

DERLEME

Çocuklarda Febril Nötropeni

Solmaz ÇELEBİ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

ÖZET

Kanserli nötropenik hastalarda enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Nötropenin süresi ve mutlak nötrofil sayısı enfeksiyon riskini etkileyen önemli faktörlerdir. Febril nötropenili çocuklarda görülen enfeksiyonların etkenleri çoğu kez bakteriler olmakla birlikte virüsler, mantar ve parazitler de etken olarak izole edilmektedir.

Bu yazıda çocuklarda febril nötropenide etiyoloji, tanı ve tedavi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni. Çocukluk çağı. Tanı. Etiyoloji. Tedavi.

Febril Neutropenia in Children

SUMMARY

Infections are important causes of morbidity and mortality in neutropenic patients with cancer. Duration of neutropenia and absolute neutrophil count are important factors affecting infection risk. In febril neutropenic children, mostly seen infectious agents are bacteria. However, virus, fungus and parasites are also isolated from febril neutropenic patients in less frequency.

In this review, etiologic agents, diagnosis and treatment of febril neutropenia in children are discussed.

Key Words: Febril neutropenia. Childhood. Diagnosis. Etiology. Treatment.

Nötropenik olgularda fatal bakteriyel enfeksiyonlar ilk olarak 1960 yılında Bodey ve ark. tarafından tanımlanmıştır¹. Periferik kanda mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ altına inmesi enfeksiyon için önemli risk faktörüdür. Mutlak nötrofil sayısının (MNS) $0-100/\text{mm}^3$ olduğu durumlarda ise ciddi ölümcül enfeksiyonlarla karşılaşılabilir². Nötropeni 1 haftadan kısa süreli olduğunda %30 oranında enfeksiyon gelişirken, 1 haftadan uzun süren nötropenilerin hemen hemen tamamında enfeksiyon gelişmektedir. Nötrofil sayısı $100/\text{mm}^3$ altında olan enfeksiyonlu olgularda mortalite oranı %47, $1000/\text{mm}^3$ üzerinde olan olgularda ise mortalite oranı %14 olarak bildirilmektedir^{3,4}. Maligniteli olgularda nötropeni dışında hücrel ve humoral immünite bozukluğu da enfeksiyona duyarlılığı artırmaktadır. Daunorubisin, metotreksat ve vinkristin fagositoz ve granülositlerin bakterisidal aktivitesini inhibe etmektedir^{5,6}. Oral

antimikrobiyal profilaksi ve uzun süre hastanede yatış direçli nozokomiyal patojenlerle kolonizasyon riskini artırmaktadır.

Risk faktörlerinin değerlendirilmesi;

- 1- Ani gelişen, uzamış (>10 gün) ve ağır nötropeni ($<100/\text{mm}^3$)
- 2- Nötropeni ile beraber hücrel immünite bozukluğunun olması
- 3- Ciddi mukozit
- 4- Hemorajik diyatezin olması
- 5- İlaçlara allerjik reaksiyon gelişmesi

Yüksek riskli olgularda enfeksiyon komplikasyonu %35, risk faktörü olmayanlarda %3 olarak bildirilmektedir^{7,8}.

Geliş Tarihi: 31.01.2003
Kabul Tarihi: 03.06.2003

Dr. Solmaz ÇELEBİ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
16059 Görükle, Bursa
Tel: 0224 442 81 43
Fax: 0224 442 81 43
GSM: 0532 592 01 96
E-mail: solmaz70@yahoo.com

Yüksek riskli olgular;

- 1- Primer hastalık remisyonda değil
- 2- Bir yaşın altındaki olgularda
- 3- Mutlak nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$ veya trombosit sayısı $<75.000/\text{mm}^3$
- 4- Kemik iliğinde düzelme olmaması

Etken mikroorganizmalar;

