

TANIMLAR 1:

- ❖ **FEN:** Ateş (Tek ölçümde $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ veya 1 saat süreyle $\geq 38^{\circ}\text{C}$) + Nötropeni ($\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$ veya $\text{ANC} < 1000/\text{mm}^3$ ve 48 saatte $\leq 500/\text{mm}^3$)
- ❖ **Süper enfeksiyon:** 48 saat ateşsiz dönem sonrası aynı odakta ikinci etken tespit edilmesi
- ❖ **Araya giren enfeksiyon:** 48 saat ateşsiz dönem sonrası aynı odakta aynı etken tespit edilmesi
- ❖ **Yeni FEN atağı:** FEN atağı bittikten 48 saat sonra yeni gelişen ateş
- ❖ FEN atağı antibiyoterapinin kesilmesi ile sona erer

TANIMLAR 2:

- **SIRS (Sistemik İnflamatuvar Response Sendromu)**
 - Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$, $<36^{\circ}\text{C}$
 - Kalp hızı $>90/\text{dk}$
 - Solunum sayısı >20 veya $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
 - $\text{WBC} > 12\ 000$, $< 4\ 000$ veya $> \%10$ band formu
 - Bu kriterlerden iki tanesinin olmasına SIRS sendromu denir.
- **Sepsis**
 - SIRS semptomları + pozitif kültürlerle desteklenmiş enfeksiyon
- **Septik Şok**
 - Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen düzelmeyen hipotansiyon (Sistolik kan basıncı $< 90 \text{ mmHg}$ ya da sistolik kan basıncında bazale göre $> 40 \text{ mmHg}$ düşme)
- **MOF (Multiple Organ Failure)**
 - Metabolik asidoz ($\text{pH} < 7.36$ veya laktik asit artışı)
 - $\text{PaO}_2 < 75 \text{ mmHg}$ veya $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ (sıvı yüklenme durumu harici)
 - Akut oligüri (3 saat süreyle $< 30 \text{ ml/saat}$ veya $< 700 \text{ ml/gün}$)
 - Koagülopati: PT'de uzama veya trombosit sayısında $< \%50$
 - Akut mental durum değişikliği (Glasgow < 14)

Antibiyotik Profilaksileri:

Kemoterapi	OHKHN	AHKHN
------------	-------	-------

	FEBRİL NÖTROPENİ SOP - 2017	DOKÜMAN NO	GHS.RB.15
		İLK YAYIN TARİHİ	12.12.2022
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	2/9

Beklenen nötropenik dönem > 7 gün: - Flukonazol 1x400 mg/gün - Valasiklovir 2x500 mg/gün - TMP/SMX 480/ mg/hafta Nötropeniden çıkana kadar devam edilecek -AML ve MDS indüksiyon tedavisinde antifungal ajan posakonazol 3x200 mg (5ml) kullanılır	Hazırlık rejimi ile başlanır: - Flukonazol 1x400 mg/gün - Valasiklovir 2x500 mg/gün - TMP/SMX 480/ mg/hafta - Levofloksasin 1x400 mg/gün Engrafman olana kadar devam edilecek	Hazırlık rejimi ile başlanır: - Flukonazol 1x400 mg/gün – 90 gün - Valasiklovir 2x500 mg/gün – 1 yıl - TMP/SMX 480/ mg/hafta – 90 gün - Levofloksasin 1x400 mg/gün – Engrafman olana kadar devam edilecek <i>(GVHH gelişmiş olgularda profilaksi 4'lü olarak immünsüpresif tedavi kesilene dek devam edilir)</i>
--	--	---

İLK DEĞERLENDİRME:

- ❖ Anamnez ve detaylı FM
- ❖ MASCC skoru (Tablo 1)
- ❖ PA akciğer grafisi
- ❖ TİT ve idrar kültürü
- ❖ SaO₂
- ❖ Kan kültürleri
- ❖ Risk belirleme (Tablo 2)

Tablo 1. MASCC (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer) SKORU

Özellik	Puan
Hafif semptomatik olan ya da asemptomatik FEN	5
Hipotansiyon yok (TA>90 mmHg)	5
KOAH yok	4
Öncesinde fungal enfeksiyon bulunmayan solid TM veya hematolojik malignite	4
PE sıvı gerektiren dehidratasyon yok	3
Orta derecede semptomatik FEN	3
Hastanede yatmayan hasta	3
Yaş<60	2

