



Febril nötropeni: Dün, Bugün, Yarın

Prof Dr Gülten AKTUĞLU

İstanbul Üniveristesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İçHastalıkları AD, Hematoloji Bilim Dalı (E)



Tarihçe

- “Febril nütropeni” kavramı 42 yıl önce hematolojik maliniteli hastalarda nütropeni ile enfeksiyon arasındaki ilişkiyi gösteren Bodey ve arkadaşları’nın çalışmaları ile başladı
- Kemoterapi uygulanan akut lösemik hastalarda infeksiyöz komplikasyonlarda mortalite: %100 (nütrofil $<500 \text{ mm}^3$)

Dünden bugüne kilometre taşları:

Risk faktörleri, değişen etkenler, hasta yönetimi

- Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. **Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients.** Arch Intern Med. **1975**;135:715-9.
- Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. **Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia.** Ann Intern Med. **1984**;100:345-51.
- Rolston KVI, Raad I, Whimbey E, Bodey GP. **The changing spectrum of bacterial infections in febrile neutropenic patients.** En: Klasterky JA, editor. Febrile neutropenia. Berlin: Springer-Verlag; **1997**. p. 53-6.
- Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. **Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century.** Cancer. **2005**;103:1103-13.
- Bow EJ. **Management of the febrile neutropenic cancer patient: lessons from 40 years of study.** Clin Microbiol Infect. **2005**;11 Supl 5:24-9.

Febril nütropenide etken spektrumunda değişiklikler

- Son 20 yıl içinde önemli değişiklikler oldu
- İlk dönemde bakteremi %20
- *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.* (%60-70)
- *Staphylococcus aureus*
- Mutad etkenlerin sıklığı azalmış
- Mutad etkenlerde antimikrobik maddelere karşı çoklu ilaç direnci önem kazanmış

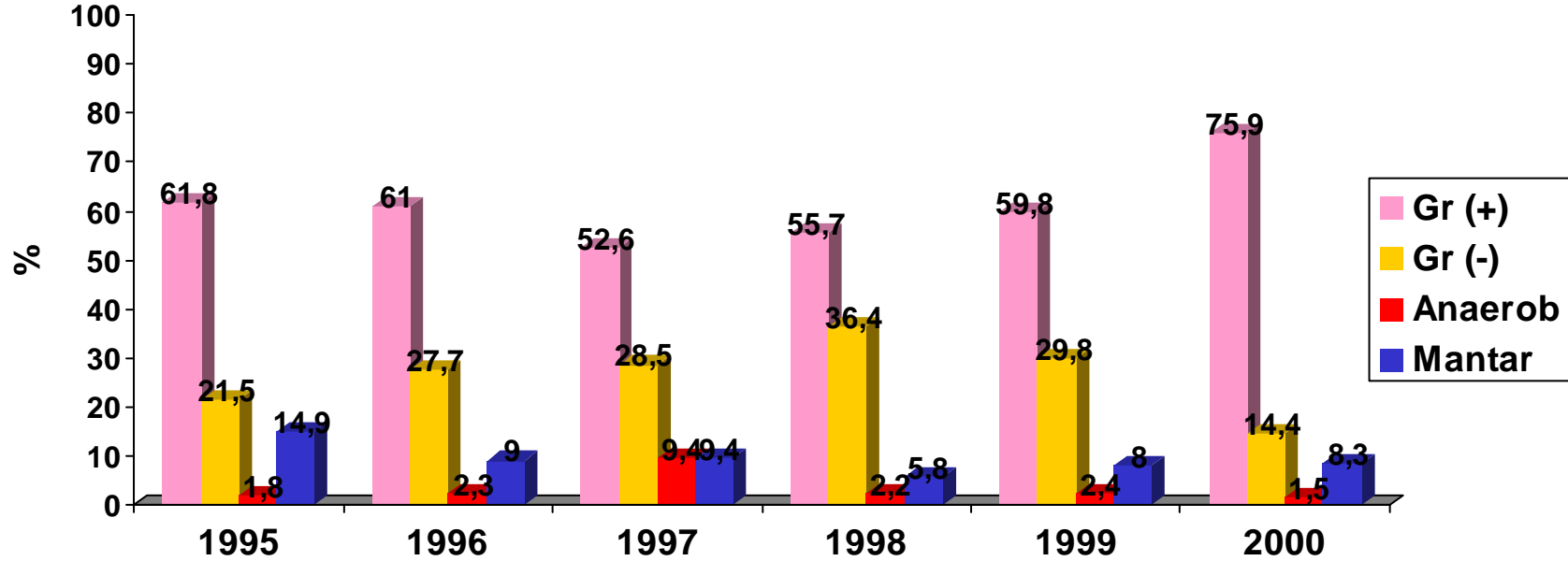
Febril nütropenide etken spektrumunda değişiklikler(2)