Nötropenik ateşli olguların %60-70'inde en iyi laboratuvar koşullarında bile etken mikroorganizma gösterilememektedir⁹. Saptanabilen mikroorganizmaların ise %80'ini gastrointestinal sistem florasından kaynaklanan Gram negatif aerob basiller ve kandidalar oluşturmaktadır¹⁰. Etken patojenler yıllara göre değişiklik göstermiştir, 1970'li yıllarda Gram negatif mikroorganizmalar (Gram negatifler %71, Gram pozitifler %29) sık görülürken, 1990'lı yıllarda Gram pozitiflerde (Gram negatifler %33, Gram pozitifler %67) artış gözlenmiştir¹¹. Yüksek mortalite riski olan Enterobacteriaceae (*E.coli*, *Klebsiella spp.*) ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) sık görülen Gram negatif etkenlerdir, *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS), *Streptococcus viridans* (*S.viridans*), *Enterococcus spp* ve diğer streptokoklar sık görülen Gram pozitif etken patojenlerdir⁷.

Gram pozitif mikroorganizmalara şift olmasının nedenleri⁷;

- 1- Yoğun kemoterapi (özellikle yüksek doz sitozin arabinosid ve metotreksat) ve radyoterapi gastrointestinal mukoza bariyerini bozmakta ve ciddi mukozite neden olmaktadır.
- 2- Ağır ve uzun süreli nötropeni
- 3- Mukoz membranlarda herpetik lezyonların tanınmaması
- 4- İntravenöz kateterlerin uzun süre kullanılması
- 5- H₂ reseptör antagonistlerin kullanımı
- 6- Trimetoprim-sülfometaksazol veya kinolon profilaksisi kullanımı

Gram pozitif bakterilerden en sık izole edilenin, deri florasının önde gelen bakterileri olan koagülaz negatif stafilokoklar, özellikle *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada KNS'ların %70 oranında izole edildiği bildirilmiştir, aynı çalışmada *S.aureus* suşlarının %40'dan %9'a düştüğü belirtilmiştir¹². Nötropenik sepsisli olgularda streptokoklar sıklıkla karşılaşılan etkenlerden biridir ancak uygun antibiyotik verildiği için kan kültüründe üretilmemektedir. Bazı olgularda hipotansiyon, döküntü, palmar deskumasyon ve solunum sıkıntısı ile karakterize şok tablosuna neden olmaktadır. Enterokoklar hastane kaynaklı bakteriyemiye yol açar, son yıllarda artış gözlenmekte, vankomisin direçli enterokok (VRE) önemli problem oluşturmakta ve hastadan hastaya kolayca geçiş olabilmektedir^{13,14}.

Clostridium septicum (*C.septicum*) nötropenik tiflitisli olgularda en sık görülen etkindir, nötropenik

olgularda karın ağrısı, batında distansiyon ve ateş yüksekliği tiflitisin bulgularıdır. Etiyolojide gastrointestinal sistemin lösemik infiltrasyonu ve kemoterapiye bağlı nekroz rol oynar. Tomografide assendan kolon, çekum duvarında kalınlaşma, submukozal ödem ve periçekal alanda sıvı birikimi görülür. Barsakta perforasyon ve septik şoka neden olabilir. Tedavi edilmez ise mortalite %50-100 arasında değişir. Tedavi anaerob ve *P. aeruginosa*'yı kapsamalıdır. Tiflitisli olgularda nazogastrik dekompresyon, antibiyotik tedavisi ve uygun sıvı replasmanı gerekir. Cerrahi tedavi; persistan gastrointestinal sistem kanaması, intraperitoneal perforasyon, kontrol altına alınamayan sepsis gelişmesi durumlarında uygulanır^{1,15}. Psödomembranöz kolitis abdominal distansiyon ve ishale karakterizedir, etken *C.difficile*'dir. Gazlı gangren (miyonekroz) klostridial enfeksiyondur, *C.perfringens*, *C.septicum*, *C.sporogenes* ve *C.tertium* etkindir. Alfa toksine bağlı miyonekroz oluşumu vardır, yaygın selülit, palpasyonla krepitasyon alınır. Ateş yüksekliği, hipotansiyon, konfüzyon, karın ağrısı vardır, cilt lezyonu hızla ilerler ve bronz renk değişimi görülür, mortalite %90-100 oranında görülür. Lezyonlardan yapılan Gram boyamada Gram pozitif basiller görülür. Tedavide penisilin + klindamisin/metranidazol, cerrahi debridman, mümkünse drenaj uygulanır¹. *Bacillus cereus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* gram negatif sepsise neden olmaktadır. *Mycobacterium avium* complex, *M.chelonae* ve *M.fortuitum* ve *Bartonella* spp nadir olarak enfeksiyona neden olmaktadır^{1,14}.

