

## O-21

### PEDIATRİK FEBRİL NÖTROPENİK DÜŞÜK RİSKLİ HASTADA TEDAVİ

Gülyüz Öztürk

Febril nötropeni; çocukluk çağı malign hastalık tedavisi sırasında, hemen her hastalık grubunda karşılaşılan en önemli mortalite nedenidir. Son 10 yıla kadar geleneksel ve standart tedavi yaklaşımı; tüm hastaların bakteriyemi ve buna bağlı gelişebilir komplikasyonlar için aynı önemde risk taşıdığı ön bilgisiyle hastanede yatırılarak, intravenöz geniş spektrumlu antibiyotik uygulaması olmuştur. Günümüzde kanser ve enfeksiyona ait veri ve bilgilerin artması; febril nötropenik kanserli çocuk hastanın değerlendirilmesinde hastaya ve hastalığına özel pek çok koşulun dikkate alınmasına, düşük risk-yüksek risk grubunun tanımlanmasına olanak sağlamıştır.

Çocuk hastada altta yatan malign hastalığın tipi ve uygulanan kemoterapinin yoğunluğuna özel olmak üzere nötropeni düzeyinin yanısıra vücuttaki fizik bariyerler, beslenme durumu, mikrobiyal flora, hücrel ve humoral bağışıklık sistemi, dolaşımdaki ve retiküloendotelial sistemde yerleşmiş monosit-makrofaj sistemi, ve nötrofil fonksiyonlarında da değişiklikler izlenir.

İnfeksiyon-nötropeni ilişkisinde dolaşımdaki nötrofil sayısı kadar ateş yükseldikten sonra nötrofil sayısının tekrar koruyucu düzeye ulaşma süresi ve nötropeni gelişme hızı da önem taşır. Dolaşımdaki nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'den az ise enfeksiyona yakınlık söz konusu iken nötrofil sayısı  $100/\text{mm}^3$ 'den az olduğunda enfeksiyon için mutlak risk anlamı taşır. Nötropenin bir haftadan uzun sürmesi enfeksiyonun tekrarlanması veya yeni bir enfeksiyonun gelişmesine eşlik edebilir. Diğer taraftan nötropeni gelişme süresi uzun olanlarda ağır enfeksiyona eğilimin daha az olduğu tanımlanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda; nötrofil sayısı  $100-500/\text{mm}^3$  ve nötropeni süresi 7 günden daha kısa olan hastalar nötropeni sırasında ağır enfeksiyonlar ve komplikasyonlar için düşük risk grubu kabul edilirler.

Düşük riskli hasta tanımlamasında; nötropeni sırasında ateş olmasına karşılık genel durumun iyi olması, enfeksiyon odağı tanımlanamaması, klinik olarak stabil olması, hipotansiyon, intravenöz sıvı desteği gereksinimi, hepatik, renal ve kardiyopulmoner yetmezlik bulguları olmaması, kan kültüründe herhangi bir mikroorganizma üretilmemesi, periferik kanda nötrofil veya trombosit sayısında artış ile izlenebilen kemik iliği yenilenme bulgularının olması, empirik antibiyotik tedavisi ile ateşin hemen kontrol altına

alınabilmesi standartlar olarak yer alır. Son çalışmalarda absolu monosit sayısının  $100/\text{mm}^3$ 'den az ve ateşin  $39^\circ\text{C}$ 'nin üstünde olması, IL-8 düzeyinin yüksek olması ile bakteriyemi olasılığı arasında ilişki olduğuna işaret edilmekte ve bu analizlerin yüksek risk grubunun ayırımındaki yararı vurgulanmaktadır. Hastaların risk grubunun doğru olarak tanımlanması uygulanacak tedavi tipini, süresini, tedaviye bağlı komplikasyonların görülme olasılığını, hastanın yaşam kalitesini, tedavi maliyetini belirleyeceğinden hasta adına güvenlik kaygısı taşıyan hekim için tam anlamıyla mesleğinin sanat ve deneyim boyutunu ifade edecektir.