- Son dekatta etken profili değişmiş
 - EORTC ve değişik merkezler
- Gram negatif çomak oranı azalmış
- Gram pozitiflerin sıklığı artmış (%50-70)
 - *Enterococcus spp*; Viridans streptokoklar; Diğer gram pozitif bakteriler
 - ABD'de 49 Hastane verisi:Gram(+):%62(1995)-%76(2000).*
- Mantarların oranında, saptanan cins/tür sayısında artışlar olmuş

*Wisplinghoff H et al. CID 2003; 36:1103–10

Etkenlerin yıllara göre değişimi

ABD'de 49 Hastane verisi



Tüm epizodların %62'si Gr(+), %27 Gr(-), %3 anaerob, mantar %10

*Wisplinghoff H et al. CID 2003; 36:1103–10



FN'li hastalarda infeksiyon etkenleri: Gram-pozitif bakteriler

Koagulaz pozitif stafilokoklar (*Staphylococcus aureus*)

Koagulaz negatif stafilokoklar (*Staphylococcus epidermidis* vd)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Viridans streptokoklar (*S.mitis*, *S.milleri*)

Enterococcus faecalis/faecium

***Corynebacterium spp*(*C.jejikeium*, *C.urealyticum*)**

Rhodococcus equi

Bacillus spp.

***Clostridium spp* (*C.septicum*, *C.tertium*)**

Listeria monocytogenes

Rothia mucilaginosa

Lactobacillus rhamnosus

Leuconostoc spp.



Gram pozitif bakteriyemilerin artışı

- Sitozin arabinozid kullanılmasına bağlı oral mukozit, derin ve uzun süreli nötropeni
- Uzun süre kalıcı damar içi kateterler
 - KNS bakteriyemilerinde artış
- Florokinolon ve kotrimoksazol profilaksisi
 - Kinolon profilaksisi gram negatif çomak bakteriyemilerini azaltıyor, gram pozitif bakteriyemileri önleyemiyor(meta-analiz)
- Antiasit ve histamin2 blokerlerin kullanılması

Alışıl gelmiş ve “yeni” etkenlerde direnç sorunu

- FEN etkenlerinde etken spektrumu değişmiş, antibiyotiklere direnç durumunda önemli değişiklikler olmuş
- Vankomisine dirençli enterokoklar
- Viridans streptokokaklarda penisiline karşı dirençte artış
- Gram negatif fermentatif ve nonfermentatif çomaklarda değişik mekanizmalara bağlı çoklu direnç
- Fungal etkenlerde de direnç sorunu var

Vankomisine dirençli enterokoklar

- Nötropenik hastalar, VRE kolonizasyon ve infeksiyonları açısından risklidir; VRE salgınları olabilir
- Nötropenik hastalarda VRE bakteremi/sepsislerinde mortalite yüksek(%76).
- Enterokoklarda direnç
 - Aminoglikozidlere yüksek düzey direnç,
 - Beta-laktamaz yapımı
 - PBP' lerin değişmesi yoluyla yüksek düzey penisilin direnci
 - Glikopeptidlere karşı direnç
- VRE'nin değişik direnç fenotipleri var (Van A-E)
- Van A hem vankomisin, hem de teikoplanine direnç sağlar

Türkiye'de enterokoklarda vankomisine direnç durumu

- **Antalya**
 - **Vural T ve ark ANKEM 13:1-4, 1999**
 - **Colak D et al. J Antimicrob Chemother. 2002;50:397-401**
- **Marmara Tıp, İstanbul Tıp(YBU): 1999**
- **Ankara(Başustaoglu A et al. Emerg Infect Dis 2001;7:160-161)**
- **2000:İstanbul CTF**
 - **1995-99 arası çalışmalarda CTF'de yok**
 - **2004-Bakırköy doğum evi**
- **Bursa (hematoloji birimi)**
- **İzmir**
 - **Z. Gülay et al. 38th ICAAC San Diego, 1998)**
 - **Yuce A, et al. Scand J Infect Dis. 2001;33:803-5.**