Tablo I- Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni bakteriler¹²

Sık rastlananlar	Seyrek rastlananlar
Gram pozitif bakteriler	
Koagülaz negatif stafilokoklar	<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>S. aureus</i>	<i>C.jejikeium</i>
Streptokoklar (oral streptokoklar)	<i>Bacillus spp.</i>
(alfa-hemolitik streptokoklar)	<i>Bacillus cereus</i>
Enterokoklar	<i>C.difficile</i>
	<i>Streptococcus bovis</i>
	<i>Aeromonas spp.</i>
Gram negatif bakteriler	
Enterobacteriaceae	<i>Plesiomonas spp.</i>
(<i>Klebsiella spp.</i> , <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i>)	<i>Salmonella spp.</i>
<i>Serratia spp.</i>	<i>Campylobacter spp.</i>
<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Capnocytophaga spp.</i>
	<i>Rhodococcus equi</i>
Anaerob bakteriler	
<i>Bacteroides spp.</i>	<i>Mycobacterium spp.</i>
(<i>Bfragilis</i>)	<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Clostridium spp.</i>	

Çocuklarda Febril Nötropeni

Tablo II- Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni viruslar¹²

RNA virusları	DNA virusları
Influenza	Herpes virus grubu
Parainfluenza	Herpes simplex
Enteroviruslar	H.zoster
Kızamık	Cytomegalovirus
Hepatit A	Epstein Barr virus
Respiratory-syncytial virus	Adenovirus
	Papovavirus
	Hepatit B

Tablo III- Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni mantar ve parazitler¹²

Mantarlar	Parazitler
<i>Candida spp.</i>	<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>C.albicans, C.krusei</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>C.tropicalis, C.glabrata</i>	<i>Strongyloides</i>
<i>C.parapsilosis</i>	<i>Stercoralis</i>
<i>Aspergillus spp.</i>	
<i>A.fumigatus, A. Flavus</i>	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	
<i>Alternaria</i>	
<i>Fusarium</i>	
<i>Pseudoallescheria boydi</i>	

Nötropenik olgularda uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli hastanede yatış, kortikosteroid kullanımı ve kateter fungal enfeksiyonlarının gelişmesine predispozandır. *Candida spp* yaklaşık %60, *Aspergillus spp* %30 oranında görülür. *Candida albicans* (*C.albicans*) kandidiyal enfeksiyonların çoğunu oluşturur. *Candida krusei* (*C.krusei*)' de son yıllarda artış görülmekte, genetik olarak flukonazole rezistan olması nedeniyle önemlidir. Nötropenik olgularda *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C.lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis* sıklıkla izole edilen diğer fungal patojenlerdir.^{16,17}

Herpes simpleks primer ya da reaktivasyonu en sık görülen viral enfeksiyondur^{6,8,18,19}. Ciddi mukozit sonucu invazyon görülür, lezyonlar oral ülserasyon, gingivitis şeklindedir, ösefagusa kadar ilerleyebilir. Yapılan bir çalışmada influenza, parainfluenza, adenoviruslara %20-29 oranında rastlanmış, fakat bu ajanların gerçek enfeksiyon etkeni olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır^{20,21}. Cytomegalovirus (CMV) özellikle lösemi ve transplantlı olgularda başta akciğerler olmak üzere çoklu organ tutulumu ile giden ağır enfeksiyonlara neden olmaktadır^{9,10,20,21,22}. *Pneumocystis carinii* özellikle pediatrik lösemili olgular başta olmak üzere immünsupresif tedavi alanlarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Sıklıkla interstisyel pnömoni yapar, riskli olgularda 150 mg/m² veya 5 mg/kg/gün trimetoprim-sülfometaksazol (TPM-SMX) verilmesi enfeksiyondan önemli

ölçüde koruduğu görülmüş ve bu uygulama rutin tedavi protokollerine girmiştir²².