- Maksimum skor: 26, Skor >21 komplikasyonlar ve ko-morbidite açısından düşük risk
- FEN atağı ağır semptom: 0 puan
- KOAH: Aktif kronik bronşit, amfizem, FEV azalma, atak sırasında kortikosteroid ve/veya bronkodilatör kullanmayı gerektiren durumlar

	FEBRİL NÖTROPENİ SOP - 2017	DOKÜMAN NO	GHS.RB.15
		İLK YAYIN TARİHİ	12.12.2022
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	3/9

- Geçmişteki fungal enfeksiyon: gösterilmiş, kuşkulu ampirik fungal tedavi almış olabilir

Tablo 2. RİSK BELİRLEME

Yüksek risk (herhangi biri)	Düşük risk
➤ MASCC < 21 ➤ Ateş sırasında hastanede yatıyor olmak ➤ Hemodinamik instabilite ➤ Beklenen ağır (< 100/mm³) nötropeni > 7 gün ➤ AST/ALT > 5 kat artmış ➤ CrCl < 30 ml/dk ➤ Aktif hastalık ➤ Pnömoni ➤ Alemtuzumab kullanımı ➤ Grade 3-4 mukozit	➤ MASCC ≥ 21 veya ➤ Yüksek risk ile uyumlu bulgu olmayan

Kan Kültürleri: FEN tanısı alan olgularda alınacak örnek miktar ve süreleri

➤ İlk 3 günde 4 kez ✓ 1. gün: 2 kez (anaerob/aerob) ✓ 2. gün: 1 kez (sadece aerob) ✓ 3. gün: 1 kez (sadece aerob)
➤ Kateter (+): 2 ayrı lümen ve periferden ✓ İlk gün toplam 120 ml/gün – anaerob/aerob ✓ Sonrasında 30 ml/gün – aerob
➤ Kateter (-) : iki ayrı koldan ✓ İlk gün 80 ml/gün - anaerob/aerob ✓ Sonrasında 20 ml/gün - aerob
➤ Ateş düştü: Yeni kan kültürü gereksiz ➤ Yeni FEN atağı: 3 günlük döngü tekrar

Başlangıç tedavi seçimi: Eskalasyon – Deeskalasyon



Deeskalasyon endikasyonları: Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı

- Dirençli patojenlerle kolonizasyon/enfeksiyon
 - ❖ ESBL veya karbapenamaz (+) Entereobacteriaceae
 - ❖ Acinetobacter baumannii, P.auriginosa, S. maltophilia
 - ❖ VRE
- Septik şok (Tanımlar 2)
- Multiorgan yetmezliği (Tanımlar 2)

Başlangıç tedavi seçimi: Rutin gram (+) ajan kullanılmayacak



Gram (+) etkili tedavi başlama endikasyonları: Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı

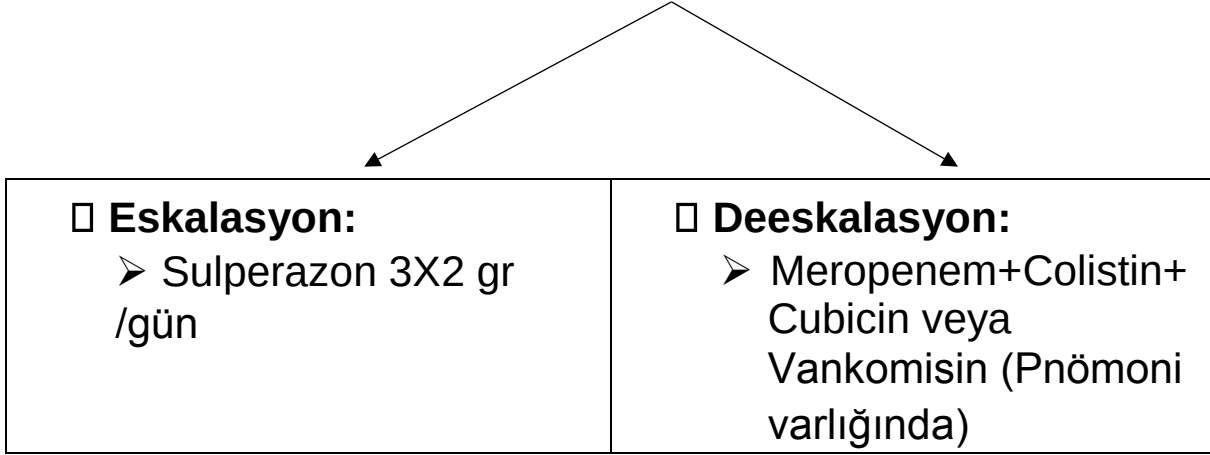
- Gram(+) üreme sinyali
- Kateter veya yumuşak doku enfeksiyonu
- Hipotansiyon
- Ateş ile uyumsuz taşikardi
- VRE, MRSA veya Penisilin dirençli Streptokok ile kolonizasyon
- Levofloksasin profilaksisi alanlarda Grade 3/4 mukozit

