

Nötropenik Ateş

Kenan HİZEL
Özlem Güzel TUNÇCAN

Akciğer kanserlerinde immünoterapi ve gen tedavisi gibi yeni tedavi yaklaşımlarının araştırılmakta olmasına karşın gerek cerrahi girişim ve radyoterapiyle birlikte gerekse tek başına en çok kullanılan yöntem kemoterapidir. Kanser hastalarına verilen sistemik antineoplastik tedaviler sonucunda en fazla hızlı çoğalan kemik iliği etkilenir ve nötrofil sayısı azalıp fonksiyonları baskılanır, böylece de enfeksiyonlara yatkınlık artar. Ayrıca gastrointestinal mukozada da ciddi hasarlar oluşur. İntestinal mukozadan çapraz translokasyonla kolonize olan mikroorganizmalar (bakteriler, mantarlar) nedeniyle invazif enfeksiyon riski artar. Kanser hastalarında enfeksiyon riskini daha da artıran durumlar yetersiz beslenme, altta yatan hastalığa bağlı olarak gelişen organ fonksiyon bozuklukları, mekanik obstrüksiyonlar, anatomik bariyerlerin çeşitli girişimler ve kateter uygulamalarıyla hasarlanması, sitotoksik kemoterapi sonucu epitel doku ile mukoz membran bütünlüklerinin bozulması (mukozit), kanama bozuklukları ve bağışıklık sisteminin nötrofil dışındaki mekanizmalarını da bozan monoklonal antikor, fludarabin, steroid gibi ilaçların tedaviye eklenmesi, ayrıca radyoterapi uygulamaları, hastanede kalış ve antibiyotik kullanımına bağlı flora değişiklikleridir. Akciğer kanserinde bevasizumab (monoklonal antikor) gibi diğer kemoterapötiklerle birlikte kullanılan tedavilerde, hastaların yaklaşık %10'unda febril nötropeni ve bakteriyel enfeksiyon raporlanmıştır (1).

Vücudun mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmalarının başında nötrofiller gelir. Kanser hastalarının tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar, nötrofil sayısında azalmaya ve fonksiyonlarında baskılanmaya neden olur. Nötrofil sayısındaki düşüklük enfeksiyon riski ve ağırlığıyla doğru orantılıdır. Derin nötropenisi ($<100/mm^3$) olanların %20'sinde bakteriyemi saptanmıştır (2). Bir çalışmada da, derin nöt-

ropenisi olan hastaların ölümcül enfeksiyon oranı %47 bulunmuştur; nötrofil sayısı $>1000/\text{mm}^3$ olanlarda bu oran %14'tür (3). Nötropeninin derinliğini belirleyen başlıca faktörler kemoterapinin yoğunluğu, altta yatan hastalık, ek olarak radyoterapi uygulanması, kemoterapi kürlerine yeni başlanması, kanserin kemik iliğini de tutması, hastanın yaşı ve eşzamanlı hastalıklardır.

Nötropeninin hızlı gelişmesi ve uzun sürmesi enfeksiyon riskini artıran diğer faktörlerdir. Özellikle nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ altında kaldığında ve 7 günden uzun sürdüğünde klinik olarak enfeksiyon riski önemli oranda yükselmektedir. Kemoterapinin birinci küründen sonraki ilk 10 gün içinde nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi ateş gelişmesi açısından önemli bulunmuştur (4). Nötrofil sayısının 3 hafta boyunca $500/\text{mm}^3$ 'ün altında kalması durumunda enfeksiyon gelişme olasılığı %100 olarak hesaplanmıştır (5). Genellikle solid tümörlerde kemoterapinin yarattığı derin nötropeni süresi 7 günden kısa olabildiği için, nötropenik ateş gelişim oranı %5-50 oranlarını aşmamaktadır. Birden fazla kemoterapinin indüklediği nötropenik ateşin solid tümörler için %10-50 arasında olmasına karşılık, hematolojik maligniteli hastalarda %80'lere ulaşabilmektedir. Ateşli epizodlarda saptanan belgelenmiş klinik enfeksiyon oranı %20-30'u bulabilmektedir. En sık rastlanılan enfeksiyon kaynakları intestinal sistem, akciğer ve deridir. Bakteriyemi hastaların %10-25'inde, sıklıkla da uzamış derin nötropenide görülmektedir. Nötropenik ateşe bağlı mortalite oranları ise, yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalara göre düşük olabilmektedir. Nötropeninin ateş geliştikten sonra bir haftadan daha kısa sürmesi ise, antimikrobiyal tedaviye yanıtı olumlu yönde etkilemektedir (6,7).

Nötropenik hastalarda enflamatuar yanıtın yetersiz olması nedeniyle enfeksiyona özgü tipik klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular ya siliktir ya da yoktur. Ateş yanıtı ise, nötrofiller dışında pek çok hücreden salınan sitokinler tarafından ortaya çıktığından, bu durumdan etkilenmez ve enfeksiyonun tek göstergesi ateş olabilir. Bunun tersi bir durum olan nötrofil engrafmanında ise klinisyenler uyanık olmalıdır, çünkü nötropeniden çıkan hastada klinik kötüleşme veya fokal odak enflamasyonunda progresyon olabilmekte ve bu durum yanlışlıkla tedaviye yanıtızlık veya süperenfeksiyon olarak değerlendirilebilmektedir (8).

Tanımlar

Günümüzde geçerliliğini koruyan nötropenik ateşin tanımı, Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından yapılmıştır (9). Bu tanıma göre ağız ya da kulaktan yapılan ölçümde vücut sıcaklığının tek bir kez, en az $38,3^{\circ}\text{C}$ ya da bir saatten uzun süre 38°C üzerinde seyretmesi, ateş olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya sonradan vücut sıcaklığının 12 saat içinde iki kez 38°C ve üzerine çıkması da eklenmiştir.

Ülkemizde Febril Nötropeni Çalışma grubunun 2003 tarihinde hazırlanan kılavuzuna göre ise, nötropeni olan bir hastada ağızdan ölçülen vücut sıcaklığının $>38,3^{\circ}\text{C}$ veya bir saatten fazla $>38^{\circ}\text{C}$ olması durumu nötropenik ateş tanımı olarak kabul edilmiştir (10).

Nötropeni tanımı, mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ten az olması ya da başlangıçta $1000/\text{mm}^3$ 'ten az olan nötrofil sayısının 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ya da altına düşmesidir. Türkiye'de hazırlanmış Febril Nötropeni kılavuzunda, yukarıdaki tanımlara ek olarak genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek lökosit sayısı olan maligniteli hastaların da antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik kabul edilebileceği belirtilmektedir (10). Altta yatan hastalığın kendisi ve kullanılan kemoterapötik, antibiyotik, kan ile kan ürünleri gibi farklı faktörler de vücut sıcaklığını yükseltebilir, ancak nötropenik hastalarda görülen ateşlerin üçte ikisinde neden enfeksiyonlardır (9). Bu ateşlerin yarısından fazlası ise, "nedeni bilinmeyen ateş" şeklinde izlenir. Nedeni bilinmeyen ateş klinik ya da laboratuvar olarak enfeksiyonun gösterilemediği durumdur. Nötropenik ateşe neden olan enfeksiyonlar, nedeni bilinmeyen ateş dışında, mikrobiyolojik olarak tanımlanmış ve klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar olmak üzere iki grupta daha değerlendirilir. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon, odağın bulunamamasına karşın kan kültüründe pozitiflik saptanması ya da kan kültüründe üreme olsa da olmasa da pnömoni ve selülit gibi belli bir enfeksiyon odağında etkenin izole edilmesidir. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonda ise etken saptanamamıştır ama klinik olarak odak belirlenmiştir.