Yoğun kemoterapi alan olguların %80'ninden fazlasında ateş gelişir, bir kez aksiller >38.5°C ve 4 saat arayla iki kez 38°C ateşi olan nötropenik olgu febril nötropenik olarak tanımlanır^{1,2}. Maligniteli olgularda tümör nekrozu, ilaç reaksiyonu, kan transfüzyonu, metastatik hastalık ve radyoterapiye bağlı ateş görülebilir. Ateş nötropenik olguda enfeksiyonun tek bulgusu olabilir. Olguların %50-60'ında enfeksiyon odağı bulunamaktadır^{5,7,13,22}. Ateş odağı sıklık sırasına göre; ağız ve farenks (%25), solunum yolları (%25), deri, yumuşak doku ve intravasküler kateter (%15), perineal bölge (%10), üriner sistem (%5-10), burun ve sinüsler (%5) ve gastrointestinal sistem (%15)^{1,6}.

Tablo IV- Febril nötropenide ampirik tedavi¹

Rejim tipi	Antimikrobiyal ajan tipi
Kombine terapi	
Antipsödomonal β-laktam	Seftazidim ya da sefepim, piperasilin, azlosilin, sefpirom, aztreonam, imipenem, meropenem
+	
Aminoglikozid	Amikasin, tobramisin, netilmisin, gentamisin
Florokinolonlar	Siprofloksasin + netilmisin
+ Aminoglikozid	Siprofloksasin + azlosilin
ya da β-laktam	Siprofloksasin + penisilin G
Monoterapi	
Antipsödomonal penisilin	Tikarsilin/klavulonat ya da piperasilin/tazobaktam
+	
β-laktamaz inhibitörü	
Üç ya da 4.kuşak sefalopirin	Seftazidim, sefepim, sefpirom
Karbapenemler	İmipenem ya da meropenem

Mikrobiyolojik Tanı

Febril nötropenili hastalarda enfeksiyon etkenini belirlemek için kan, kateter giriş yeri, solunum sistemi, üriner sistem ve gastrointestinal sistemden örnekler alınır.

Mikroskopik inceleme

- 1- Gram boyama: Bakteriler ve mantarlar
- 2- Giemsa boyama: *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia*, *Histoplasma capsulatum*.
- 3- Grocott-Gomori metenamin gümüş nitrat boyaması: *Pneumocystis carinii* ve bazı mantarlar.
- 4- Tzanch boyaması: *Herpes simpleks*, *Varicella zoster*
- 5- Toluidin mavisi D: *Pneumocystis carinii* ve bazı mantarlar.

- 6- Ziehl-Neelsen boyama: *Mycobacterium spp*, *Nocardia spp*, *Cryptosporidium spp*.
- 7- Çini mürekkebi: *Cryptococcus neoformans*.
- 8- Floresanla işaretli monoklonal antikolar: *Pneumocystis carinii* için kullanılır.

Kültür

Kan en önemli muayene maddesidir. Kandan izole edilen bakterilerin başında koagülaz negatif stafilokoklar gelir. Kemik iliği, idrar, diğer vücut sıvıları ve BOS kültürü yapılır. Kateter giriş yerinden, ağız ve perirektal bölgede lezyon varsa, lezyonun derinliklerinden kültür alınır. En az iki kan kültürü alınmalıdır. Kan kültürü için BACTEC otomatik kan kültürü cihazları kullanılmaktadır. Febril nötropenili olguların kan kültüründe %30-40 oranında üreme olmaktadır. Üremelerin çoğunluğunu KNS oluşturur. Funguslar kan kültüründe düşük oranda izole edilmesine rağmen postmortem doku kültüründe (%10-65) yüksek oranda saptanır^{9,22}. Kateter kültürü deriye giriş yerinden 5 cmlik bölümü steril makasla kesilerek steril bir kapta laboratuvara ulaştırılmalıdır. Kateter parçası kanlı besiyerine ekilir.