Gram (+) kullanılacak olgularda ajan seçimi

- Kateter enfeksiyonu: Cubicin
- Diğerleri: Vankomisin

	FEBRİL NÖTROPENİ SOP - 2017	DOKÜMAN NO	GHS.RB.15
		İLK YAYIN TARİHİ	12.12.2022
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	5/9

1. TEDAVİ



Not 1: Gram (+) etken endikasyonu olan olgularda eskalasyon tedavisi başlanacaksa sulperazonla birlikte seçilen gr (+) etkili ajan ile kombinasyon tedavisi başlanır.

Not 2: Deeskalasyon tedavisi başlanacak olgularda direk ampirik antifungal eklenmez (Bkz: Deeskalasyon yaklaşımı)

Not 3: Kùltürler alındıktan sonra tedavi başlanır

Not 4: Nöbet şartlarında gelişen FEN atağında PA AC grafisi majör bir akciğer dinleme bulgusu yoksa ertesi güne bırakılabilir

Not 5: İdrar ile birlikte mutlaka TİT gönderilir

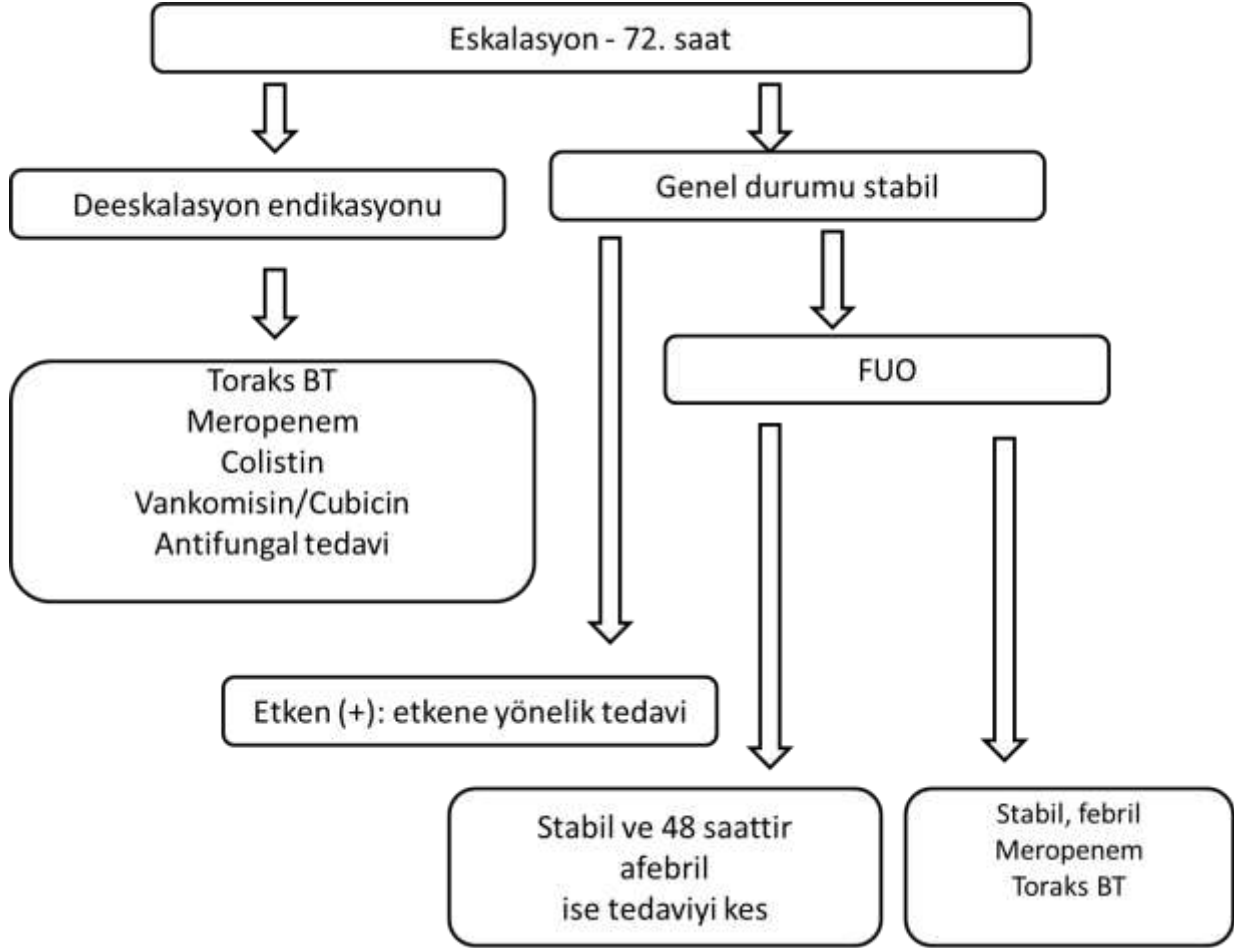
Not 6: Eğer hastada boğaz ağrısı veya balgam çıkarma anamnezi var ise boğaz kùltürü ve/veya balgam kùltürü gönderilir