Nötropenik hastalarda kateter kullanımı oldukça yaygındır. Damar içine yerleştirilen kateterler bu hastalarda önemli bir enfeksiyon odağı oluşturur. Kateterle ilişkili enfeksiyonlar Febril Nötropeni Çalışma Grubu tarafından gruplandırılmıştır; klinik bulgu olmadan kateter ucu, cilt altı parçasından alınan kültürde >15 koloni (semikantitatif kültür) ya da $>10^3$ koloni (kantitatif) üreme ya da kateter birleşme yerinde anlamlı üreme kolonize kateteri gösterir. Kateter çıkış yerinin <2 cm çevresinde ciltte eritem, hassasiyet, endürasyon ya da pürülan akıntı çıkış yeri enfeksiyonu olarak tanımlanır. Kateter çıkış yerinden itibaren kateter boyunca >2 cm uzaklıkta ya da kateter üzerindeki dokularda eritem, hassasiyet, endürasyon saptanması ise tünel enfeksiyonudur. Sepsis bulguları olan ve başka klinik enfeksiyon kaynağı olmayan hastada, periferik kan ve kateterde aynı etkenin üretilmesi kateter ilişkili sistemik enfeksiyon olarak adlandırılır.

Mantar enfeksiyonlarının nötropenik hastalardaki tanı ve tedavisi oldukça karmaşıktır. Bu nedenle uluslararası bir komite, yaklaşımı daha iyi belirleme amacıyla mantar enfeksiyonlarını kanıtlanmış (proven), yüksek olasılıklı (probable) ve düşük olasılıklı (possible) başlıkları altında üç gruba ayırmıştır. Bu tanımları 2008 yılında revize etmiştir (**Tablo 1**) (11,12). Kanıtlanmış invazif fungal enfeksiyon, derin doku enfeksiyonu (iğne aspirasyonu ya da biyopsi örneklerinde doku hasarıyla birlikte hif

ya da maya hücrelerinin gözlenmesi ya da idrar ve mukoz membranlar hariç, klinik ya da radyolojik olarak enfeksiyon ile uyumlu bulgular saptanan ve normalde steril olan bir vücut bölgesinden alınan örneklerde üreme olması) ve fungemi (eşlik eden klinik bulgularla birlikte kan kültüründe mantar üremesi) olarak iki şekilde tanımlanır. Yüksek olasılıklı (probable) invazif fungal enfeksiyon, **Tablo 1**'de sunulan konağa ait en az bir faktörün, bir mikrobiyolojik kriterin ve enfeksiyon olan bölgede bir majör ya da iki minör klinik kriterin bulunmasıdır. Düşük olasılıklı (possible) invazif fungal enfeksiyon ise, konağa ait en az bir faktörün, bir mikrobiyolojik kriterin ya da enfeksiyon bulgusu olan bölgede bir majör ya da iki minör klinik kriterin bulunmasıdır.

Etiyoloji

Nötropenik kanser hastalarındaki enfeksiyonların çoğu konağın kendi endojen floradaki mikroorganizmalar tarafından oluşturulur. Daha az görülmekle birlikte toplum ya da hastanede solunum yolu ve su kaynaklı patojenler de etken olabilmektedir. Nötropenik hastalardaki enfeksiyonların en sık rastlanılan nedeni bakteriyel enfeksiyonlardır. Yirmi-otuz yıl önce bakteriyemilerin çoğundan gram negatif bakterilerin sorumlu olmasına karşılık, 1980'li yıllardan sonra kateter kullanımının artmasıyla deri florasından kaynaklanan gram pozitif bakteriler daha sık saptanır olmuştur. Günümüzde ise bazı merkezlerde, gram pozitif ile gram negatif etkenlerin etiyojide eşit oranda rol aldığı anlaşılmaktadır. Son birkaç yılda ise gram negatif etkenlere (çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar) doğru bir kayış olduğu gözlemlenmektedir. Yapılan çalışmalarda, gram negatiflerde %24,7 oranlarından %75,8'e kadar artan oranlar bildirilmektedir. Nötropenik hastalarda çok ilaç dirençli gram negatif patojenlerle virülansı yüksek, sepsisin eşlik ettiği, daha şiddetli enfeksiyonlar görülebilmektedir (7,13,14).

Gram pozitif bakteri enfeksiyonları için başlıca risk faktörleri damar içi kateter kullanımı, kemoterapiye bağlı oral mukozit, oral herpes lezyonları ve kinolon profilaksisidir. En sık izole edilen gram pozitif bakteriler koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), viridans streptokoklar, *S. aureus* ve enterokok türleridir. Bunlar arasında *S. aureus*, viridans streptokoklar ve pnömokokların neden olduğu enfeksiyonlar oldukça hızlı gelişir ve hayatı tehdit edici niteliktedir. Viridans streptokoklar sıklıkla oral mukozit sonrası bakteriyemiye neden olurlar; bir grup hastada hipotansiyon, cilt döküntüsü ve solunum sıkıntısıyla ortaya çıkan şok tablosu gelişebilir. Enterokoklar genellikle yavaş ilerleyen enfeksiyon yaparlar, ancak bu mikroorganizmalarda giderek artan sıklıkta görülen vankomisin direnci önemli bir sorundur (1,7).

Gram negatiflere bağlı enfeksiyonların başında *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa* gelmektedir. Özellikle *Klebsiella* türleri ve *E. coli*'de

Tablo 1: İnvazif Mantar Enfeksiyonu Kriterleri**Konağa ait**

1. Nötropeni: 10 günden uzun süreyle nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$.
2. Yüksek riskli hastalarda geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, 96 saatten uzun süren inatçı ateş.
3. Uzun süren nötropeni (>10 gün) öyküsü, son 90 günde immünsupresif ajan kullanımı [T hücre baskılayıcı tedavi, TNF alfa blokerleri, monoklonal antikorlar (alemtuzumab), nükleozid analogları], önceki 60 gün içinde uzun süreli (>3 hafta) kortikosteroid (prednizolon $0,3 \text{ mg/kg/gün}$) kullanımı, önceki nötropeni ataklarında kanıtlanmış ya da yüksek olasılıklı invazif fungal enfeksiyon tanısı almış olanlarda vücut sıcaklığının $>38^\circ\text{C}$ veya $<36^\circ\text{C}$ olması

Mikrobiyolojik

- A. Direkt testler (sitoloji/direkt mikroskopide veya kültür)
 1. Balgam, BAL, BOS, sinüs aspirat örneklerinde küf (*Aspergillus* türleri, *Fusarium* türleri, *Zygomycetes*, *Scedosporium* türleri), *C. neoformans* veya endemik bir fungal patojen üremesi,
 2. Balgam, BAL, sinüs aspirat örneklerinde direkt fungal elemanların saptanması
- B. İndirekt testler
 1. Plazma, serum, BAL, BOS örneğinde galaktomannan antijen pozitifliği,
 2. Serumda B-D-glukan pozitifliği
- C. Kanda kriptokok antijeni pozitifliği,
- D. İdrar kateteri olmadığı durumlarda iki idrar kültüründe maya üremesi,
- E. İdrar kateteri olmadığı durumlarda idrarda kandida silendirleri,
- F. Kan kültüründe kandida türlerinin üremesi,
- G. Kan, idrar veya BOS örneklerinde *Histoplasma capsulatum* antijen testi pozitifliği