Solunum sistemi enfeksiyonu tanısı balgam, direkt endotrakeal aspirasyon, bronkoalveolar lavaj ve transtorasik iğne aspirasyonu ile örnekler alınarak yapılır. Boğaz salgısının enfeksiyon kaynağının belirlenmesi için gerekliliği tartışmalıdır. Solunum yolundan alınan örnekler kanlı agar ve MacConkey besiyerine ekilmelidir. Yara ve lezyonlardan alınan örnekler anaerob besiyerlerine ekilmelidir. İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri ve MİK değerleri saptanmalıdır. ELISA ve PCR ile kandida ve aspergillus antijenleri saptanabilir, kandida için mannan, aspergillus için galaktomannan antijenine bakılır.

Radyolojik inceleme

Akciğer grafisi erken dönemde normal olabilir. Ancak bu olguların HRCT'sinde %30-60 oranında pnömoni saptanmaktadır. Hastaların %10-15'inde solunum bulguları varken akciğer grafisi normal olabilir.

- 1- Diffüz interstisyel, alveoler infiltrasyonlar: *P.carinii*, HSV, HZV, CMV ve invazif mantar enfeksiyonu bu görüntüyü verir.
- 2- Lober, lobuler konsolidasyon: Akut klinik tablo ile beraber bu görüntü varsa *S.aureus*, *Spneumoniae*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *E.coli* enfeksiyonu düşünülür. Klinik bulgular iki hafta içinde gelişirse öncelikle *Aspergillus*, Mikobakteriler ve *Nocardia* düşünülmelidir.
- 3- Nodüler infiltratlar, kaviter lezyonlar ve abse formasyonu; Akut gelişen olayda bakteriler düşü-

nülür, *S.aureus*, *Candida*'ya bağlı septik embolide parankimal nodüller görülebilir. Subakut nodüller *Aspergillus*, *Nocardia* ve *Cryptococ* enfeksiyonunda görülür²⁶.

Kaviter lezyonlar *S.aureus*, Gram negatif bakteriler, *Aspergillus* ve mukorallere bağlı gelişebilir. Arter invazyonu sonucu oluşan akciğer infarktı mantar miçellerinin oluşturduğu topu yarım ay gibi çevreleyen bir kavitasyon oluşturur. Bu görüntüye air-crescent (halo belirtisi) bulgusu denir.

Laboratuvar inceleme

CRP, proinflatuar sitokinler (IL-1 α ve β , TNF α , IL-6, IL-8 ve IFN γ) ve adezyon molekülleri (E seçektin, ICAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü) febril nötropenide prokalsitonin (PCT) kadar duyarlı değildir. PCT kalsitonin hormonunun prekürsör proteindir, yenidoğan ve sütçocuklarında sistemik bakteriyal enfeksiyon ve sepsisin erken tanısında kullanılır. Endotoksin ve TNF α en önemli indükleyicidir. PCT normalde <0.5 ng/ml düzeyindedir. Bakteriyal enfeksiyonlarda >5 ng/ml saptanır, immünesupresyondan etkilenmez. Sistemik enfeksiyonlarda 3-4 saat içinde yükselir, 8-24 saat içinde pik yapar. PCT lökosit sayısından etkilenmez ve enfeksiyonun iyileşmesi ile dramatik olarak düşme gözlenir¹.

Febril nötropenide tedavi

Tüm ateşli nötropenik çocuklarda hızlı detaylı fizik muayene yapıp, kan, idrar ve şüpheli tüm odakların kültürü alındıktan sonra acilen hastaneye yatırılarak intravenöz (iv) yoldan ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Seçilecek antibiyotik rejimi geniş spektrumlu olmalı, serumda yüksek bakterisid ilaç seviyeleri sağlanmalı, toksisitesi düşük ve uygulanabilirliği kolay olmalıdır. Geniş spektrum *P.aeruginosa*'yı da içermelidir. Ampirik tedavide hastanın klinik seyir ve kültürlerine göre %20-59 oranında modifikasyon gerekebilir²⁷. Glikopeptidlerin, çok özel şartlar dışında (çok ağır mukozit, şok gibi) başlangıçta ampirik tedaviye eklenmesi düşünülmaz. Ateşin ve nötropeninin 5-7.gün devam etmesi durumunda ampirik antifungal tedavi önerilir^{27,28}. Her merkezin kendi hastane florasına göre ampirik tedavisini belirlemesi gerekmektedir.

Kombine tedavinin tercih nedenleri;

- 1- Etken mikroorganizma tesbit edilene kadar 2 ilacın etkisiyle geniş antimikrobiyal etkinlik sağlama.
- 2- Bazı bakterilere karşı kombinasyon tedavisinde ilaçların sinerjik etki göstermeleriyle bakterisidal aktivitede artış sağlama.

Çocuklarda Febril Nötropeni

3- Monoterapiye bağlı erken dönemde direnç gelişimini önlemek.

Düşük riskli çocuklarda günde tek doz i.v. seftriakson (80-100 mg/kg/gün) ile gerek hastanede, gerek ayaktan tedavi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir^{26,28}. *P.aeruginosa* sıklığı düşük olan (%1-1.5) merkezlerde seftriakson tedavisi etkin bulunmuştur. Ancak ülkemizde birçok merkezde *P.aeruginosa* sıklığı halen yüksek olduğu için ampirik tedavide seftriakson seçimi uygun değildir. Ülkemizde evde tedavi programı yoktur. Düşük riskli hastalarda 48 saatlik intravenöz tedaviyi takiben, genel durumu iyi, sepsis ya da kanıtlanmış enfeksiyon bulgusu olmayan, hemodinamisi stabil, tedaviye uyumlu, her an hastaneye gelebilecek durumda olan erişkin olgulara siprofloksasin ve amoksisilin klavulanik asit, çocuklara sefiksime tedavisi önerilmektedir²⁹. Yapılan bir çalışmada düşük riskli hastalarda intravenöz seftriakson ve amikasin ile oral siprofloksasin ve amoksisilin klavulanat kullanımını karşılaştırılmış, iki grupta başarı sırasıyla %77 ve %80 bulunmuştur³⁰.

Vankomisin eklenmesi; Ampirik tedavide ilk olarak vankomisin eklenmesi ekonomik olmamakla beraber metisilin dirençli stafilkokların artışına neden olmaktadır. Ancak hastada ciddi mukozit veya şok durumu varsa ilk tedavide eklenebilir. Özellikle kateterli ve ampirik tedaviye 72. saatte yanıt vermeyen hastaların tedavisine vankomisin (40 mg/kg/gün) eklenir. Avrupada teikoplanin sıklıkla febril nötropenide kullanılır. Ancak nozokomiyal kaynaklı *S.haemolyticus* suşlarında teikoplanin direnci görülmektedir. Vankomisin ile etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada tedavi başarısı yönünden fark olmadığı bulunmuştur¹⁸.

Antifungal eklenmesi; Febril nötropenik hastaların %33'ü ampirik tedavinin 1.haftasında tedaviye yanıt vermez. Bu olgularda sistemik fungal enfeksiyon düşünülmelidir. Konvansiyonel amfoterisin B (cAMB) 0.5-1 mg/kg/gün perfüzyon şeklinde tedaviye eklenir. *Aspergillus spp* ya da mukoral enfeksiyonu düşünüldüğünde doz 1.5 mg/kg/güne kadar çıkarılabilir. cAMB nefrotoksik olduğu için lipid formları geliştirilmiştir, lipid formlar daha yüksek dozlarda (3-5 mg/kg/gün) verilebilmektedir.

Febril nötropenide ampirik amfoterisin B eklenme endikasyonları

- Bir haftadan fazla sebat eden ateş yüksekliği
- Persistan nötropeni ile beraber 1 hafta veya daha sonra tekrarlayan ateş yüksekliği
- Nötropeni düzelenken ateş yüksekliği ve hepatosplenomegali (hepatosplenik kandidiyazis)
- Sinüslerde hassasiyet ve yüzde şişlik

- Nazal ülserasyon
- Akciğerde persistasyon gösteren infiltrasyon ya da yeni fokal lezyon gelişmesi.

Kandida enfeksiyonlarında tedavi başarısı %50-71, invazif aspergilloziste %30-70 oranında bulunmuştur¹. Konvansiyonel amfoterisin B ile lipid formdaki amfoterisin B'nin tedavi etkinliği aynıdır. Flukonazol tedavisi yüksek dozlarda invazif kandidiyaziste alternatif olarak kullanılabilir, ancak aspergilloza etkili değildir. Itrakonazol aspergillozda verilebilir, ancak fusariuma etkin değildir.