Viridans streptokoklar

- Son zamanlarda VS sıklığı ve direnç durumunda artış var
- Direnç oranları ülkeler, bölgeler ve hastaneler arasında farklı
- VS bakteriyemisi olan febril nütropenik hastalar genellikle kinolon veya kotrimoksazol profilaksisi alanlardır
- VS bakteriyemilerinin çoğunda ARDS dahil ciddi sepsis bulguları gelişir

Viridans streptokoklar

- Direnç nozokomiyal kökenler ve immun düşkün hasta örneklerinde daha fazla
- VS'larda penisiline direnç (orta ve yüksek seviye) %13-54
- ABD'de, siprofloksasin profilaksisi yapılanlarda VS'larda penisiline %38, seftazidime %54 ve siprofloksasin ve ofloksasine %95 karşı direnç saptanmış
- CTF Enfeksiyon Kliniği laboratuvarında üretilen viridans streptokoklarda penisiline karşı yüksek düzey direnç %0, orta düzeyli direnç %50
 - Mete B, Murtezaoğlu A, Öztürk R, Tabak F, Mert A, Hondur N, Aktuğlu Y. Hemokültürlerde üretilen viridans streptokokların penisiline direnç durumu. X. Türk Klinik ve Mikrobiyoloji Kongresi 15-19 Ekim 2001, Adana, Program Kitabı, P10/55

Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni olan Gram negatif bakteriler

Escherichia coli

Klebsiella spp

Pseudomonas aeruginosaa

Enterobacter spp

Proteus spp

Salmonella spp

Haemophilus influenzae

Acinetobacter spp

Stenotrophomonas maltophilia

Citrobacter spp

Flavobacterium spp

Chromobacterium spp

Pseudomonas spp (P. aeruginosa dışında)

Legionella spp

Neisseria spp

Moraxella spp

Eikenella spp

Kingella spp

Shigella spp

Erwinia spp

Serratia marcescens

Hafnia spp

Flavimonas oryzihabitan

Achromobacter xylosoxidans

Edwardsiella spp

Providencia spp

Morganella spp

Yersinia enterocolitica

Capnocytophaga spp

Vibrio parahaemolyticus

Chryseobacterium meningosepticum

Burkholderia cepacia

Methylobacterium spp

Alışıl gelmiş gram negatif febril nötropeni etkenlerinde direnç artışı

- *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp* halen mutad etkenler arasındadır
- Daha önceki dekatlara göre direnç oranları artıyor
- *Klebsiella pneumoniae* ve *E.coli*'de genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yapımı
- Febril nötropenik hastalardan üretilen *K.pneumoniae* kökenlerinde GSBL %20 -50; *E.coli* kökenlerinde GSBL %10-15
- GSBL üreten bakteriler sıklıkla çoklu ilaç direncine de sahip
- Karbapenemlere karşı da son yıllarda direnç gelişimi söz konusu

Alışlagelmiş gram negatif febril nütropeni etkenlerinde direnç artışı(2)

- Hastalarda santral venöz kateter kullanılması ve daha önce seftazidim, aztreonam vb kullanmış olmak GSBL gelişimi ile ilişkili risk faktörleri arasındadır
- GSBL(+) *E. coli* ve *Klebsiella* suşları penisilin, sefalosporin ya da aztreonam terapisine in vitro duyarlı gözükseler bile klinik olarak dirençli olabilir
- Seftazidime dirençli *K.pneumoniae* sepsislerinde mortalite anlamlı olarak yüksektir (%50/%13).
- Febril nütropenik hastaların bakteremi kökenlerinde E.coli'de florokinolon direnci %0-35
- Direnç artışında kinolon profilaksisi yapılması ve toplumda kinolonların sık kullanılmasının katkısı var



Ülkemizde direnç durumu

■ CTF FEN Grubu

- E.coli, MRSA, P.aeruginosa
- %57 gram negatif, %39 gram pozitif bakteri, %4 *Candida*
- Gram negatif bakterilerin duyarlılık oranları
 - Karbapenemlere %100, sefepim , seftriakson, sefotaksim , seftazidime %90; piperasilin/tazobaktama %80, siprofloksasine %70, gentamisin ve tobramisine %80, netilmisine %90, amikasine %100
- Stafilokok suşlarında metisilin direnci %55
 - Öztürk R ve ark 2001



Ülkemizde direnç durumu

- **E.coli, Klebsiella, P.aeruginosa**
- **%71.7 gram negatif, %28.3 gram pozitif bakteri**
- **Gram negatif bakterilerin duyarlılık oranları**
 - **Karbapenemler %95-97, amikasin %87, sefepim %84, siprofloksasin %79, seftazidim % 71, seftriakson %68**
- **Gram pozitif bakterilerin duyarlılık oranları, oksasilin %60, siprofloksasin %53**
 - **Gençer ve ark. 2001**



