

## O-20

### PEDİATRİK FEBRİL NÖTROPENİK YÜKSEK RİSKLİ HASTADA TEDAVİ

Lebriz Yüksel

Çocukluk çağında akut lenfoblastik lösemilerin tedavisinde yaklaşık yirmi yıl öncesine kadar birincil sorun yaşam kurtarmak olduğundan, başlangıçta tüm hastalarda yoğun kemoterapiye ağırlık verilmiştir. Bunun sonucu yüksek sağkalım oranlarının elde edilmesini izleyerek ise yaşam kalitesi ve toksik etkiler gözönüne alınarak risk gruplarına özgü tedavi vermek ve tedavi yoğunluğunu olabildiğince azaltmak ön plana geçmiştir. Ancak belli yüksek risk gruplarında başarı oranı hala düşük kalmakta ve yeni arayışlar gerekmektedir. Onkoloji hastalarında febril nötropeni tedavisinde de benzer bir noktaya gelinen günümüzde düşük riskli hastalarda tedavinin azaltılması sözkonusu iken, yüksek riskli hastalarda yoğun tedavi gereksinimi sürmektedir. Bazı çok yüksek riskli hastalarda ayrıca özel yaklaşımlar gerekirken ve mikroorganizmaların ve antimikrobiyal ajanların dinamikmi nedeniyle de sorunlar sürekli değişiklik göstermektedir. Yüksek riskli hastalarda mortalitenin önlenmesi en önemli hedef iken, yaşam kalitesi ve maliyeti de gözardı etmemek gerekir.

Yüksek infeksiyon riski olan hasta sayısını azaltmak, infeksiyona bağlı mortalite de onkolojik sağkalım değerlerine olumsuz olarak yansıdığından, kemoterapinin planlanmasında gözönüne alınması gereken bir noktadır. Sitostatik tedavinin başarısını azaltmadan infeksiyon riskini azaltmanın yolları aranmalıdır. Bu yaklaşım sonucu BFM grubu B-hücreli neoplazilerde ve nüks ALL'lerde indüksiyon tedavisi sırasındaki yüksek mortaliteyi düşürmek ve uzun tedavi aralıklarını kısaltmak amacı ile tedavi yoğunluğunu azaltılmıştır. Yüksek riskli hasta oranını azaltan diğer önlemler ise doğru endikasyonla koloni stimulan faktörlerin kullanımı ve her kurum için farklı olabilecek özel risk faktörlerini belirleyerek ortadan kaldırmaya çalışmaktır. Örneğin Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda sosyoekonomik koşullar ve yardımcı sağlık personelinin özellikleri nedeni ile santral venöz kateter kullanımının çok özel bir risk faktörü olduğu gözlemlenerek kullanımı zorunlu durumlara sınırlanmıştır. Yine AML indüksiyon tedavisi gibi çok derin ve uzun nötropeni yaptığı bilinen, morbidite ve mortalitesi yüksek kemoterapi blokları sonrası, nötrofil sayısı 100/µL'nin altına indiğinde ateşi beklemeden empirik febril nötropeni protokolünün uygulanmaya başlanması çok başarılı olmuştur.

Yüksek riskli hastalardaki tedaviye gelince, bu yaygın olarak klasik febril nötropeni tedavisi olarak tanımlandığından, bir taraftan belli temel kurallar uygulanırken, diğer taraftan da yine yaygın olarak kabul edildiği şekilde özellikle antibiyotik seçimi ve modifikasyonların kurum özelliklerine göre belirlenmesi gerekmektedir. Yıllar içinde hızla değişebilen mikroorganizma spektrumu ve direnç özellikleri, ülkeden ülkeye ve kurumdan kuruma da farklı olabilmektedir. Burada öncelikli olarak mortalite ile sonlanan febril nötropeni ataklarına ve bakteriyemilere dikkat etmek gerekir. Bu bilgiler inisyel empirik tedavide monoterapi kullanımı kararını, antipseudomonal ve antistafilokoksik ajanların önceliğini, modifikasyon ilke ve seçimlerini belirlemekte yararlı olacaktır. Bölümümüzde uzayan ateşlerde ek olarak intravenöz immünglobulin uygulaması ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca, tüm yüksek riskli hastalarda veya uzayan ateşlerde uygulanabilen bazı tedaviler, örneğin vankomisin ve amfoterisin B kullanımı, bir taraftan maliyet ve toksisiteyi arttırırken, diğer taraftan da zaman içinde direnç gelişimi ile çok yüksek riskli durumların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin süresi de toksisitenin artması ve mantar infeksiyonlarının ortaya çıkması nedeni ile dikkatle değerlendirilmelidir. Çocuklarda ALL tedavisinin ilk aylarda kesintisiz ve yoğun olması nedeni ile mutlak nötrofil sayısı uzun süreler 500/ $\mu$ L'nin altında kalmakta ve derin nötropeni (< 100/ $\mu$ L) olmadıkça ciddi bir sorun yaratmamaktadır.

Bölümümüzde 1994-1998 yıllarında hemokültürde üreyen 100 mikroorganizma değerlendirilmiş, 55 Gram (+) bakteri, 39 Gram (-) bakteri ve 6 mantar sepsis etkeni olarak saptanmıştır. Gram (+) bakteriler arasında birinci sırada 34 atak ile koagülaz negatif stafilokoklar ve bunu izleyerek 8 atak ile *S. aureus* bulunmuştur (tüm etkenlerin toplam %42'si). Hiçbir olguda inisyel tedavide vankomisin bulunmamasına ve ciddi bir direnç sorunu görülmemesi nedeni ile klinik yanıt alınamayan nadir durumlar dışında modifikasyon olarak ta vankomisin kullanılmamasına rağmen, bu infeksiyonlarda komplikasyon ve mortalite görülmemiştir. Streptokok infeksiyonları için de aynı durum söz konusudur. Diğer taraftan enterokoklarda direnç önemli bir sorun olarak ortaya çıkmış, 5 enterokok izolatından biri sadece vankomisine, biri sadece kloramfenikole hassas, diğer üçü ise üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli bulunmuştur. Kateter kullanımı ile enterokok infeksiyonları yakın ilişki göstermiş ve kateterin çıkartılması gerekmiştir. Gram (-) infeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer alan *Klebsiella*, Enterobakter, *E. coli* ve *Pseudomonas*'lar ise çoklu antibiyotik direnci göstermiş ve mortaliteye neden olmuştur. Bir gözlemimiz de hastane içi inşaat ile tamir veya bo-

ya nedeni ile başka servislere geçici taşınma dönemlerinin özellikle mantar infeksiyonları açısından çok yüksek risk faktörleri olduğudur.

Kliniğimizde son yıllarda kullanıma giren Bactec kültür ve API identifikasyon sistemleri ile kültür pozitifliği ve bakteri ve mantar identifikasyon başarısı artmış, tedavinin yönlendirilmesi için değerli bilgiler birikmeye başlamıştır. Bunların ışığında saptanacak doğru stratejilerin aynı zamanda istenmeyen etkileri, maliyeti ve işgücü gereksinimi olasıca düşük olmalıdır. Sonuç olarak etken ve tedavi ne olursa olsun mortalite yönünden en önemli faktörler altta yatan hastalığın durumu ve hastaların dikkatle yakından izlemi olarak gözükmektedir.