Mikrobiyolojik**Majör****Minör****Alt Solunum Yolları Enfeksiyonu**

BT görüntülemesinde halo belirtisi, hava-hilal belirtisi veya konsolidasyon alanında kaviteden herhangi birisi
Trakeobronşitis, bronkoscopide trakeobronşiyal ülserasyon, psödomembran plak veya skar

1. Alt solunum yolu enfeksiyonu semptomları (öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi, dispne)
2. Plevral frotman bulgusu
3. Majör kriter oluşturmeyen yeni infiltrasyon
4. Plevral efüzyon

Sinonazal Enfeksiyon

Sinüslerde invazif enfeksiyon düşündüren radyolojik bulgular (sinüs duvarlarının erozyonu, enfeksiyonun komşu yapılara geçmesi, yaygın kafa kaidesi harabiyeti)

1. Üst solunum yollarına ilişkin semptomlar (burun akıntısı, burun tıkanıklığı vb.)
2. Burunda ülser ve siyah eskar
3. Periorbital şişlik
4. Akut lokalize veya göze yayılan ağrı
5. Sert damakta siyah nekrotik lezyonlar veya perforasyon

Tablo 1: devamı**Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu**

SSS enfeksiyonunu düşündüren fokal radyolojik bulgular (mastoidit ya da diğer parameningeal odaklar, ekstrasdural ampiyem, intraparenkimal beyin veya spinal kordda kitle lezyonu) MRI veya CT'de meningeal genişleme

1. Kültür ve mikroskopide BOS'da başka patojenlerin ve malign hücrelerin saptanmaması
2. Fokal nörolojik semptom ve belirtiler (fokal nöbetler, hemiparezi ve kraniyal sinir paralizileri dahil)
3. Mental değişiklikler
4. Meningeal irritasyon bulguları
5. BOS biyokimyası ve hücre sayısında anormallikler (kültür ve mikroskopide başka bir etkenin olmaması ve malign hücre saptanmaması koşuluyla)

Dissemine Fungal Enfeksiyon

1. Başka bir şekilde açıklanamayan papüler ya da nodüler deri lezyonları
2. Hematojen fungal koryoretinit ya da endoftalmiti düşündüren intraoküler bulgular

Dissemine Kandidoz

İki hafta içinde devam eden kandidemiye eşlik eden
Ya karaciğerde ve/veya dalakta BT, MRI veya USG ile gösterilen küçük, periferik hedef-benzeri lezyonlar (Bull's eye) ve alkalen fosfataz yüksekliği
Ya da oftalmolojik muayenede ilerleyici retinal eksuda

TNF: tümör nekroz faktörü, BOS: Beyin-omurilik sıvısı, BAL: Bronko alveoler lavaj, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRI: Magnetik rezonans görüntüleme, (10 ve 11 no'lu kaynaklardan yararlanılmıştır)

gözlenen genişlemiş spektrumlu beta laktamaz aktivitesine sahip suşlar, tedavide sorun yaratmaktadır. *Acinetobacter* türleri ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi sıklıkla hastaneden kaynaklanan ve karbapenemler de dahil olmak üzere pek çok antibiyotiğe dirençli olan gram negatif bakteriler günümüzün diğer bir ciddi problemidir. Son yıllarda çoğu hastanede sık görülen dirençli patojen insidansındaki artma nedeniyle, nötropenik ateşli hastalarda da çok ilaca dirençli gram negatiflerden *Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri, karbapenem dirençli enterik bakteri enfeksiyonları ve metisilin rezistan *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisin rezistan enterokok (VRE) gibi etkenlerde artış gözlenmektedir. Bu enfeksiyonların tedavileri daha zordur ve mortalite ile morbiditeleri daha yüksektir (7,13,14).

Mantarlar nötropenik kanser hastalarının hayatını tehdit edebilecek kadar ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler. Sıklıkla ikincil enfeksiyonlara yol açarlar. Uzun ve derin nötropeni ile antibiyotik kullanımı mantar enfeksiyonları için en belirgin risk faktörleridir. Diğer risk faktörleri ise uzun süre hastanede yatış, steroid kullanımı ve hastanın yattığı bölüm yakınında inşaat çalışmalarının olmasıdır. Kandida ve aspergillus türleri

en sık izole edilen patojenlerdir. Son yıllarda hem mantar enfeksiyonlarında artış hem de epidemiyolojilerinde değişiklikler gözlenmektedir. Yeni uygulanan profilaksi ve yeni antifungal ilaç tedavileri nedeniyle dirençli, zor tedavi edilen mantar enfeksiyonları ortaya çıkmaktadır. Günümüzde özellikle flukonazolla yapılan antifungal profilaksiler sonucunda *Candida albicans* dışındaki kandida türleri giderek artmakta, antifungallere dirençli suşlar daha sık görülmektedir. *Aspergillus* türlerine bağlı enfeksiyon riski ile bozuk hava filtrasyonu ve inşaat çalışmaları gibi çevresel faktörler arasında yakın ilişki vardır. *Pseudallescheria*, *Scopulariopsis*, *Scedosporium*, *Fusarium* ve *Rhizopus* türleri gibi bazı küf mantarları, seyrek görülmekle birlikte, özellikle derin ve uzamış nötropeni olanlarda izole edilirler. Ayrıca uzamış ve yüksek doz steroid tedavisi alan kanser hastalarında, genellikle profilaksi (trimetoprim-sulfometaksazol) verilmediği için *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi de görülebilmektedir (1,7).

Kanser hastalarında viral enfeksiyonlar, diğer mikroorganizmalara göre daha az nötropenik ateş nedenidir. Başta *Herpes simplex* virüsü (HSV) ve *Varicella zoster* virüsü olmak üzere, herpes grubuna ait virüsler kemoterapi ve steroid kullanımı sonrası reaktifte olabilmekte, cilt ve mukozalarda ülseratif lezyon yaparak ikincil bakteri ve mantar enfeksiyonlarına temel oluşturabilmektedir.

Enfeksiyon Bölgeleri

Nötropenik ateşli hastaların yaklaşık %56'sında odak saptanamamaktadır. Geri kalanında ise kan (%34), üst solunum yolu (%23), alt solunum yolu (%13), kateter enfeksiyonları dahil olmak üzere, cilt ile yumuşak doku enfeksiyonları (%18) ve sindirim sistemi (%7) enfeksiyon odağı olarak bulunmuştur (1). İspanya'da yapılan bir çalışmada, solid organ maligniteli 86 hastada nötropenik ateş nedenleri en sık psödomonas etkenli pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonu olarak saptanmıştır. Bu çalışmada da solid organ maligniteli hastalarda hematolojik maligniteli hastalara göre daha yüksek mortalite saptanmıştır (15). Yine İspanyollar tarafından 2006-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 489 hastanın 528 kan dolaşım enfeksiyonunun en sık kolanjit (%21) ve diğer abdominal (%19,5) ile üriner enfeksiyon (%17) kaynaklı olduğu belirlenmiştir (16).