Ülkemizde direnç durumu

- **E.coli, Candia, KNS**
- **%48.7 gram negatif, %29.4 gram pozitif bakteri, %19.2 *Candida***
- **E.coli'de direnç:IMP %2.5, Sefepim %20.6, piperasilin tazobaktam %10, siprofloksasin %46.8**
- **Pseudomonas:IMP %31.8**
 - **Şenol E ve ark 2003**



Diğer bakteriyel etkenler

- Değişik mikobakteri infeksiyonları
 - Tüberkülozun değişik klinik şekilleri
 - *M.tuberculosis*'de artan direnç, özellikle çoklu ilaç direnci hatırdada tutulmalı
 - *M.fortuitum*, *M.chelonae*, *M.avium-intracellulare* ile de infeksiyonlar gelişebilir
 - *M.fortuitum* ve *M.chelonae* kateter çıkış yeri ve tunel ile akciğer infeksiyonlarına neden olabilir.
- Brusellozun endemik olduğu ülkelerde, ampirik tedaviye cevap alınamayan durumlarda bruselloz ayırıcı tanıda düşünölmelidir.



Mantarlar

- Son yıllarda nütropenik hasta infeksiyonlarında *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Trichosporon spp*, *Fusarium spp*, *Geotrichum candidum*, *Pseudoallescheria boydii*, *Penicillium marnefei* gibi etkenler de üretilmektedir.
- *C.glabrata*, *Candida* infeksiyonlarının %10-15'inden sorumludur. Flukonazole dirençlidir(%40) ve flukonazol profilaksisi esnasında araya giren fungemiler yapmaktadır.
- *C.krusei*, flukonazole %95 oranında direnç gösterir.
- *Fusarium spp*, en ciddi infeksiyon yapan mantarlardan biridir
 - Vezikülleşebilen ağrılı nekrotik deri nodülleri ve yaygın infeksiyon yapabilir.
 - İmidazollere ve triazollere dirençlidir; vorikonazol ve amfoterisin B'ye cevap verir.



Sonuçlar

- Febril nütropenide etken spektrumunda önemli değişiklikler vardır
- Değişik yeni etkenler üretilebilmektedir
 - Direnç durumlarını tahmin etmek kolay değil
- Mutad etkenlerde direnç artmaktadır
- Etken çeşitliliği ve direnç durumu uygun tedavi ve kontrol için izlenmeli



Tedavi yönetimi

- Değişen etkenler
- Artan direnç
- Yeni farmakokinetik ve farmakodinamik bilgiler
- Çoklu tedavi/monoterapi
- Risk sınıflaması
- Rehberler:
 - IDSA 1997/2002, Alman, Japon, Türk, Avrupa