Not 7: Hastada ishal var ise direk mikroskopi ve gayta kùltürü gönderilir. Tetkikler gönderildikten sonra Metranidazol 3x500 mg oral olarak tedaviye başlanır. Kontrol edilemeyen ve dehidrasyona neden olan ishal gelişen olgularda direk mikroskopide paraziter enfeksiyonlar dışlanır ise lomotel 3x1 olacak şekilde eklenebilir.

Not 8: FEN atağı sırasında hastada oral alım bozukluğu gelişti ise profilaktik tedaviler IV olarak verilir.

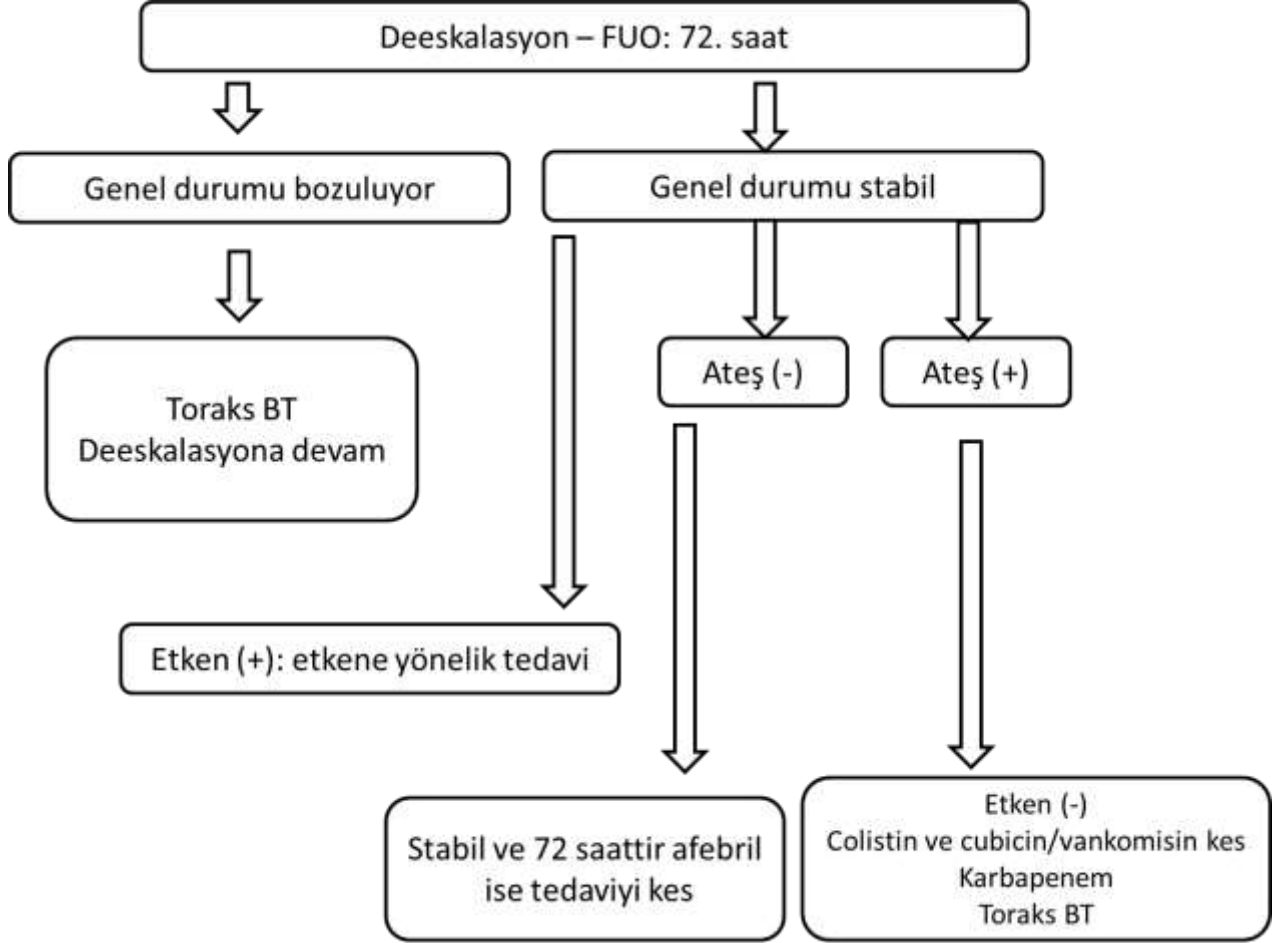
Not 9: Tiflitis (Nötropenik enterokolit) düşünölen olgularda oral alım kapatılır, oral tedaviler IV olarak düzenlenir ve batın USG ve/veya batın BT çekilir. FEN tedavisine metranidazol 3x500 mg IV eklenir. Oral vankomisin tedavisi hasta bazı değerlendirilmelidir. **Not 10:** FEN tedavisi ve profilaktik antibiyotik tedavileri; renal ve karaciğer yetmezliğı gelişen olgularda doz ayarlaması yapılarak uygulanmalıdır.

Eskalasyon yaklaşımı:



- Antibiyotik sonlandırma: 72 saat tedavi verilen ve son 48 saati afebril olan olgularda antibiyotik kesilir
- Antifungal tedavi:
 - Genel durumu bozulan ve deeskalasyon yaklaşımına geçilen olgularda 72. saat değerlendirmede Toraks BT çekilir ve sonuç beklenmeden ampirik antifungal başlanır
 - Genel durumu stabil ve ateşi devam eden, eskalasyon yaklaşımı ile takip edilen olgularda 72 saat sonunda Toraks BT çekilir. Galaktomannan ve Toraks BT sonucuna göre 5. Günün sonunda ampirik antifungal başlanır
 - Antifungal tedavi yaklaşımı için bakınız (Antifungal Tedavi)
- Hipoksemi durumunda TMP/SMX 15 mg/kg/gün dozunda başlanır

Deeskalasyon yaklaşımı:



- Antibiyotik sonlandırma: 72 saat tedavi verilen ve son 48 saati afebril olan olgularda antibiyotik kesilir
- Antifungal tedavi:
 - Genel durumu bozukluğu ve deeskalasyon endikasyonu devam eden olgularda 72. saat değerlendirmede Toraks BT çekilir ve sonuç beklenmeden ampirik antifungal başlanır
 - Genel durumu stabil ve ateşi devam eden olgularda 72 saat sonunda Toraks BT çekilir. Galaktomannan ve Toraks BT sonucuna göre 5. Günün sonunda ampirik antifungal başlanır
 - Antifungal tedavi yaklaşımı için bakınız (Antifungal Tedavi)
- Hipoksemi durumunda TMP/SMX 15 mg/kg/gün dozunda başlanır