Yeni antifungal ajanlar; Voriconazol, posaconazol *Aspergillus spp*'e karşı etkilidir²⁹.

Diğer antimikrobiyal ajanların eklenme endikasyonları;

Metranidazol ya da klindamisin; Nekrotizan gingivitis, perianal hassasiyet, karın ağrısı (tiflitis)

Asiklovir; Ağızda, dudaklarda veziküller ya da ülseratif lezyonlar, antifungale yanıt vermeyen retrosternal yanma ve ağrı

Kotrimoksazol; Ani solunum sıkıntısı ve interstisyel pnömoni varlığında verilmelidir.

Febril nötropenide hematopoetik büyüme faktörleri ve Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) kullanımı ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır^{9,29}. G-CSF kullanımı ile nötropeni süresini, hastanede kalma süresini ve enfeksiyon sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Kliniğimizde Günay ve ark'nın³¹ yaptığı çalışmada nötropenik sepsisli çocuklarda ampirik antibiyotik tedavisine eklenen G-CSF ve İVİG'nin klinik başarı, mortalite ve morbiditeyi etkilemediği, yalnızca G-CSF'in nötropenide kalma süresini kısalttığı bulunmuştur.

Febril nötropenide antibiyotik tedavi süresi;

- Antibiyotik tedavisi nötropeni düzelen kadar devam edilir.
- Kan kültüründe üremesi olmayan, son 72 saatte ateşi olmayan ve nötropenisi düzelmiş olguların tedavisi kesilir.
- Kan kültüründe üremesi olan olgularda antibiyotik tedavisi 14 gün devam edilir, kontrol kültüründe üremesi olmayan ve nötropenisi düzelmiş olguların antibiyotik tedavisi kesilir.
- Tedavinin 14.gününde kontrol kan kültüründe üremesi olmayan ve nötropenisi düzelen olgularda enfeksiyon bulguları devam ediyorsa tedavi uzatılır.
- Ampirik amfoterisin B tedavisi başlanmış, kültüründe üreme olmayan, nötropenisi düzelmiş olgu-

larda, son 5 gündür ateşi yok ve fungal enfeksiyonu düşündüren fizik muayene bulgusu yoksa antifungal tedavisi 14 günde kesilir.

- Kan kültüründe fungal üremesi olan olgularda amfoterisin B tedavisi en az 21 güne tamamlanır^{20,21}.

Febril olmayan nötropenik olgularda antimikrobiyal profilaksi;

Nötropenik sepsiste etken mikroorganizmaların çoğunluğunun başta gastrointestinal sistem olmak üzere normal vücut florasının mikroorganizmaları olması nedeniyle enfeksiyondan korunmada profilaktik antibiyotik kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla ilk olarak barsaklardan emilmeyen vankomisin, gentamisin, polimiksin gibi antibiyotikler oral olarak kullanılmış fakat rezistan Gram negatif ve fungal enfeksiyonlara neden olduğu için terk edilmiştir^{1,28}. Barsaklardan emilen TPM-SMX ve siprofloksasin kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmış, ancak siprofloksasin kullanımı direnç gelişmesi ve Gram pozitif enfeksiyonlarda artışa yol açması nedeniyle siprofloksasin kullanımdan vazgeçilmiştir^{1,21,28}. Yüksek riskli olgularda gelişen fungal enfeksiyonlarda oral azol bileşikleri kullanılmış fakat başarılı sonuçlar alınmamıştır. Günümüzde sadece kemik iliği transplantasyonlu olgularda flukonazol kullanımının özellikle kandida enfeksiyonlarını azalttığı bir çalışma ile gösterilmiştir^{1,22}. Fakat yapılan diğer çalışmalarda profilaktik flukonazol kullanımının *C.krusei* ve *C.glabrata* gibi dirençli fungal enfeksiyonların artışı-na neden olduğu gösterilmiştir.

TMP-SMX profilaktik tedavisi özellikle lösemili olgularda *Pneumocystis carinii* enfeksiyonunun önlenmesi amacıyla 150 mg/m² veya 5 mg/kg/gün dozunda önerilir^{1,29}.

Kaynaklar

1. Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious Complications of Febrile Leukopenia. In; Robert C, Moellering (ed). Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders Company, Philadelphia; 2001. 457-482.
2. Akova M. Kanserli nötropenik ateşli hastaya yaklaşım. Hacettepe Tıp Dergisi 1995; 26 (1): 31-36.
3. American Society of Clinical Oncology: Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1996; 14: 1957-1960.
4. Schimpff S. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic patients. Am J Med 1989; 80(5c): 13-20.
5. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. Clin Infect Dis 1992; 14 (1): 43-53.
6. Giamarellos H. Infection in febrile neutropenia. In: Cunha BA (ed): Infectious Diseases in Critical Care Medicine. New York, Marcel Dekker; 1998. 563.

7. Bodey GP. Dermatologic manifestations of infections in neutropenic patients. Med Clin North Am 1994; 8: 665-675.
8. Stoupis A, Zinner SH. Approach to fever in the neutropenic host. In: Noskin GA (ed): Management of Infectious Complications Cancer Patients. Boston, Kluwer Academic Publishers; 1998. 77.
9. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 328 (18):1323-1332.
10. Pizzo PA, Rubin M. Infectious complications in children with haematologic disorders. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Oski Pediatric Haematology. 4th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia; 1994. 1730-1749.
11. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: Emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis 1999; 29: 490-494.
12. Gürler N. Febril nötropenili çocuklarda mikrobiyolojik tanı yaklaşımı. Ankem Derg 2001; 15 (3): 500-507.
13. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive aspergilosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. J Clin Oncol 1997; 15:139-147.
14. Oppenheim BA. The changing pattern of infections in neutropenic patients. N Antimicrob Chemother 1998; 41: 7-12.
15. Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, et al. The Medical and Surgical Management of Typhlitis in Children With Acute Nonlymphocytic (Myelogenous) Leukemia. Cancer 1986; 57: 603-609.
16. Bodey GP, Buckley M, Sathe Y, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1996; 64: 328-340.
17. Rolston KVI. New trends in patients management. Risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. Clin Infect Dis 1999; 29: 515-521.
18. Davies JM. A survey of the use of teicoplanin in patients with haematological malignancies and solid tumors. Infection 1998; 44: 389-395.
19. De Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Disease. 5th edition. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2000. 3090.
20. Yurdakök M, Ceyhan M. Ateşli nötropenik hastayı değerlendirme. Padiatriye yeni bilgiler ve görüşler. Güneş Kitabevi. I. Baskı. 1995. 181-190.
21. Finkbiner KL, Enrst TF. Drug therapy management of the febrile neutropenic cancer patient. Cancer Practice 1993; 1(4): 295-303.
22. Swertloff JN, Filler SG, Edwards JE. Severe candidal infections in neutropenic patients. Clin Infect Dis 1993; 17 (2): 457-67.
23. Bodey GP, Bueltmann B, Duguid W, et al. Fungal infections in cancer patients: An international autopsy survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11:99-109.
24. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. Clin Infect Dis 1999; 29: 495-502.
25. De Marie S. New developments in the diagnosis and management of invasive fungal infections. Haematologica 2000; 85: 88-93.
26. Çetingül N. Febril nötropenili hastalarda solunum sistemi enfeksiyonlarına yaklaşım. Ankem Derg 2001; 15 (3): 515-520.
27. Kebudi R. Febril nötropenili çocuklarda empirik tedavi yaklaşımı. Ankem Derg 1998; 12 (3): 360-364.

Çocuklarda Febril Nötropeni

28. Kebudi R. Düşük riskli ateşli nötropenik çocuklarda ampirik tedavi. *Ankem Derg* 2001; 15 (3): 508-514.
29. Walter T, Donald A, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID* 2002; 34: 730-751.
30. Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenacke J, Paesmans M, Gaya H. for the IATCG of EORTC: Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312.
31. Günay Ü, Tanrıtanır A, Meral A, Sevinir, Hacımustafaoğlu M. Nötropenik ateşli çocuklarda granülosit-koloni stimulan faktör (G-CSF) ve intravenöz immünoglobülin etkinliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1998; 41: 433-444.