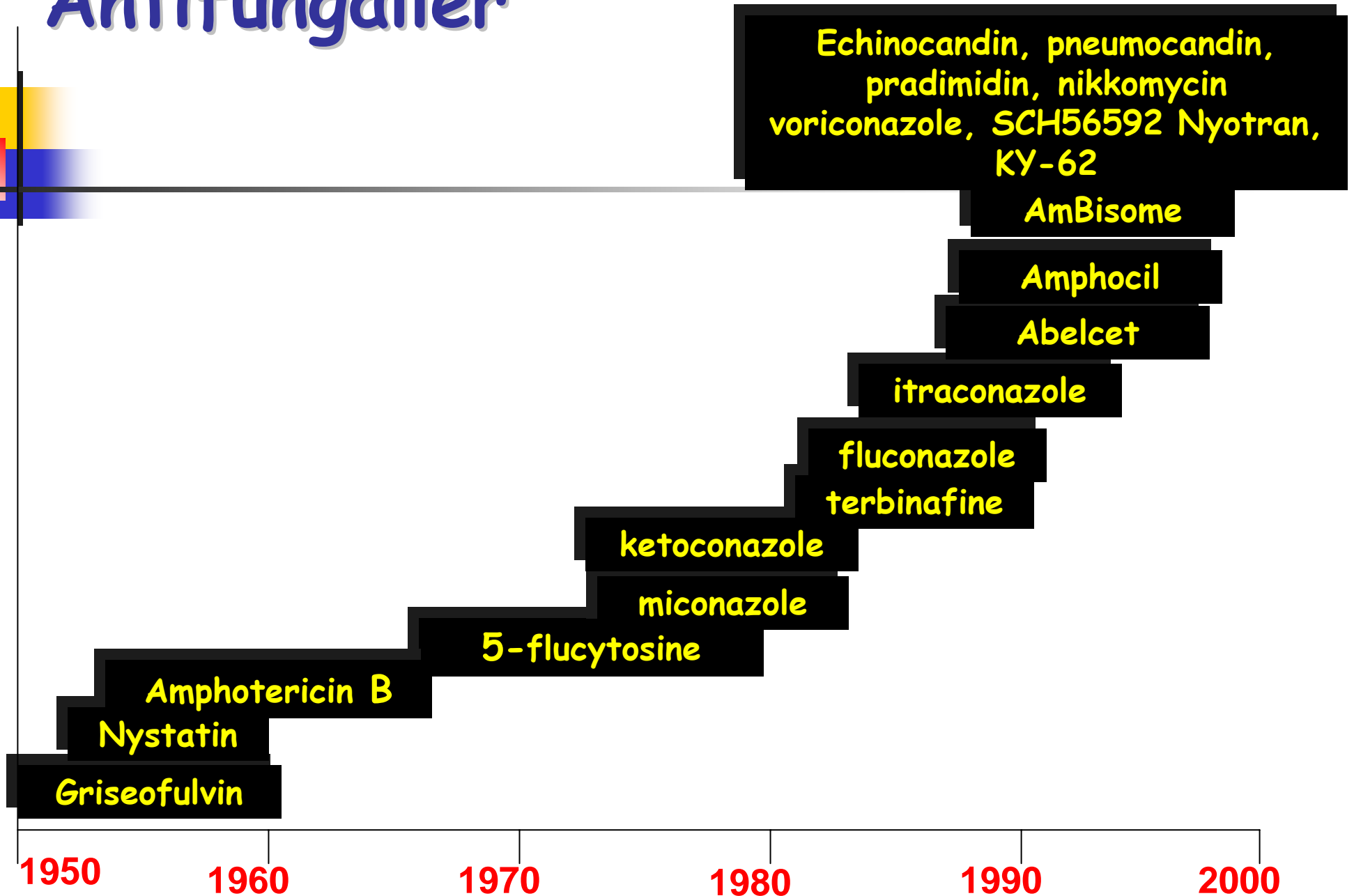


Yeni antimikrobikler

- Antibakteriyel
- Antifungal
- Antiviral

- Daha geniş spektrum
- Daha az toksik etki
- Maliyet ↑↑ ↑↑

Antifungaller





MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

Febril Nötropenik hastalar

- MASCC skoru ≥ 21 : Düşük riskli
- MASCC skoru < 21 : Yüksek riskli

Düşük riskli hastalar

- Oral antibiyotiklerin kullanımı uygundur (A-I)
 - Düşük riskli hastalar
 - ① Bakteriyel infeksiyon odağı yok
 - ② Ateşden başka sistemik infeksiyonu gösteren bulgu yok
- Hastane dışında takip edilecekse →
- Tıbbi izleme ve bakım için acil erişim imkanı olmalıdır

Düşük risk faktörleri

1. Nötrofil sayısı $\geq 100/\text{mm}^3$
2. Monosit sayısı $\geq 100/\text{mm}^3$
3. Normal Akciğer grafisi
4. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının normal olması
5. Nötropeni süresi < 7 gün
6. Beklenen nötropeniden çıkış süresi < 10 gün
7. İntravenoz kateter giriş yeri infeksiyon bulgusu olmayışı
8. Kİ düzelmesinin erken bulgusu
9. Remisyonda malinite
10. Zirve ateş değeri < 39.0 °C
11. Nörolojik ve mental değişiklik yok
12. Hasta görünümü yok
13. Karın ağrısı yok
14. Komorbidite komplikasyonları yok

Düşük riskli hastalar (Skorlama sistemi)

Özellikler	Skor
1. Semptomlar hafif veya yok	5
2. Hipotansiyon yok	5
3. Kronik obstruktif akciğer hastalığı yok	4
4. Solid tümör veya mantar infeksiyonu yok	4
5. Dehidratasyon yok	3
6. Ayaktan gelmek	3
7. Yaş < 60	2

Risk skoru ≥ 21  düşük riskli grup



Nötropenik hastada antibakteriyel ajanlar

- Bütün nötropenik hastalara uygulanabilecek özgül bir şema ve belirli antibiyotik(ler) yok
- Rehberler (IDSA, Japon, Alman, Türk FEN Grubu, Avrupa) hasta risk faktörleri, infeksiyon tipi, antibiyotik duyarlılık paternleri, nötropeni süresi vb dikkate alarak hazırlanmıştır