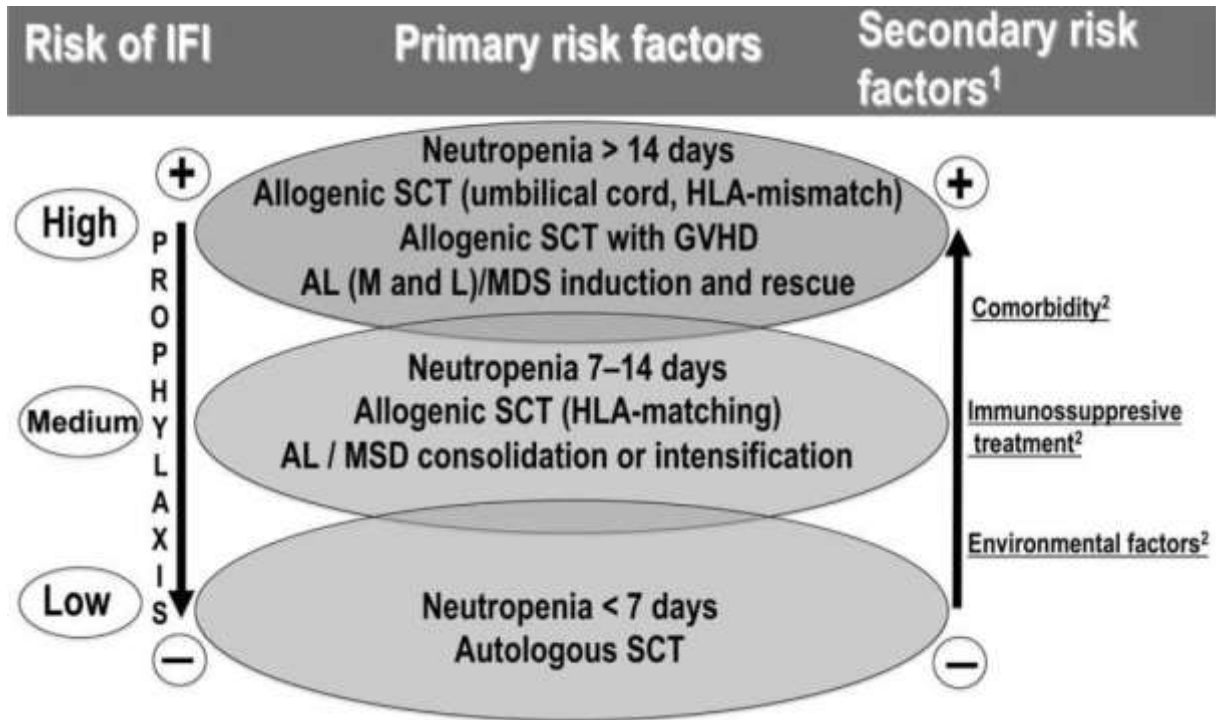
	FEBRİL NÖTROPENİ SOP - 2017	DOKÜMAN NO	GHS.RB.15
		İLK YAYIN TARİHİ	12.12.2022
		REVİZYON TARİHİ	-
		REVİZYON NO	0
		SAYFA NO	8/9

2. Antifungal tedavi – IFI (invaziv fungal enfeksiyon)

TANIMLAR 1:

Tedavi tipi	Klinik durum
Ampirik	IFI (yüksek risk) > 5 gün veya IFI (orta-düşük risk) >7 gün süren antibiyotiklere yanıtız ateş ve kültür (-)
Pre-emptif	GM(+) veya sinüs/toraks BT fungal enfeksiyon ile uyumlu
Hedefe yönelik	Odak (+) ve kanıtlı/yüksek olasılıklı IFI

RİSK BELİRLEME:



TANIMLAR 2: EORTC/MSG ölçütlerine göre IFI tanısı

(Bakınız <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2671227/>)

☐ Konak & klinik faktörler + mikrobiyolojik bulgular + patolojik bulgular ➤ PROVEN (KESİN) IFI ➤ PROBABLE (MUHTEMEL) IFI ➤ POSSIBLE (OLASI) IFI
--

IFI Risk Grupları:

- **Yüksek-orta risk**
 - Nötropeni süresi > 7 gün
 - allo-HCT
 - Akut lösemi/MDS indüksiyon veya kurtarma
 - GvHD tanısı ile IS tedavi alan hastalar
- **Düşük risk**
 - Yüksek-orta risk faktörü taşımayan

Anti-Fungal Tedavi Yaklaşımı:

