

FEBRİL NÖTROPENİ 2011

Zahit Bolaman

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi , Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Febril nötropeni; nötropenik bir hastada herhangi bir çevresel faktör olmaksızın oral ateş ölçümünün 38.3 C°'den daha yüksek olmasıdır. En az bir saat süre ile ateşin sebat etmesi febril konum olarak adlandırılır (1,2). Genellikle nötrofil sayısının 1000/mm³'den düşük olması nötropeni olarak kabul edilir (3). Ulusal Febril Nötropeni Derneği Çalışma Gurubu'nun hazırladığı kılavuzda ise ateş oral veya aksiler olarak bir kez 38.3 C°'den yüksek veya 1 saat süre ile 38-38.2 C°'olması tanımlanır. Nötropeni ile nötrofil sayısı 500/mm³'den az olması veya nötrofil düzeyi 500-1000/mm³ arasında olup 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen şartlar olarak ifade edilmiştir (4).

Nötropeni nedenleri ve enfeksiyöz komplikasyonlar

Nötropeni genellikle malign bir hastalık tedavisi sırasında kemoterapinin yan etkisine bağlı ortaya çıkar. Nötropeninin şiddeti değişkendir, bazen kemoterapinin geciktirilmesini gerektirecek kadar fazla olabilir. Bazan ise daha sonraki kemoterapilerde doz ayarlamasını gerektirebilir. Kemoterapi seyrinde kullanılan belli ilaçlar nötropeniye yol açmaktadır (Tablo 1). Febril nötropenide farklı patojenler enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilir. Erken dönemlerde sıklıkla enfeksiyonlardan sorumlu olan patojenler bakterilerdir. Son 50-60 yıl içerisinde enfeksiyondan sorumlu bakterilerin yapısı farklılık göstermiştir. 1950-1960 yıllarında stafilokok aureus başlıca patojen iken 19760'lı yılların sonunda gram negatif bakteriyel ajanlar (Esherichia Coli, Klebsiella spp ve Pseudomonas spp) febril nötropeniden sorumlu olmaya başlamıştır. 1970-1990 yılları arasında ise yeniden gram pozitif ajanlar ortaya çıkmaya başlamıştır. 2000'li yıllardan itibaren de tekrar gram negatif organizmaların varlığı söz

konusudur (2). Günümüzde febril nötropeniden sorumlu olan başlıca etkenler gram pozitif olarak koagulaz-negatif stercptokok, S. Aureus ve enterokok; gram negatif olarak ise E. Coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp ve P. Aeruginosa'dır. Kandida ve aspergillus gibi fungal enfeksiyonlar nötropeninin uzadığı daha ileri dönemlerde gözlenir (5).

Nötropenik Hastalarda Klinik Özellikler

Febril nötropenik hastaların yarısında gizli veya gösterilmiş bir enfeksiyon varlığı söz konusudur. Bakteriyemi sırasında hastaların en azından yarısında nötrofil sayısı<100/mm³'dür. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan hastalarda funguslar sekonder enfeksiyon nedeni olabilir, primer bir enfeksiyon olarak da ortaya çıkabilir. Enfeksiyon kaynağı başlıca olarak kemoterapiye sekonder mukozal

Tablo 1: Febril nötropeniye neden olabilecek kemoterapi rejimleri (5).

A: Hematolojik Malign Hastalıklar

1. Myelodisplastik sendrom: Decitabine
2. Lenfoma: ICE (ifosfamid, siklofosfamid, etoposid), CHOP-14 (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon), DHAP (deksametazon, sisplatin, sitarabin) BEACOPP (Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, Prednizolon)
3. Akut lösemi tedavisi seyri

B: Solid Tümörler

1. Pankreas: Gemcitabin-Doketaksel
2. Melanom: Dakarbazin içeren kemoterapiler
3. Over : Topotekan, Paklitaksel veya doketaksel
4. Özafagial ve gastrik: Doketaksel, cisplatin, sitabin
5. Meme: Doketaksel ile transtuzumab, AT (Doksorubisin ve paklitaksel veya doketaksel), TAC ((Paklitaksel, doksorubisin, etoposid)
6. Testis: VEP (vinblastin , ifosfamid, sisplatin), VIP (etoposid, vinblastin, sisplatin), BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin), TIP (paklitaksel, ifosfamid, sisplatin).
7. Akciğer: Topotekan
8. Sarkom: MAID (MESNA, doksorubisin, ifosfamid, dakarbazin).