Hughes WT et al CID 2002;34:730-51

Link H. Ann Hematol. 2003 t;82 Suppl 2:S105-17

Masaoka T. Clin Infect Dis 2004; 39(suppl 2)S49-52

Nötropenik ateş

Düşük risk

Yüksek risk

Oral

İV

GP gereksiz

GP gerekli

Siprofloksasin/
levofloksasin
+
Amoksisilin
klavulanat

Monoterapi
Sefepim
Seftazidim
Piperasillin
/Tazobaktam*
Karbapenem

İkili antibiyotik
Aminoglikozit
+
Antipsödomonal
penisilin(APP)
Sefepim
Seftazidim
veya
Karbapenem

GP
+
Sefepim
Seftazidim
APP
Karbapenem
+
Aminoglikozit



Oral antibiyotikler

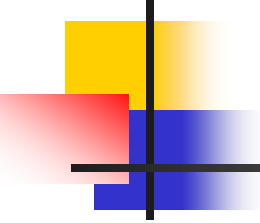
- Endikasyon: Düşük riskli hastalar (A-II)
- Etki: İV tedaviye eşit
- Siprofloksasin/Levofloksasin + Amoksisilin-klavulanat
- Olumlu yanlar
 1. Düşük fiyat
 2. Hastane dışında takip
 3. Kateter kullanımından kurtulma
 4. Düşük hastane veya kateter infeksiyon oranı



Monoterapi

- Tek ve ikili kombinasyon tedavisi arasında fark yok (A-I)
- Başarılı antibiyotikler: *
 - Seftazidim, Sefepim,
 - Karbapenemler
 - Piperasilin-tazobaktam
- Kinolonlar : yeterli kanıt yok, tercih edilmez
- Aminoglikozit tek başına kullanımı: yeterince uygun değil

*Del Favero A. Clin Infect Dis 2001;33:1295
Bohme A et al. Eur J Med Res 1998;3:324



Monoterapi, kombinasyon karşılaştırması (BL, BL+AG) Meta analiz

- Tüm nedenlere bağlı ölüm açısından fark yok (RR 0.85, 95% CI 0.72-1.02)
- Monoterapi heterojen olarak daha başarılı
 - **Her iki kolda farklı β -laktamların kıyaslandığı çalışmalarda**
 - **Kanıtlanmış infeksiyonu veya hematolojik kanseri olanlarda**
 - **Aynı β -laktamın kıyaslandığı çalışmalarda fark yok**

Monoterapi/İkili antibiyoterapi tercih durumları

- İkili antibiyoterapi
 - Ciddi, organ tutulumu bulguları
 - Polimikrobik olasılığı yüksek durumlar: pnömoni, perirektal infeksiyon, enterokolit
- Monoterapi
 - Hafif seyirli ve açıklanamayan ateş olguları



Metanaliz sonuçları

- Monoterapi etkinlik ve yan etki açısından üstün
- Aminoglikozitlerin avantajları ???
 - Sinerjistik etki
 - Direnç gelişimini önleme
- Metaanalizler kombinasyon tedavisini desteklemiyor
- Tedavi kararı risk durumu, bölgesel epidemiyoloji, direnç durumu, uzun süreli tedavide direnç gelişimi dikkate alınarak düzenlenmeli

Glikopeptit kullanımı endikasyonlarla kısıtlanmalı

1. Aşırı GP kullanılması VRE için risk faktörü
2. Gram pozitif bakteri infeksiyonları sıklıkla "gürültülü" değil
3. Sefepim, piperasilin tazobaktam, karbapenemlerin Gram pozitif etkinliği iyi
Seftazidimin Gram pozitif etkinliği yetersiz



Glikopeptit endikasyonları

1. Klinik olarak kuşkuyla ciddi kateter ilişkili infeksiyon(bakteremi, sellulit)
2. Sefalosporin dirençli pnömokok veya MRSA ile bilinen kolonizasyon
3. Kan kültüründe G(+) bakteri üremesi
4. Hipotansiyon veya diğer kardiyovasküler bozukluk bulgusu

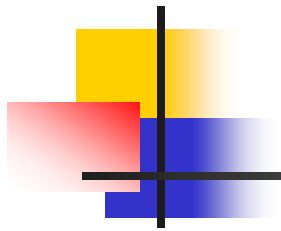
Japonya'da ancak dökümanite metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarına GP uygulanmaktadır



Korunma

■ Koruyucu ortam; izolasyon

- Ribas-Mundó M, Grañena A, Rozman C. Evaluation of a protective environment in the management of granulocytopenic patients: a comparative study. *Cancer*. 1981;48:419-24.
- Krüger WH, Hornung RJ, Hertenstein R, et al. Practices of infectious diseases prevention and management during haematopoietic stem cell transplantation: a survey from the European group for blood and marrow transplantation. *J Hematother Stem Cell Res*. 2001;10:895-903.
- Hayes-Lattin B, Leis JF, Maziarz RT. Isolation in the allogeneic transplant environment: how protective is it? *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36:373-81.

