültürlerinde tiplendirilmesi henüz yapılmamış gram-pozitif bakteri üremesi de empirik tedaviye glikopeptid eklenmesi için bir endikasyon sayılmalıdır.

# Empirik antifungal tedavi

---

- Hematolojik malignitesi için induksiyon tedavisi almış, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış, uzun süreli ( $\geq 1$  hafta) ve derin ( $\leq 100/\text{mm}^3$ ) nütropenisi olan, ağır mukozid gelişen, primer hastalığı tedaviye dirençli veya relaps gösteren hastalarda invaziv bir fungal infeksiyon gelişme riski daha yüksektir.
- Empirik antifungal tedaviye hangi hastalarda, ne zaman başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş olmasa da ,  $\geq 5$  günlük antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, başka bir infeksiyon odağı saptanmayan febril nütropenik hastalar empirik antifungal tedavi almaya adaydır.

# Antifungal tedavi

---

- Amfoterisin B deoksikolat
- Liposomal Amfoterisin B
- Amfoterisin B kolloidal dispersiyon
- Flukonazol
- İtrakonazol
- Vorikonazol
- Kaspofungin

# Antiviral kullanımı

---

- Ateşli nötropenik hastalarda antivirallerin empirik olarak kullanımı önerilmemektedir.
- Ancak klinik olarak dökümente edilmiş Herpes simpleks veya varisella zoster infeksiyonlarının tedavisi asiklovir veya valasiklovir kullanılarak yapılabilir.
- Kemik iliği nakli yapılanlar dışında febril notropenik hastalarda sistemik CMV infeksiyonu görülme olasılığı çok düşüktür



# Nötropenik hastalarda enfeksiyon kontrolü

---

- İzolasyon ve bariyer önlemleri
- El hijyeni
- Odadaki tıbbi aletler
- Çiçekler ve oyuncaklar
- Sağlık personeli
- Ziyaretçiler
- Cilt ve ağız bakımı
- Havalandırma
- Yapım-onarım çalışmaları
- Temizlik