Tablo 2: Febril nötropenik hastalardaki kültürlerden elde edilen bakteriyel ajanlar (6)

	Sayı	insidens (%)	komplikasyon (%)	ölüm (%)
Gram pozitif	283	57	20	5
Stafil. koagulaz neg	38	50	15	6
Staf. aureus	25	9	24	0
Streptokok sp.	73	27	26	4
Pnomoko sp.	1	<1	—	—
Diğerleri	46	15	—	—
Gram-negatif	168	34	23	18
Escherichia koli	72	41	26	18
Klebsiella pnemoni	20	11	30	10
Pseudomonas aeruginosa	42	24	19	31
Proteus sp.	2	1	—	—
Acinetobacter	4	2	—	—
Enterobacter sp.	7	4	—	—
Diğerleri	21	12	—	—
Polimikrobial	48	9	22	13
En az bir Gram—	29	60	28	17
Sadece Gram+	19	40	16	5

hasar oluşan gastrointestinal sistemdir. Kateter varlığı veya sık enjeksiyon nedeni ile deri bütünlüğün bozulması mikroorganizmaların deri yolu ile vücuda girişine olanak hazırlar. Ortaya çıkan enfeksiyon bölgeleri: kan dolaşımı (%15-20), gastrointestinal sistem (enterokolit ve perirektal enfeksiyon), deri ve yumuşak doku (damar, kateter giriş yerleri) ve solunum sistemidir (sinüzit ve pnemoni).

Febril nötropeni tanısı konulan hasta en kısa sürede enfeksiyon odakları yönünden değerlendirilmeli, enfeksiyon amilini ortaya koymak için mikrobiyolojik dökümantasyona yönelik incelemeler yapılmalıdır. Bu hastalarda inflamasyona ait

semptom ve bulgular geri planda olabilir. Örneğin pnomonili bir hastada akciğer bulgularının olmaması, üriner sistem enfeksiyonunda idrarda lökosit görülmemesi, menenjitli hastada serebrospinal sıvının normal bulunması gibi. Hastalarda inflamatuvar cevabın az veya olmaması enfeksiyonu saptamak için güçlük yaratır bu nedenle hekim bu hastalarda daha dikkatli olmalıdır. Ağız, farinks, özafagus, akciğer, perine, göz, deri ve damar kateteri giriş yerleri çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastalarda klinik ip uçlarının az olabilmesi nedeni ile mikrobiyolojik ve radyolojik tüm olanaklar kullanılmalıdır. Laboratuvar çalışmaları kan kültürlerine ilave olarak mutlaka tam kan, serum kreatinin seviyesi, kan üre-nitrojen, transaminaz düzeylerini de içermelidir.

Enfeksiyon odağı belli ise örnek Gram boyası ile boyanarak incelenmelidir. Kan kültürü periferik kan ve eğer var ise kateterden alınmalıdır. Ayrıca her enfeksiyon odağından kültür alınmalıdır. Gerekir ise bronkoalveolar lavaj yapılmalıdır. Mikrobiyoloji servisleri hematoloji ve onkoloji hastalarından gelen örneklerinde istek olarak belirtilmemiş olsa bile mantar kültürlerini de yapmalıdır. Bilhassa antibakteriyel ve antifungal tedaviye cevap vermeyen hastalarda son zamanlarda viral kültür yada ELISA-PCR-immunfloresan ile yöntemlerinde elde edilen ilerlemeler ile viral enfeksiyonların tanınmasında iyileşmeler elde edilmiştir. Daha sonra radyolojik işlemlere geçilmelidir. Semptom olmasa da tüm hastalar akciğer grafisi çekilmelidir. Torak tomografisi akciğer infiltrasyonlarının tanısında yardımcı olabilir. İndium-111 sintigrafisi bazı hastalarda enfeksiyonu lokalize edebilir (4).