- 
-
- Korunmada lke olarak bugn m yaşıyoruz???????



Aspergillus kontrolü

- Yeniden yapılanma, tadilat, tamirat yada filtre bakım çalışmalarından sonra olgu saptanırsa havada *Aspergillus* spor sayımı takip edilmeli
- Sularda *Aspergillus* yüksekse depolar temizlenir
 - Su filtrasyon sistemleri kullanılır.
- Küf kaynağı olabilecek bitki ve çiçekler riskli hasta odasında bulundurulmaz

Cerrahpaşa'da deprem onarımı(?)



Genel İlkeler



- Olası risk faktörlerinin saptanması ve düzeltilmesi
- Hasta bakımında görev alan tıbbi personelin eğitilmesi
- Hastada enfeksiyona direncinin artırılması
- Ekzojen patojenlere maruziyetin azaltılması
- Endojen floranın azaltılması
- Antimikrobiyal profilaksi ??

Korunma:

Antimikrobik Profilaksi

- TMP-SMZ: Nötropeniye bakmadan PCP için yüksek riskli hastalar (A-I)
- Rutin profilaksidede TMP-SMZ ve kinolon profilaksisi önerisi için uzlaşa yok
- Derin ve uzun süreli nöropenide kritik bir zaman için profilaksi düşünülebilir
- Rutin flukonazol veya itrakonazol profilaksisi önerilmez (D-II)
- C.albicans ve Aspergillozis sıklığı fazla ise antifungal profilaksi verilebilir
- KİT(allojenik) hastalarında flukonazol, asiklovir ve gansiklovir profilaksisi



Korunma

- Antimikrobik profilaksi
 - Kinolon profilaksisi: mortalite azalıyor
 - Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med.* 2005;142:979-95.
 - Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005;353:977-87
 - Kolonizasyon?
 - Direnç gelişmesi?
 - Hastanelerde direnç çok fazla
 - Toplum kökenli direnç artıyor



Antimikrobiyal Profilaksi

- Trimetoprim-sulfametoksazol profilaksisi P. Carini pnömonisi riski olan her hastaya nötropenik olup olmamalarına bakılmaksızın verilmelidir:
 - Allojeneik kök hücre alıcılarında
 - Akut lösemi hastalarında
 - Fludarabin kullanan hastalarda
 - Uzun süreli kortikosteroid kullanan kanser hastalarında (≥ 20 mg prednizon/gün)
 - Otolog kök hücre alıcılarında



Antimikrobiyal Profilaksi

- Ateşı olmayan nütropenik hastalara rutin trimetoprim-sulfametoksazol veya kinolon uygulanması gerektiği konusunda görüş birliği oluşmamıştır.
- Antibakteriyel profilaksi (fluorokinolonlar) sadece yedi günden fazla ağır nütropeni (nötrofil $<100/mm^3$) beklenen hastalarda kullanılmalıdır ve nütrofiler $>100/mm^3$ olduğunda antibiyotik kesilmelidir.

Antimikrobiyal Profilaksi

- Antifungal profilaksi (flukonazol 400 mg/gün, itrakonazol 400 mg/gün, vorikonazol veya düşük doz amfotericin B aşağıdaki endikasyonlarda önerilmektedir:
 - Allojeneik kök hücre alıcıları transplantasyon sonrası ilk 75 gün
 - Akut lösemi hastalarında indüksiyon tedavisi süresince
 - Graft versus host hastalığı nedeniyle sistemik steroid kullanmak zorunda olan hastalarda
- Antifungal profilaksi otolog nakillerde ve solid tümörler için kemoterapi kullanan hastalarda rutin olarak kullanılmamaktadır.