Cilt bütünlüğünün damar içi kateter, enjeksiyon ve kan alma gibi girişimlerle bozulması cilt ile yumuşak doku enfeksiyonlarına zemin hazırlar. Bu enfeksiyon etkenlerinin başında koagülaz negatif stafilokoklar ile *Staphylococcus aureus* gibi gram pozitifler ve *E. coli*, *Klebsiella* türleri gibi gram negatif enterik basiller gelir. Nemli olması nedeniyle bakteri kolonizasyonunun yoğun olduğu aksiller bölgede cilt florası dışında *P. aeruginosa* gibi gram negatif basiller de hidradenite neden olabilir. Damar içine yerleştirilen kateterler önemli bir enfeksiyon odağıdır. Cilt florasında bulunan

koagülaz negatif stafilkoklar, *Propionibacterium* türleri, viridans streptokoklar, *Corynebacterium* türleri ve *Bacillus* türleri dışında *S. aureus*, gram negatif basiller ve kandida türleri, kateter enfeksiyonlarına yol açabilir. Vankomisine dirençli olan *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Lactobacillus* türleri seyrek rastlanılan etkenlerdir (7).

Solunum yolu enfeksiyonları nötropenik ateşli hastalarda %10-15 oranında saptanır (17). Etkenler sıklıkla toplum kökenlidir ve mantarlara bağlı sinüzit, nötropenisi uzamış hastalarda hayatı tehdit edicidir. Mantar sinüzitleri, kemik yapıları ve orbitayı işgal ederek beyne yayılabilir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında balgam, öksürük, göğüs ağrısı, dinlemekle ral ve akciğer filminde infiltrasyon gibi tipik pnömoni belirti ve bulgularının olmaması ya da geç belirmesi tanıyı güçleştirir. Erken başlangıçlı pnömonilerde etkenin sıklıkla bakteri olmasına karşılık geç başlangıçlı olgularda mantar ve diğer fırsatçı patojenler akla gelmelidir. Ülkemiz için akılda tutulması gereken bir başka hastalık da tüberkülozdur (1,7).

Ağız ve diş sağlığı nötropenik hastalarda çok önemlidir. Mukozit, gingivit, periodontit sık görülür. Ağız içi enfeksiyonları nötropeninin derinliği ve sitotoksik tedavi nedeniyle gelişen mukozit varlığıyla doğru orantılıdır. Anaeroplara, viridans streptokoklar ve gram pozitif basiller mukozal hasar varlığında lokal ya da sistemik enfeksiyonlara neden olabilirler. Özellikle antibiyotik kullanan hastalarda sık görülen bir başka patojen de kandida türleridir. Kandida enfeksiyonu sonucu ağız içinde plaklar gelişebilir (1,7).

Mikroorganizmaların yoğun olarak bulunduğu sindirim sisteminde kemoterapiye bağlı olarak gelişen mukozit sistemik enfeksiyonlar için önemli bir giriş yeridir. Sistemik enfeksiyon dışında özofajit ve enterokolit nötropenik hastalarda en sık görülen sindirim sistemi enfeksiyonlarıdır. Yutma güçlüğü ve retrosternal ağrı özofajitin tipik belirtileridir. En yaygın özofajit etkenleri kandida ve HSV'dir. Tiflitis en çok çekum ve kalın barsak segmentlerini tutan, mortalitesi yüksek bir nekrotizan enterokolittir. Başlıca belirtileri ateş, ishal ve karın ağrısı, en önemli komplikasyonları ise kanama ve perforasyondur. Antibiyotik kullananlarda *Clostridium difficile*'ye bağlı kolit gelişebilir. Anal fissür, barsak florasıyla gelişebilecek sistemik enfeksiyonlar için önemli bir giriş yeridir (1,7).

Son yıllarda solid tümörlü hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, özellikle kan dolaşım enfeksiyonlarında gram negatif etkenlere doğru bir artış gözlemlenmiştir. Gram negatif etkenler daha çok intraabdominal kaynaklı olup, anaerob bakterilerin de eşlik ettiği polimikrobiyal enfeksiyon şeklinde görülmektedir. En sık yaygın etkenleri *E. coli*, *Pseudomonas* türleri ve *Klebsiella* türleri olarak saptanmıştır. Akciğer kanserli hastalarda da yaygın metastaz (hepatobiliyer sistem metastazı) olması kan dolaşım enfeksiyonu riskini artırmaktadır. Ayrıca bu hasta grubunda, kronik ve ilerlemiş kanserler ile kortikosteroid tedavisi ve şok tablosunun ortaya çıkması mortalite oranlarını artırmaktadır (13,14).

Nötropenik hastalarda üriner enfeksiyonlar seyrektr. İdrarda lökosit görülmemesi tanıyı güçleştirir. Başka bir odağın bulunmadığı durumlarda idrar kültüründe mikro-organizma saptanmasıyla tanı konur. Beyin, kalp, göz ve kemik enfeksiyonları ise, normal toplumdan farklı değildir (1,7).

Risk Değerlendirmesi

Nötropeni gelişen kanser hastaları kanama, damar içi yaygın pıhtılaşma, tromboz, akciğer embolisi, organ fonksiyon bozuklukları (kalp, karaciğer, böbrek) ve sepsis gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar açısından risk altındadır. Ancak hastaların hepsi için benzer mortalite ve morbidite oranları geçerli değildir; hastalar, ileride gelişebilecek komplikasyonlar açısından farklı hazırlayıcı faktörlere sahiptirler. Bu nedenle hastalar, uygulanacak izlem ve tedavi yaklaşımının planlanması amacıyla sahip oldukları riskler temelinde sınıflandırılmaya çalışılmıştır. Bugüne kadar çeşitli risk belirleme yaklaşımları üzerinde durulmuş, ancak hiçbiri istenilen duyarlılıkta bulunmamıştır.

Ülkemizde febril nötropeni çalışma grubu tarafından hazırlanan kılavuzda, hasta- ne izlemi gereksiniminin ve seçilecek antibiyotiklerin cinsi ile veriliş yolunun belirlen- mesinde "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer"ın (MASCC) geliştirdiği kriterler temel alınmıştır (18). Bu puanlama sisteminde, ateş yakınmasıyla başvuran nötropenik hastalar yedi risk faktörüne göre değerlendirilmekte, toplam skor azaldıkça komplikasyon gelişme riskinin arttığı vurgulanmaktadır (**Tablo 2**). Prognozu gösteren bu puanlama sistemleri, özellikle düşük riskli hastalarda teda- vinin yatarak mı yoksa ayaktan mı yapılacağıının belirlenmesinde yararlı olabilmek- tedir. MASCC skoru >21 olanlarda, mortalite %1-3, ciddi komplikasyon riski 5'ten azdır, dolayısıyla da hastaların en az yarısının ağızdan antibiyotik verilerek 24-48 saatlik bir izlem sonrası hastane dışında tedavinin sürdürülmesinde herhangi bir sa- kınca olmadığı belirtilmektedir. Bu grubun geri kalanında ise %25 komplikasyon, %14 ölüm görülebileceği için, yakın izlem gerektiği vurgulanmaktadır; ancak an- tibiyotikle birlikte koloni uyarıcı faktör kullanımından yarar görüp göremeyecekleri henüz bilinmemektedir (15,19). Yirmi bir puanın altında kalanlar incelendiğinde ise, 7-14 puan alanların 19-20 puan alanlara göre iki kat daha fazla mortalite riskine sa- hip oldukları anlaşılmıştır (6,18). MASCC skoru <15 olanlarda mortalite %36 olarak saptanmıştır ve bu nedenle yüksek riskli hastaların hastanede yatırılarak izlenmesi gerekmektedir. Solid tümörlü hastalar hematolojik maligniteli hastalara göre daha yüksek puanlara sahiptirler. 1995-2000 yılları arasında yapılmış 41.779 kanser has- tasının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaneye yatırılan solid tümörlü hastalarda mortalite oranı %8 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, eşzamanlı hastalık sa-

Tablo 2: Ateşle Başvuran Nötropenik Hastalarda Skorlama Sistemi (MASCC Kriterleri)

Özellik	Puan
<i>Nötropenik ateşe bağlı semptomların yaygınlığı</i>	
Semptom yok ya da hafif	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı > 90 mmHg)	5
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş < 60	2
<i>(Kaynak 18'den yararlanılmıştır.)</i>	

yısı bir olanlarda %10,3, iki olanlarda %21,4, üç olanlarda %38,6, dört olanlarda da %50,6 oranında mortaliteye katkı olduğu gösterilmiştir (20).

Klinik Değerlendirme

Nötropenik ateşli hastalarda enflamatuar yanıtın yetersiz olması nedeniyle eritem, endürasyon olmadan cilt enfeksiyonları ve fiziksel muayene ile radyolojik incelemede infiltrasyon bulguları saptanmamasına karşın pnömoni, piyüri olmadan üriner enfeksiyon, ense sertliği ve beyin omurilik sıvısında lökosit görülmemesine karşın menenjit gelişebilir. Bu nedenle bütün hastalar her gün muayene edilmelidir. Özellikle ağız içi, farinks, akciğerler, cilt, aksilla, anal bölge, kateter giriş yerleri ve tırnak yatakları dikkatli değerlendirilmelidir. Hastanın önceden geçirdiği hastalıklar, bağışıklama geçmişi, kullandığı ilaçlar, kan nakli yapıp yapılmadığı, seyahat öyküsü ve hayvanlarla teması ayrıntılı biçimde sorgulanmalıdır.

Risk değerlendirilmesinde hastaların düşük riskli ve yüksek riskli olarak belirlenmesinde amaç, düşük riskli hastaların hastanede daha kısa süre tutulması ve oral antibiyotik tedavisini kullanabilmesidir. Böylelikle hastanede ortaya çıkabilecek komplikasyondan kaçınılabilir. Bu hastalarda öncelikle önerilen ilaç amoksisilin-klavunat ile siprofloksasin kombinasyonudur (7).

Laboratuvar Değerlendirmeleri

Nötropenik ateşli hastalarda organ fonksiyonlarının tam kan sayımı ve biyokimyasal testlerle belli aralarla izlenmesi hastalık sürecini anlamak ve ilaç toksisitelerini erken fark edebilmek açısından önemlidir.

Antibiyotik tedavisine başlamadan önce hastalardan en az iki set (bir aerop, bir anaerop) kan kültürü alınmalıdır. Hastada damar içi kateter varsa kültür de alınması gerekir. İdrar ve varsa balgam kültürleri ise, örnekte lökosit görülmesi bile alınmalıdır. Bunların yanı sıra enfeksiyon şüphesi bulunan bölgelerden de kültür alınmalıdır. Boğaz ve cilt gibi normal floranın bulunduğu bölgelerden kültür alınması maliyet-etkin değildir. Metisiline dirençli *S. aureus*, vankomisine dirençli enterokok ve çoklu direnç gösteren gram negatif bakteriler için tarama kültürleri yalnız izolasyon ve kohort çalışmaları yapılacaksa anlamlıdır (9).

Nötropenik ateşli hastalarda akciğer grafisi, yakınma olmasa bile ileride karşılaştırma yapılabilmesi için çekilmelidir. Ateşin sürmesi durumunda yinelenmeli, gerekirse tomografiyle infiltrasyon varlığı araştırılmalıdır. Akciğer tomografisinde saptanan *halo* görüntüsü, fungal pnömoninin erken belirtisidir. Abdomen sağ kadranda ağrısı olan hastalarda çekilen batın tomografisinde barsak duvarında kalınlaşma (>4 mm) tiftitis ya da nötropenik enterokoliti destekler. Üst batın ultrasonografisi ya da tomografisinde karaciğer ve dalakta görülen birden fazla hipodens lezyonlar hepatosplenik kandidozun belirtisi olabilir.

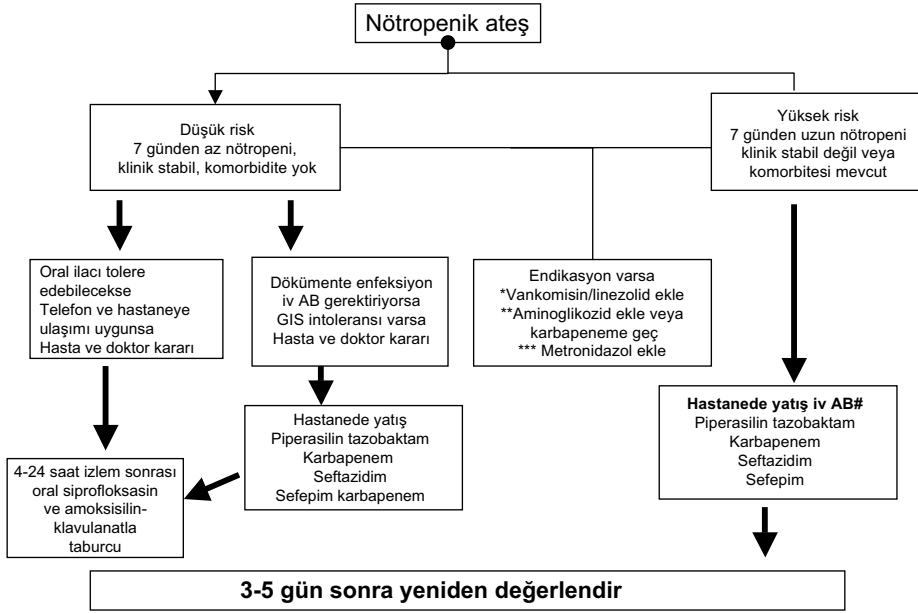
Bakteriyel enfeksiyonlar nötropenik hasta grubunda ciddi komplikasyonlar ve yüksek ölüm hızıyla ilerler. Bu hastalarda gelişen ateşin bir bakteri enfeksiyonuna bağlı olup olmadığını kısa sürede anlayabilmek hayat kurtarıcı olabilir. Bakteriyel enfeksiyonları diğer ateş nedenlerinden ayırabilmek için C-reaktif protein, proenflamatuar sitokinler (TNF-alfa, interferon gama, interlökin 1, 6 ve 8) ve adezyon molekülleri (E-selektin, vas-küler adezyon molekülü 1, interselektin adezyon molekülü 1) gibi çeşitli biyolojik göstergeler araştırılmış, ancak hiçbirisi yeterli duyarlılık ve özgüllükte bulunmamıştır (21,22).

Kalsitoninin öncü molekülü olan prokalsitonin (PCT), sistemik bakteriyel enfeksiyonu olanların serumlarında yüksek değerlerde saptanmıştır. Nötropenik ateşli hastalarda yapılan çalışmalarda da, ağır bakteriyel enfeksiyon ve sepsis varlığında viral enfeksiyon ya da lokal enfeksiyonlara göre serumda çok daha yüksek değerlere ulaştığı belirlenmiştir. Gram negatif enfeksiyonlarda daha belirleyici olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (21,23). Serumda PCT ölçümü, sadece bakteriyel enfeksiyonları diğer ateş nedenlerinden ayırmada değil, bu enfeksiyonların prognozunu izlemeye de yararlıdır. Yapılan çalışmalarda bakteriyel enfeksiyonun iyileşmesiyle birlikte PCT'nin CRP gibi diğer akut faz reaktanlara göre çok daha hızlı düştüğü gösterilmiştir. Bu nedenle ardışık PCT ölçümleri tedaviye yanıtın izlenmesinde yararlanılabilecek bir yöntemdir.

İnvazif mantar enfeksiyonlarında klinik bulguların silik, kültür sonuçlarının sıklıkla negatif olması nedeniyle farklı tanı araçları olarak biyolojik belirteçler kullanılmaktadır. Bunlar arasında kanda kandida antijen (mannan, [1-3] glukun) ve antikorlarının araştırılması, bronkoalveolar lavaj, kan ya da beyin-omurilik sıvısında aspergillus tanısı için galaktomannan ve aspergillus PCR çalışmaları önde gelmektedir. Bronkoalveolar lavajda bakılan galaktomannan özellikle steroid alanlarda yararlı bulunmuş, PCR ya da yüksek çözünürlüklü tomografiyle birlikte kullanıldığında duyarlılığının arttığı belirlenmiştir. İnvazif mantar enfeksiyonlarının erken tanısında araştırılan diğer bir test, çoğu mantarın (kandida, aspergillus, akremonium, fusarium, trikosporon, *Pneumocystis jirovecii*) hücre duvarında olan (1,3) beta-D-glukun testidir. Ancak bu yeni testlerin duyarlılık ve özgüllükleri hakkında yeterli veri bulunmadığından günümüzde invazif mantar tanısı için birden fazla test sonucunun aynı zamanda değerlendirilmesi önerilmektedir (24).

Tedavi

Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar hızla ilerleyerek ölümcül hale gelebilir. Bu enfeksiyonlar ve neden oldukları ateş, altta yatan hastalığın seyrini ve tedavisini etkiler. Her iki nedenle nötropenik ateşte zaman kaybetmeden ampirik antibiyotik tedavisine başlamak hayat kurtarıcı olmaktadır. Nötropenik ateş acil bir medikal durumdur ve bu nedenle, sepsise ve ölüme ilerlemesini önlemek için bir saat içinde böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına göre ayarlanmış geniş spektrumlu, bakterisidal antibiyotik tedavisine başlanması gereklidir. Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotikler, en olası virülen patojeni kapsayacak şekilde seçilmelidir. Antibiyotik seçilirken semptomlar, bulgular, hastanın kültür sonuçları, söz konusu merkezde sık görülen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılıkları ve hastanın önceden kullanmış olduğu antibiyotikler göz önüne alınmalıdır. Son yıllarda birçok hastanede çok ilaca dirençli mikroorganizmalara (*Acinetobacter* türleri, *Pseudomonas* türleri, *Stenotrophomonas* türleri, MRSA, VRE gibi) sık rastlanılmakta, ayrıca immünsuprese hastalarda sap-tanma sıklığı artmaktadır. Hastanelerin özellikle yoğun bakımlarında ve riskli hasta takibi yapılan ünitelerinde sürekli süreyansla etken dağılımının ve direnç durumunun izlenmesi önemlidir. Hastaya önceden kinolon gibi gram negatiflere yönelik bir ilaçla profilaksi yapıldığında gelişecek enfeksiyonların büyük bölümü gram pozitif bakterilerle olur. Yoğun sitotoksik kemoterapi alanlarda mukoza hasarının sık olması nedeniyle özellikle viridans streptokoklar, enterokoklar ve gram negatif bakteriler enfeksiyona neden olur (25). Başlangıçta verilecek ampirik tedavi *P. aeruginosa*'yı da kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Nötropenik ateşte enfeksiyon odağının sap-tanamadığı durumlarda önerilen ampirik tedavi yaklaşımı **Şekil 1**'de sunulmuştur.



iv: intravenöz, AB: antibiyotik, GIS: gastrointestinal sistem

* Hemodinamik dengesizlik, MRSA taşıyıcılığı, gram pozitif enfeksiyonun klinik bulguları (selülit veya pnömoni)

**Gram negatif bakteriyemi (psödomonas gibi) veya pnömoni

***Abdominal şikâyetler varsa veya Clostridium difficile enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa

Yerel direnç durumu ve önceden kullanılan antibiyotikler göz önüne alınarak seçilmelidir

Şekil 1: Nötropenik ateşte başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi yaklaşımı (kaynak 7 ve 19'dan yararlanılmıştır)

Nötropenik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisinde en çok önerilen antibiyotikler ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalardaki antibiyotik doz önerileri, sulbaktam sefoperazon (3x2 gr), piperasilin tazobaktam (4x4,5 gr) karbapenemler; meropenem (3x2 gr), imipenem'dir (4x500 mg). Merkezlerin direnç durumlarına göre sefepim (3x2 gr), seftazidim (3x2 gr) gibi antipsödomonal antibiyotikler de tercih edilebilir. Günümüzde GSBL sentezleyen bakterilerdeki artış seftazidim kullanımını kısıtlamıştır. Bir metaanaliz sonucuna göre sefepim mortalite artışıyla ilişkili bulunmuş, karbapenem kullanılan başlangıç rejimlerinde daha az tedavi değişikliğine gidilmesine karşın psödomembranöz kolit riskinin arttığı saptanmıştır (26). Yakın zamanlara kadar bu antibiyotiklere, etkililiğin artması ve direnç gelişiminin önlenmesi amacıyla aminoglikozit eklenmesi uygun görülürken, meta-analiz çalışmalarında kombinasyon tedavilerinin üstünlüğü gösterilememiştir. Bu nedenle bakteriyemi

ya da psödomonas enfeksiyonu saptanmadıkça aminoglikozidlerin 3-4 günden fazla kullanılması önerilmez (27,28).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açan bakterilerdeki artan antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Günümüzde KNS ve *S. aureus* suşlarında, sırasıyla %70-90 ve %50 oranında metisiline direnç vardır. Pnömonokok ve viridans streptokoklarda penisiline direnç %50'den fazla olup vankomisine dirençli enterokoklar giderek daha sık rapor edilmektedir (29). Başta *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinde olmak üzere genişlemiş spektrumlu beta laktamaz yapan suşlar tüm sefalosporinlere dirençlidir. *P. aeruginosa*'da karbapenemlere direnç artmaktadır. Benzer şekilde, karbapenemler de dahil olmak üzere, pek çok antibiyotiğe dirençli olan *Stenotrophomonas* türleri ve *Acinetobacter* türleri gibi gram negatif bakteriler giderek daha sık izole edilmektedir. Tedavi planlanırken ilgili hastanede sık görülen mikroorganizmalar ve zamanla değişebilecek olan antibiyotik direnç durumları yakından izlenmelidir (14,15,30).

Genel durumu bozuk, komplikasyonlar açısından orta ya da yüksek riskli hastalar hastanede yatırılarak, damar içi antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Düşük riskli (MASCC kriterlerine göre >21 puan) hastalar ise 4-24 saatlik hastane gözleminden sonra, oral antibiyotiklerle taburcu edilebilirler. Böylece tedavi maliyetinde azalma ve hastanın yaşam kalitesinde artış sağlandığı bildirilmiştir (31). Hastane dışında ağızdan tedavi kararını vermeden önce hastanın uyumlu olduğundan, risklerin farkında olduğundan, ağızdan tedaviyi alamayacak bir sorunu bulunmadığından (emilim problemi, unutkanlık, vb.), gerekli durumlarda hastaneye bir saat içinde ulaşabileceğinden, evde telefonu ve ona yardımcı olabilecek bir kişi olduğundan emin olmak gerekir. Ağızdan evde tedavi için amoksisilin-klavulonat (3x1 gr) ile levofloksasin 1x750 mg/siprofloksasin (2x500 mg) en sık önerilen kombinasyondur. Onun dışında oral monoterapiler içinde moksifloksasin baş dönmesi, vertigo ve uyku bozukluğu yan etkisine dikkat edilerek önerilmektedir. Penisilin alerjisi olan hastalarda ise klindamis (4x300 mg), ishal yan etkisine dikkat edilerek seçilebilir (7).

Nötropenik hastalardaki enfeksiyon nedeni olarak gram pozitif bakterilerde görülen son 15 yıldaki artış, ampirik tedavide vankomisin kullanımını gündeme getirmiştir. Ancak randomize kontrollü çalışmaların yer aldığı bir metaanalizde, ampirik tedaviye vankomisin eklenmesinin mortaliteyi azaltmadığı, aksine başta böbrek yetmezliği olmak üzere istenmeyen etki oranını artırdığı gözlenmiştir (32). Gram pozitif bakterilerle gelişen enfeksiyonların daha yavaş ilerlediği de göz önüne alındığında, vankomisinin ancak dirençli gram pozitif enfeksiyon kanıtlandığında kullanılması uygun olacağı belirtilmiştir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin 2002 yılında yayınlanan kılavuzunda, ampirik tedaviye vankomisin eklenmesinin koşulları olarak hipotansiyon ya da septik şok, gram pozitif enfeksiyon (tünel enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonu, vb.) kanıtı ya da belirtileri, önceden bilinen MRSA, penisilin ya da sefalosporin dirençli pnömokok kolonizasyonu, hastanede yüksek

MRSA ya da viridans streptokok insidansı belirtilmiştir. Ağız mukozası hasarı varlığında ya da kinolon profilaksisi uygulanan hastalarda ilk başlanan tedaviyle ateş yanıtı alınamıyorsa vankomisin eklenebilir. Diğer bir glikopeptid olan teikoplanin de vankomisin yerine kullanılabilir, ancak MRSA ve VRE'lere etkili olan linezolidin ve son yıllarda kullanıma giren daptomisin gibi dirençli gram pozitif etkili ilaçların ampirik tedavideki yeri henüz netlik kazanmamıştır. Ne var ki, etkene yönelik tedavi yapılırken, MRSA pnömonisinde linezolid tedavisi, glikopeptit grubu ilaçlara göre akciğer dokusuna geçişinin yüksek olması nedeniyle tercih edilmelidir. Daptomisin ise, bakterisidal etkililiğine ek olarak yabancı cisimlere (kateter, port gibi) ve dokulara penetrasyonu daha iyi olduğu için günlük pratikte kullanılmaktadır (7,9).

Nötropenik ateşte ampirik tedavi başlangıçta bakteriyel enfeksiyonlarla karşı karşıyadır. Ancak nötropenin uzaması ve bu süre içinde antibiyotik baskısının artmasıyla mantar enfeksiyonlarının gelişme riski artar. Kandida ve aspergillus en sık izole edilen mantar türleridir. Kandida türlerine bağlı enfeksiyonlar genellikle nötropenin ikinci haftasından sonra görülmeye başlar. Aspergillus türleri ise daha çok üçüncü haftadan sonra ortaya çıkar. Uygun antibakteriyel tedaviye karşın ateşin beş günden fazla sürmesi durumunda antifungal ilaçların eklenmesi önerilmektedir (7,9). İnatçı nötropenisi olanlarda, bir haftadan sonra tekrarlayan ateş, sinüslerde hassasiyet ya da yüzde şişkinlik, burun ve damakta siyah renkli ülserler (*Aspergillus* türleri, *Mucor*) ve uygun antibakteriyel tedaviye karşın akciğerde inatçı infiltratların olması, antifungal tedaviye başlamanın diğer endikasyonlarıdır. Nötropenik ateşli hastaların ampirik antifungal tedavisinde amfoterisin B, itraconazol ve kaspofunginin etkileri benzer bulunmuştur (33,34). Vorikonazol özellikle invazif aspergillustan şüphelenildiğinde tercih edilmelidir. Bu hastalarda invazif fungal enfeksiyon olasılığında (galaktomannan pozitifliğinde veya HRCT mantar enfeksiyonu şüphesi durumunda) ilk tercih olarak, yüksek kanıt düzeyinde vorikonazol ve amfoterisin B tedavileri önerilmektedir.

Küf etkili antifungal profilaksi (posakonazol, amfoterisin B gibi) ise daha çok yamaya karşı konak (*graft versus host*) hastalığı gelişen kök hücre nakil hastalarına veya akciğer transplantasyonu yapılan hastalara uygulanmaktadır (7,24).

Ampirik Tedavinin Süresi

Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan hastalar 3-5 gün sonra yeniden değerlendirilmelidir. Bu süre sonunda nötrofil sayısı normale gelir ve ateş kaybolursa tedavi sonlandırılabilir. Mukoziti olmayan ve düşük risk grubunda sayılan hastalarda nötrofil sayısı $<500 \text{ mm}^3$ olsa bile tedavi yedinci günde, yüksek risk grubunda ise nötropeni de ($\text{MNS} >500 \text{ mm}^3$) düzeldiğinde sonlandırılabilir. Derin nötropenisi ve mukoziti

olan olgularda, en az iki hafta olmak üzere, nötropeni sonlanana kadar tedavi sürdürülmelidir. Pnömoni, kan dolaşım enfeksiyonu gibi belgelenmiş enfeksiyonu olan hastalarda 10-14 gün tedavi gerekir ve bu süre hasta nötropeniden çıkıncaya kadar uzatılabilir. Nötropenik ateşli hastalarda fokal odağın ve ateşin düzelmesi birincil yanıt olarak değerlendirilir. Yüksek riskli hastalarda 4-5 ateşsiz gün, düşük riskli hastalarda ise 2-3 ateşsiz gün olması ateş yanıtını gösterir. Hastalar vital bulgular, performans durumu, oral veya GIS mukozit varlığında yeterli oral alımı olup olmaması ve kusma/ishal durumunda sıvı-elektrolit tedavileriyle günlük olarak izlenmelidir (7,27,36).

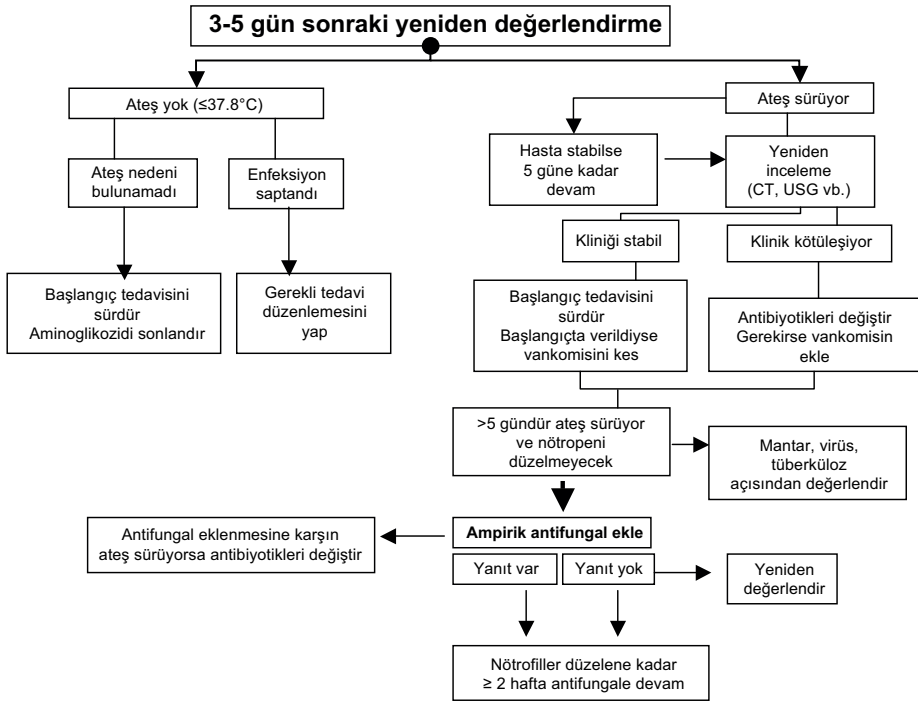
Nötropenik ateş ampirik tedavinin beşinci gününde hâlâ devam ediyorsa ve bu süre içinde neden bulunamadıysa mantar enfeksiyonu, fırsatçı enfeksiyonlar (tüberküloz, virüs), dirençli bakteri enfeksiyonları ya da enfeksiyon dışı nedenler (ilaç ateşi, altta yatan hastalık, flebit, kan nakli, vb.) düşünülmelidir. Ateşin nedeni bilinmiyorsa, bu süre sonunda ampirik tedaviye antifungal ilaçlar eklenmelidir. Başlangıçta bir glikopeptid kullanıldıysa sonlandırılmalıdır. Nötropenin düzelmesine karşın ateş yüksekliği sürüyorsa hasta, kronik yaygın kandidoz ve viral hastalıklar yönünden araştırılmalıdır. Antibiyotikler nötrofil sayısının normale gelmesinden sonraki beşinci günde sonlandırılabilir. Antiviral ilaçların ampirik tedavide yeri yoktur.