Tablo 3: Febril Nötropenik Hastalarda Düşük Risk Kriterleri

IDSA 2002 kılavuzu (1) -Mutlak PNL>100/mm³ olması -Mutlak monosit>100/mm³ - PA akciğer grafisinin normal olması - Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin normal olması - Nötropeni süresinin<10 günde sonlanmasının umulması -Kateter giriş yeri enfeksiyonu olmaması -Kemik iliğinin erken dönemde düzelmesi -Malign hastalığı remisyonunda olması -Nörolojik veya mental değişiklik olmaması -Hastalığa ait belirti olmaması -Karın ağrısı olmaması -Şok, hipotansiyon, pnemoni veya diğer organ enfeksiyonları, bulantı ve kusma olmaması	NCCN 2009 Kılavuzu (2) -Yüksek risk faktörlerinin yokluğu ve aşağıdakilerden çoğunun varlığı -Ateş gelişiminde hastanınayakta olması -Kororbidite yokluğu -Nötropenin 7 günden az olması -Performans konumunun iyi olması -Hepatik ve renal fonksiyonun iyi olması - Veya - MASCC skorunun>21 olması
IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği	NCCN: Ulusal kapsamlı kanser ağı MASCC: Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği

Febril Nötropenik Hastalarda Risk Yaklaşımı

Febril nötropeni gelişen her hasta klinik olarak aynı şekilde seyir göstermemektedir. Son zamanlarda üzerinde durulan en önemli konulardan bir tanesi hastalarda prognozun önceden tahmin edilmeye çalışılmasıdır. Bu kılavuzlar febril nötropenik hastaları düşük ve yüksek riskli hasta guruplarına ayırmaktadır. Bu risk gurupları içine en fazla kullanılan MASCC skorudur (4). MASCC skoru nötrofil sayısı 500/mm³'den altında olmak şartı ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır. Burada maksimum skor 26'dır. Skor≥21 olan hastalar düşük risk gurubunda değerlendirilir. Pozitif prediktif değerli %91, negatif prediktif değeri %36; duyarlılığı %71 özgüllüğü %68'dir. Prognozu gösteren bu skora sistemlerinde tedavi şekli (yatarak, ayakta) ve maliyet açısından yararlı olabilir. Bu sistemler özellikle düşük riskli hastalarda oldukça yararlı kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada MASCC skoru özellikle hematolojik malignansili hastalarda solid tümörlü hastalara göre daha az yararlı bulunmuştur (4,7,8).

Tablo 4: MASCC: Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği Sınıflaması

-Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı	
Asemptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
-Hipotansiyon olmaması (sistolik KB>90 mmHg)	5
-KOA yokluğu	4
-Solid tümör varlığı veya hematolojik hastalık varlığında fungal enfeksiyon geçirmemek	4
-İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon yokluğu	3
-Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
-Yaş<60	2
Eşik skor≥21	

Otörlerin çoğu MASCC skorunun üzerinde önemle durmaktadır (7,9). MASCC skoru>21 ve bakteremiyesi olan düşük riskli hastalarda toplam komplikasyon ve ölüm oranı %18 ve %3 buna karşılık MASCC skoru<21 ise bu rakamlar %49 ve %19'olmaktadır. Eğer MASCC skoru %15'in altında ise toplam komplikasyon %49 ölüm ise %30 oranında olmaktadır. MASCC skoru 15-20 arasında olanlarda ise bu değerler %40 ve 14'tür.Gram pozitif bakteriyemisi olan ve MASCC skoru <15 olan mortalite %28 düzeyindedir. Ancak burada belirtmek gerekir ki bu değerler profilaktik antibiyotik kullanan hastalarda farklı olabilir. Profilaktik olarak antibiyotik kullanılan hastalarda gram negatif

enfeksiyon oranı daha az ancak hastalarda florokinolon dirençli gram negatif bakteriyemi olasılığı artmaktadır. Profilaksinin kesilmesi ise bu hastalarda gram negatif enfeksiyon olasılığı artırmaktadır. Bu nedenle febril nötropenik hastalarda ileriki dönemlerde gram negatif enfeksiyon oranı artabilir (6).

Tablo 5: MASCC: Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği Sınıflamasına göre bakteriyemik hastalarda mortalite (6)

MASCC skoru	Gram +		Gram -	
	Toplam sayı	Ölüm %	Toplam sayı	Ölüm %
<15	18	28	23	43
15-20	89	6	64	23
≥21	176	2	81	6

Febril nötropenik hastalara yaklaşımda CRP ve prokalsitonin yeri farklı araştırmalarda gösterilmeye çalışılmıştır. Şu ana dek olan çalışmaların genellikle bu hastalarda CRP ve prokalsitonin'in yerinin olmadığı şeklindedir (10). Bununla beraber kök hücre nakli yapılan hastalarda CRP ≥90 mg/mL prokalsitonin düzeyi ≥ 0.7 ng/ml olan hastalarda invaziv bakteriyel enfeksiyonla olabilir.Benzer şekilde İL-6 ve İL-8 ile ilgili sonuçlarda farklıdır. Sepsis durumunda İL-6 düzeyi iyi bilgilere verebilir (6). Febril nötropenik hastalara prokalsitonin ile ilişkili bir çalışma halen devam etmektedir (11).

Febril Nötropenik Hastaların Tedavisi

Düşük Riskli Hastalara Yaklaşım

Amaç hastaların hastanede daha kısa süre kalması, oral antibiyotik tedavisinin kullanılabilmesidir. Böylelikle hastanede ortaya çıkabilecek komplikasyondan kaçınılabilir. Bu hastalarda öncelikle önerilen ilaç amkosisilin-klavunat ve ciprofloksasilin kombinasyonunun kullanılmasıdır. Bazı araştırmacılar sadece ciprofloksasilin tedavisinin kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğunu rapor etmişlerdir (12). NCCN kılavuzu hastalarda penisilin alerjisi mevcut ise yerine klindamisin kullanılmasını önermektedir (2). Eğer hastalar kinolon profilaksisi aldı ise bu takdirde oral antibiyotik tedavisini önermemektedir. Oral antibiyotik kullanılacak hastalarda dikkat edilmesi gereken konular vardır. Akut lösemi, organ yetmezliği, pnömoni, santral venöz kateteri olan ve sellülitli hastalar bu grupta tedavi edilmemelidir. Hasta hekim ilişkisi yürütülebilir olmalıdır, hastaların hastaneye ulaşabilecek mesafesi önemlidir, hastaların evde mutlaka ateş takiplerini yapabilecek düzeyde olması gerekir, hekime ulaşılacak telefon varlığı önemlidir (13).

Tablo 5: Ampirik Antibiyotik Seçimin Etkileyen Faktörler

- Enfeksiyon risk değerlendirilmesi: Düşük ya da yüksek risk
- İzole edilen bakterilere antibiyotik duyarlılığı
- En sık olası patojenler: ESBL üreten gram negatif bakteriler ve vankomisin dirençli enterokok gibi antimikrobiyal dirençli olanlar dahil.
- Daha önce metisilin dirençli stafilokok aureus ile enfeksiyon veya kolonizasyon varlığı
- Enfeksiyon yeri
- Antipsödomanal aktivitesi olan geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasının önemi
- Daha evvel antibiyotik kullanılması
- Klinik durum: organ disfonksiyonu ve hipotansiyon gibi
- İlaç alerjisi

Febril Nötropenik Hastalarda Antibiyotik Tedavisi

Hastalarda lokal bakteri izolasyonu ve direnç paterni ampirik İV tedavi seçiminde en önemli konulardır. Bu hastalarda imipenem, meropenem, sefepim ve seftazidim ampirik tedavide ilk tercih edilecek antibiyotiklerdir. Kombinasyon tedavisinde aminoglikozid bu antibiyotiklere eklenebilir. Bu ilaçları birbirleri ile kıyaslayan çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu araştırmalarda elde edilen sonuçlar benzerdir. 2007 yılında yapılan yapılan bir metanalizdediğer ilaçlar özellikle sefepim ile kıyaslandığında karbapenemlerin kullanılması ile daha az tedavi modifikasyonu gerektiği rapor edilmektedir. Ancak yan etkiler özellikle psödomembranöz enterokolit daha sık ortaya çıkmaktadır (14). Bununla beraber monoterapi ile kombinasyon tedavisini kıyaslayan

tedavi eş değeri bulunmuştur. IDSA 2002 kılavuzunda olmayan ancak 2009 NCCN kılavuzunda febril nötropenik hastalarda kullanılması tavsiye edilen piperasillin-tazobactam tedavisinin diğer ajanlara bir üstünlüğü orta konulamamıştır (1,2,6). Yüksek riskli bakteremiyeli ancak uzun süreli nötropenisi olan hastalarda bir aminoglikozid ile beta laktam kombinasyonu bakterisidal etki artırılabilir. Ciddi kateter enfeksiyonunun varlığı, penisilin ve sefalosporine dirençli pnömokok veya metisilin dirençli stafilokok aureus varlığı, kültürde veya duyarlılık testinde son identifikasyon öncesi gram pozitif bakteri varlığı, hipotansiyon veya kardiyovasküler instabilite varlığında hastalara glikopeptid tedaviye eklenebilir.

Febril nötropenik hastalarda eğer akciğer infiltrasyonları mevcut ise bu hastalara yaklaşım farklılık gösterir. Tablo bu hastalara yaklaşımı göstermektedir (15)

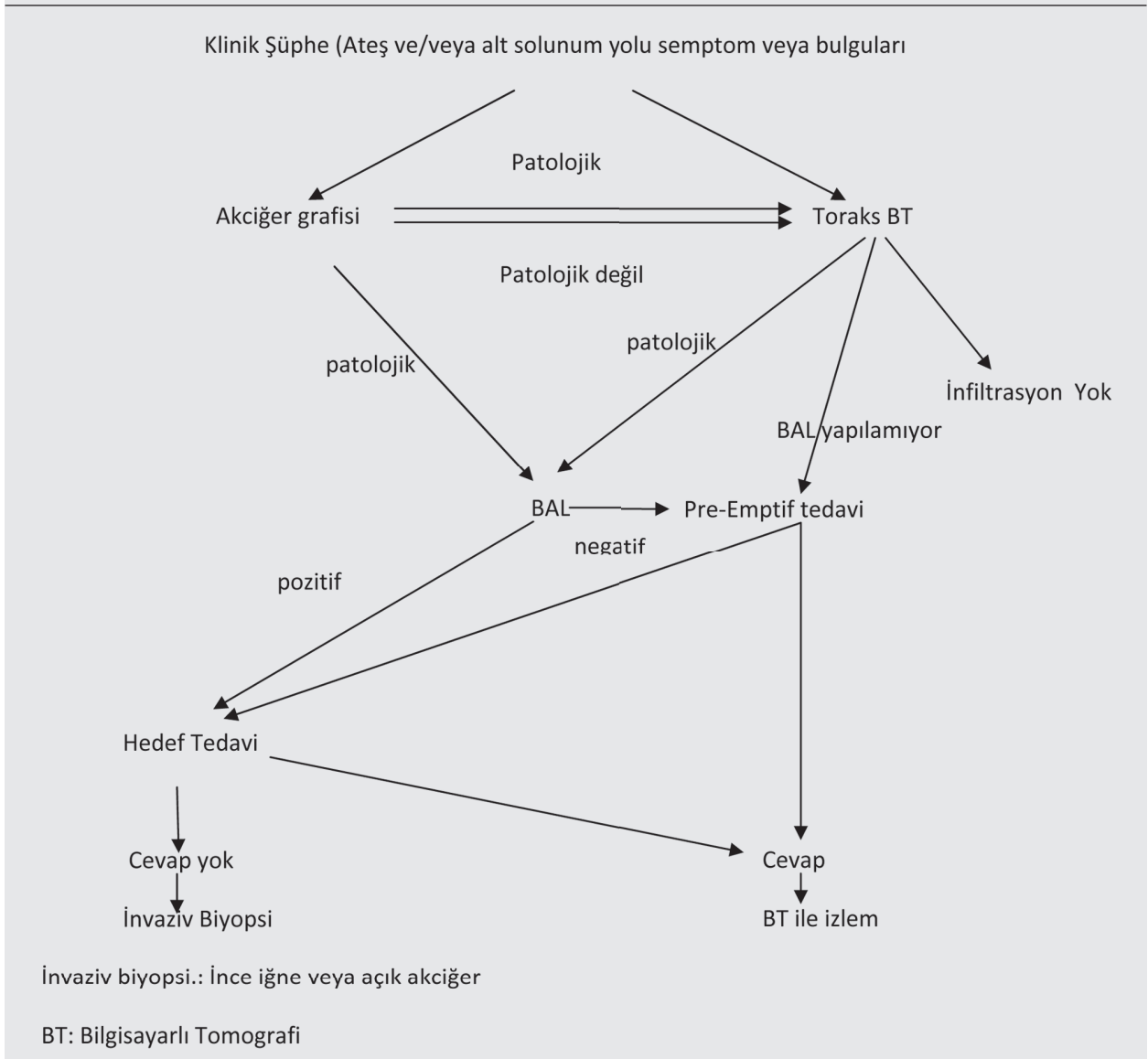
Özel Durumlarda Tedavi

Santral İV kateteri olan hastalarda febril nötropeni varlığında kateter çıkarılmadan enfeksiyonları büyük bir kısmı tedavi edilebilir. Tünel enfeksiyonlarında, uygun tedaviye rağmen sebat eden, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlarda ve kandidemi varlığında kateter çıkarılmalıdır. Tedaviye glikopeptit eklenilmeli ve mümkünse kateter lümeninden verilmelidir. Sellülit varlığında da glikopeptit endikasyonu mevcuttur. İshali olan hastalarda clostridium difficile varlığı araştırılmalıdır. Eğer bu enfeksiyon mevcut ise metranidazol ile tedavi

Tablo 6: Febril Nötropenik Hastalarda Ampirik Antibiyotik tedavisi

IDSA 2002 kılavuzu (1)	NCCN 2009 kılavuzu (2)
Monoterapi	Monoterapi
- İmipenem/cilastatin	- İmipenem/cilastatin
- Meropenem	- Meropenem
- Sefepim	- Piperasilin/Tazobaktam
- Seftazidim	- Sefepim
	- Seftazidim
Kombinasyon tedavisi	Kombinasyon tedavisi
- Aminoglikozid + antipsödomanal penisilin	- Aminoglikozid + beta laktamaz inhibitörü olsun veya olmasın bir antipsödomanal penisilin
- Aminoglikozid + sefepim, seftazidim veya karbapenem	- Aminoglikozid + sefepim veya seftazidim
	- Siprofloksasin + antipsödomanal penisilin
Vankomisin (seçilmiş hastalarda)	Vankomisin (seçilmiş hastalarda)
- Vankomisin +aminoglikozid olsun veya olmasın sefepim, seftazidim veya karbapenem	- Monoterapi veya kombinasyon tedavisi
IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği	NCCN: Ulusal kapsamlı kanser ağı

Tablo 7: Akciğer infiltrasyonu olan hastalardaki yaklaşım (15)



edilmelidir. Deride viral enfeksiyondan şüphe ettiren veziküler lezyonlar mevcut ise asiklovir kullanılmalıdır. Sitomegalovirüs enfeksiyonu şüphesinde gansiklovir kullanılır. Menenjit veya ensefalit şüphe edildiğinde lomber ponksiyon zorunludur. Bakteriyel menenjit seftazidim veya meropenem ile birlikte ampisilin ile tedavi edilir. Viral ansefalitte yüksek doz asiklovir kullanılır (2,13)

Febril nötropenili hastanın izlenmesi

Hastalar ateşi kaybolana ve mutlak nötrofil $\geq 0.5 \times 10^9/L$ olana kadar günlük ateş takibi, renal ve kemik iliği fonksiyonları takip yapılmalıdır. Eğer

hasta 48. saat sonunda ateşsiz ve mutlak nötrofil $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ve düşük riskte ve enfeksiyon amili bulunamadı ise oral antibiyotiğe geçilebilir. Hasta yüksek riskte ve kombinasyon tedavisi alıyor ise aminoglikozit kesilebilir. Hastalı etkeni bulunur ise tedavi ona göre yapılır.

Hasta eğer 48. saat sonunda hala ateşli ve klinik durumu stabil ise aynı tedaviye devam edilir. Klinik olarak stabil değil ise antibakteriyel tedavi değiştirilir ve klinik şartlar varlığında antibiyotik ilavesi yapılır. Eğer hastada 4-6. günde ateş devam ediyor ise antifungal tedavi gerekli olabilir

Tablo 8: CSF'lerin kullanımında ASCO Önerileri (16)

- Yaş, tıbbi hikaye, hastalık özellikleri, kemoterapi rejimi ile ilişkili myelotoksisite riski.
- Nonmyelosupressif tedavi alan ancak kemik iliği baskılanması veya diğer komorbiditeye bağlı febril nötropeni veya enfeksiyöz riski altında olan hastalar.
- Kemoterapi dozu alıltılması mümkün olmayan daha evvelce bu tedavi ile febril nötropeni gelişen hastalarda sekonder profilaksi olarak.
- Progenitör hücre transplantasyonunda yardımcı tedavi olarak.
- AML'li hastalarda ilk veya daha sonraki indüksiyon veya konsolidasyon tedavisinde nötropeni süresini kısaltmak için.
- Myelodisplastik sendromda mutlak nötrofil sayısını artırmak için.
- ALL'li hastalarda indüksiyon veya postremisyon tedavi seyrinde.
- Relaps veya refrakter AML'li hastalarda kullanımı kısıtlıdır.
- Diffüz agresif B hücre lenfomalı 65 yaş üzeri hastalarda CHOP veya daha agresif rejimlerin uygulanması seyrinde.
- Letal doz total vücut radyoterapisi alan hastalar.
- Pediatrik hastalarda; yüksek riskte primer profilaksi, sekonder profilaksi veya yardımcı tedavi olarak kullanılabilir, ALL'li çocuklarda sekonder myeloid lösemi veya MDS riski düşünülmelidir.

AML:Akut myeloid lösemi, ALL:Akut lenfoblastik lösemi, MDS:Myelodisplastik sendrom

Hasta asemptomatik, mutlak nötrofil $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ve 48.saatte afebril, kan kültürleri negatif ise antibakteriyel tedavi kesilebilir. Eğer mutlak nötrofil sayısı $< 0.5 \times 10^9/L$ ve hastanın herhangi bir yakınması yok ve hasta 5-7 gündür afebril ise yüksek riskli akut lösemili hastalar hariç tedavi kesilebilir. Yüksek doz kemoterapi alan yüksek riskli lösemili hastalar antibakteriyel tedaviye genellikle 10 günden fazla veya mutlak nötrofil $\geq 0.5 \times 10^9/L$ olana kadar devam edilir. Nötrofil sayısı düzelen ancak ateş devam eden hastalarda özel yaklaşım gerekir, bu hastalarda antifungal tedavi düşünülmelidir (13).

Antibiyotik Profilaksisi

IDSA antibiyotik direç gelişimine neden olacağından profilaktik olarak rutin antibiyotik kullanımına karşıdır. Trimetoprim-sulfametaksazol ile profilaksi pnomosistis jiroveci için yüksek risk taşıyan hastalarda tavsiye edilir. Allojenik kök hücre nakli olan hastalarda flukanazol ile antifungal, asiklovir veya gansiklovir ile antiviral profilaksi tavsiye edilir. Una karşılık NCNN kılavuzunda nötropeni süresi 7 günden uzun olacak hastalara kinolon ve Pnomosistis jiroveci için co-trimaksazol profilaksisi yapılabileceği ifade edilmektedir (1,2).

Koloni Stimule Edici Ajanlar İle Profilaksi

Koloni stimule edici ajanların (CSF) profilaktik olarak kullanımı ile myelosupressif ajanlara bağlı nötropenin şiddetinden korunulmaya çalışılır. Bu amaçla filgastrim (neupogen), peg-filgastrim (neulesta), granülasit-makrofaj CSF (sargramostim;leukine) kullanılmaktadır. Bu amaçla en fazla tercih edilen ajan filgastrimdir. Her üç CSF'de kemoterapiden 24-72 saat sonra başlanır. Filgastrim dozu 5 MÜ/gün'dür. CSF'ler

kemoterapi ile aynı gün verilmemelidir (5,13,). BU konuda 2006 yılında ASCO kılavuzu yayınlanmıştır. Tablo 8 ASCO kılavuzunu özetlemektedir(16).

Bu ajanlar hastanın hastanede kalma süresi kısaltabilir, febril nötropeni, ateş süresi üzerine olumlu ekisi tartışmalıdır, antibiyotik tedavisinin kıstabilir ancak maliyet üzerine olumsuz etkiye sahiptir.

Kaynaklar

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. CID 2002;734:230-751.
2. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practical Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer related infections. [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls. PDF/infections/pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls.PDF/infections/pdf) . site ziyaret tarihi 15.09.2010.
3. Febril nötropeni çalışma gurubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. FLORA 2004;9:5-28.
4. Rabin S. Febril Nötropenik Hastalarda Değerlendirme. Febril Nötropeni, Editörler Akova M, Akan H. Bilimsel Tıp Kitabevi, Ankara 2010 Sayfa: 97.
5. Gabay M, Tanzi M. Guidelines for the management of febrile neutropenia. Clinical Oncology 2010;1:115-122.
6. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: A critical review of the initial management. Critical Reviews in Oncology/Hematology Baskıda.
7. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multi national association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000;18:3038-51.
8. Pizzo PA. Where do we go from here? J Antimicrob Chemother. 2009;63:16-17.

-
9. Innes H, Lim SL, Hall A. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the multinational association for supportive care in cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008;16:485-491.
 10. Schuttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trumper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis* 2006;43:468-73.
 11. Procalcitonin Protocol to Shorten the Antibiotic Therapy in Febrile Neutropenia. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00928291>, site ziyaret tarihi 15.09.2010.
 12. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A.. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenia cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006;24:4129-4134.
 13. Marti MF, Cullen MH, Rolia F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology* 2009;20 (Supl 4): 166-169.
 14. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:338-348.
 15. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *European Journal of Cancer* 2009; 45:2462-2472.
 16. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-3205.
 17. Velasco RP. Review of granulocyte colony-stimulating factors in the treatment of established febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Practice* 2010 <http://opp.sagepub.com/content/early/2010/06/17/1078155210374129> site ziyaret tarihi 15.09.2010