Antimikrobiyal Profilaksi

- Herpes profilaksisi (asiklovir veya valasiklovir) seropozitif hastalarda aşağıdaki endikasyonların varlığında kullanılmalıdır:
 - daha önce tedavi esnasında reaktivasyon göstermiş hastalarda sitotoksik tedavi ilişkili nütropeni dönemlerinde
 - T hücre baskılanması/depleasyonu yaratan ilaçların kullanılması durumunda (fludarabin, monoklonal tedaviler gibi)
 - Allojeneik kök hücre nakli sonrası ilk 30 gün
 - Akut lösemi indüksiyon ve reindüksiyon tedavilerinde nütropenik dönemlerde



Koloni Stimulan Faktörler

- G-CSF ve GM-CSF etkileri
 1. Nötropeni süresini kısaltma
 2. Febril morbiditeyi sürekli azaltmaz (ateş süresi; antimikrobiklerin kullanımı, fiyat)
 3. Mortaliteyi azaltmaz
- Koloni stimulan faktör (G-CSF) profilaksisi kanser nedeni ile kemoterapi gören hastalarda febril nötropeni gelişme riski \geq %20 ise kullanılabilir.
- 2001 ASCO rehberi: Komplike olmamış ateş ve nötropenide CSF'lerin rutin kullanımı önerilmez



CSF'lerin olası kullanım alanları

1. Pnömoniler
2. Hipotansiyon epizotları
3. Ciddi sellülit veya sinüzit
4. Sistemik mantar inf
5. Sepsis: çoklu organ yetmezliği
6. Antibiyotiklere yanıtızsız ciddi nötropeni



Laboratuvar

- Klinik mikrobiyoloji
- Biokimya
- Radyoloji
 - YÇBT/HRCT



Klinik mikrobiyoloji

- Otomatize hemokültür
 - 1-5 günde sonuç
- Antijen vb mikrop ürünlerinin tayini
 - Galaktomannan
 - Beta-glukan
 - P.jiroveci(DFA)
- Moleküler metotlar
 - CMV vd etkenler
 - Pan-fungal PZR



Ekip alışması

- IDSA
- EORTC
- Türk FEN
- Hematolog/onkolog+enfeksiyon hastalıkları
+klinik mikrobiyoloji+radyoloji+...diğer
iřbirlięi
- Ulusal ve uluslar arası çok merkezli
Çalışmalarda artma

FEN Sempozyum ve Eğitim Kursları

1995-2008

4 Eğitim Kursu

8.Sempozyum

250-400 kişilik katılım

Çok disiplinli

**(Enfeksiyon hastalıkları,
hematoloji, onkoloji vd)**

tıklayınız' and 'Febril nötropenik hastalarda Tanı ve Tedavi kılavuzuna ulaşmak için [tıklayınız](#)'."/>

Febril Nötropeni

yeni haber | ana sayfa | kişisel bilgiler | sizi dinliyoruz | arşiv | g

[Duyurular/Haberler](#)
[FEN Çalışma Grubu](#)
[FEN sempozyum/kurs](#)
[Kılavuzlar](#)
[Haberler](#)
[Sürekli Tıp Eğitimi](#)
[Linkler](#)
[Yeni İlaçlar](#)

[Yenilenmiş Avrupa Febril Nötropeni Kılavuzu: ECIL-2, 2008](#)



[Pediyatrik Fen Kılavuzuna ulaşmak için tıklayınız](#)

[Febril nötropenik hastalarda Tanı ve Tedavi kılavuzuna ulaşmak için tıklayınız](#)



Dün

- Tanıda sorunlar
 - Radyolojik, mikrobiyolojik tanı sorunları
- Antimikrobik seçenekler daha az



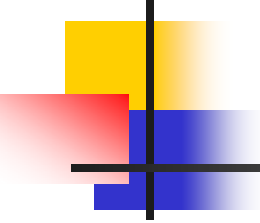
Bugün

- Antimikrobik seçenekler artmış
- Yeni etkenler
- Direnç
- Klinik mikrobiyoloji ve radyoloji tanı imkanları artmış



Gelecek

- Daha etkin ve güvenli malinite tedavisi
 - Yeni seçenekler
- Hasta korunma imkanlarının artması:
 - Çevre koruma, antimikrobik akılcı kullanımı vd
- Daha etkin antimikrobikler?
 - Direnç sorunu?
- Erken tanı araçları
 - Moleküler metotlar:DNA "chip" teknolojisi vd
- Maliyet-etkinlik?

- 
-
- Dün: EKİP ÇALIŞMASI (+/-)
 - Bugün : EKİP ÇALIŞMASI (+)
 - Yarın: DAHA GENİŞ KAPSAMLI BİR EKİP ÇALIŞMASI (+++)