Antifungal tedavi, süresi konusunda kesin bir bilgi yoktur ama hastanın ateşi düştüğünde ve nötrofil sayısı 500 mm^3 üzerine çıktığında kesilebilir. Hasta ateşsizse, ancak nötropeni sürüyorsa iki haftalık tedavi yeterlidir. Ateş ve nötropenin sürdüğü hastalarda ateş ve nötropeni düzelene kadar antifungal tedaviye devam edilmelidir. Başlangıçtaki ampirik antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan olgulara yaklaşım, **Şekil 2'**de sunulmuştur.

Koloni stimülan faktör (CSF) kullanımı, nötropenik ateşli hastalarda değerlendirildiği 40 randomize kontrollü çalışmanın metaanaliz sonucuna göre, toplam mortaliteyi değiştirmemekte ve enfeksiyonla ilişkili mortalite üzerinde net bir etki yaratmamaktadır. Ancak CSF verilmesinin, nötropeni süresini kısaltması, ateşi düşürmesi ve antibiyotik kullanım süresini sınırlaması nedeniyle hastanede yatış zamanını azaltması bakımından anlamlı olduğu vurgulanmıştır (36). Solid tümörü olan nötropenik ateşli hastalarda tek başına antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ve sepsis gibi ciddi enfeksiyon varlığında kullanılabilir (37).

Profilaksi tedavi önerileri: Düşük riskli solid kanserli hastalara antibakteriyel, antiviral ya da antifungallerin rutin profilaktik amaçlı kullanımı önerilmemektedir. Ancak IDSA 2010 kılavuzunda, yüksek riskli ve $\text{MNS} \leq 100 \text{ hücre/mm}^3$ olan derin ve uzamış (7 günden uzun) nötropeni durumunda florokinolon önerilmektedir (7).

Korunma önerileri: Nötropenik hastalarda enfeksiyon gelişmesini engellemek için kişisel koruyucu önlemlere dikkat edilmesi çok önemlidir. Bu önlemlerin başında el yıkama gelir. Hastayla birlikte yakınlarına ve hastane personeline uygun el yıkama



Şekil 2: Nötropenik ateş süresince hastanın yeniden değerlendirilmesi (kaynak 19'dan yararlanılmıştır)

yöntemleri öğretilmelidir. Düşük riskli kanser hastalarında solunum yolu viral enfeksiyonlarından korunmada el hijyeni ve öksürük etiketlenmesi en önemli yöntemdir. İnfluenzadan korunmak içinse yıllık inaktif influenza aşısı önerilmelidir (7). Hastalar, cilt enfeksiyonu geçirenlerle temastan kaçınmalı, çiğ besinlerden ve temizliği şüpheli içeceklerden uzak durmalıdır. Ağız hijyenine dikkat edilmeli, gerekli durumlarda antimikrobiyal ve antifungal ajanlarla ağız çalkalanmalıdır. Kan alma işlemleri dikkatli yapılmalı, nazogastrik tüp ve idrar kateterizasyonundan kaçınılmalıdır. Ağız, dışkı, idrar, cilt ve burun kültürleriyle sürveyans yapılması maliyet-etkin değildir.

Sonuç olarak nötropenik ateş tedavi yönetiminde lokal antibiyotik direnci, protokoller veya algoritmalar, mikrobiyolojik sonuçların hızlı alınması, antibiyotik tedavisine kısa sürede ve uygun dozlarla başlanması çok önemlidir. Son yıllarda tedavi ve izlem için önerilen diğer bir yöntem ise hematolog, göğüs hastalıkları uzmanı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, mikrobiyoloji uzmanı, onkolog, klinik farmakolog, enfeksiyon kontrol komitesi gibi bölümlerin multidisipliner yaklaşım ve işbirliği içinde bu hastaların izlenmesi ve tedavilerinin yürütülmesi önerilmektedir (1).

KAYNAKLAR

1. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and Empirical therapy of Infection in Cancer Patients. In: Benett JE, Dolin R, Blaser MJ editors. *Principles Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Mandell, Douglas and Benett's; 2015.p.3395-413.
2. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986;80:13-20.
3. Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile neutropenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:457-82.
4. Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, et al. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 1998;16:2392-400.
5. Rolston KV. Prediction of neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:113-5.
6. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risk of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):32-7.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011 15;52(4):56-93.
8. Bow EJ. Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2009;46(3):259.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
10. Febril nötropeni çalışma grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora* 2004;9:5-28.
11. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
12. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
13. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(2):200-10.
14. Bodro M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients. *Support Care Cancer* 2014;22(3):603-10.
15. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect* 2014 Nov; 69(5):417-23.
16. Marin M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(3):143-9.
17. Marchetti O, Calandra T. Infections in the neutropenic cancer patient. In: Cohen J, Powderly WG editors. *Infectious Diseases*, vol 2. 2nd ed. New York: Mosby; 2004.p.1077-92.
18. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.

19. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of Unknown Origin in Febrile Leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1055-90.
20. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106(10):2258-66.
21. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1718-25.
22. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, et al. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 2000;111:1093-102.
23. Yetkin F, Şenol E, Yalçın S, Haznedar R. Febril nötropenik hastalarda bakteriyel enfeksiyonların tanılma ve prognostik bir göstergesi olarak prokalsitoninin değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2011; 24(1): 24-30.
24. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:545-61.
25. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):44-8.
26. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:176-89.
27. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013 Dec;98(12):1826-35.
28. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005;40 (Suppl 4):253.
29. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005;40(Suppl 4):246-52.
30. Bal AM, Gould IM. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Int J Antimicrobial Agents* 2007;29:501-9.
31. Kern WV. Risk assesment and treatment of low risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006;42:533-40.
32. Paul M, Borok S, Fraser A, et al. Empirical antibiotics against gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:436-44.
33. Martino R, Viscoli C. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *British J Haematol* 2005;132:138-54.
34. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402.
35. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2010;21 (Suppl 5):252-6.
36. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Oct 30;10:CD003039.
37. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours *Eur J Cancer* 2006;42: 2433-53.