Pek çok nötropenik çocuk hastada uygulanan ilaca, verilen kan ve kan ürününe veya altta yatan malign hastalığa bağlı ateş reaksiyonu izlenebileceği bilinmekle birlikte infeksiyon olasılığı nedeniyle hemen başlanan empirik antibiyotik tedavisi, infeksiyonun tanımlanmasını engelleyebileceği gibi gereksiz ilaç kullanımına da yol açabilir. Ancak infeksiyon şüphesinde empirik antibiyotik tedavisi kaçınılmazdır. Son 10 yıldır, çocuk hastalarda düşük risk grubunun tanımlanması bu hastalarda geleneksel tedavi yaklaşımları yerine erken taburcu edebilme, hastanede tıbbi stabilizasyon sonrası evde veya poliklinikte intravenöz antibiyotik uygulamaları ya da ağızdan antibiyotik tedavileri gibi yenilik arayışları getirmiştir.

Düşük riskli hastalarda 1-2 günlük hastane izlemi sonrası intravenöz seftazidim veya imipenem monoterapi uygulamasının evde devam ettirilmesi ile ilgili çalışmalar erişkin hastalarda başlamıştır. Henüz yeterli veriler oluşmamakta birlikte bu antibiyotiklerin intravenöz olarak evde uygulanması çocuk hastalarda da kullanımı giderek artış gösteren tedavi modeli olmaktadır. Erken taburcu ve evde tedavi uygulama modelleri içinde; seftriaksonun tek olarak ve aminoglikozid grubu ile birlikte günde tek doz uygulaması *P. aeruginosa* dışında geniş spektuma sahip olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle daha sık olarak seçilmektedir.

Diğer taraftan düşük riskli febril nötropenik hastalarda daha önce profilaktik kullanılmamışlarsa oral florokinolon tedavisi önerilmektedir. Ofloksasin ile evde tedavide %75 başarı, %4 mortalite tanımlanmıştır. Siprofloksasin ve klindamisin oral kombinasyonu ile %85 başarı saptanmışsa da ağızdan tedavide daha etkili ilaç gereksinimi vurgulanmıştır. Antibiyotik arayışlarının yanısıra ASCO kriterlerine karşın rhG-CSF uygulamasının bu hastalardaki yararı halen tartışılmaktadır.

Düşük riskli hastalarda çeşitli tedavi arayışları devam ederken günümüzde önerilen standart; antibiyotik seçiminde monoterapiye öncelik verilmesidir. Tedavi süresi ile ilgili iki farklı yaklaşım tartışılmaktadır. İlk öneri düşük risk kriterleri tümüyle geçerli ise; ateşsiz 24 saati takiben en az 48 saat

nce alınmış kültürlerde üreme olmadığı gözlendikten sonra nötrofil sayısında yükselme varsa ve hastanın genel durumu iyi ise antibiyotiklerin kesilmesidir. İkinci neri ise antibiyotik tedavisine afebril hastada absolu nötrofil sayısı 500/mm<sup>3</sup> ulaşana kadar veya 14 gün tamamlanana kadar devam edilmesidir.

Düşük riskli febril ntrogenik ocuk hastaların çoğunluğunu solid tümör ve lenfoma hastaları oluşturmaktadır. Akut lösemili ve myeloablatif tedavi alan hastalarda beklenen ntrogeni süresi genellikle 10 günden uzundur. Akut lösemili hastalarda sadece idame tedavisi sırasında düşük risk grubu standartları gözlenebilir. Ancak günümüzde pek çok kemoterapi şemasında hematopoitik büyüme faktörlerinin kullanılıyor olması düşük riskli febril ntrogenik hasta grubunun genişlemesine neden olabilir. EORTC alışma grubu sonuçları göz önüne alınırsa düşük riskli febril ntrogeninin tanım ve tedavisinin özellikle ocuk yaş grubu için önemli olacağı açıktır.

Dikkatli hasta seçimi, yakın izlemin yanısıra hasta-hasta yakını-sağlık personeli iř birliği, düşük riskli febril ntrogenik hastaların evde tedavilerine olanak sağlayacaktır.