

## İNCELEME YAZILARI

## NÖTROPENİK ATEŞ

## FEBRILE NEUTROPENIA

Kenan AKSU  
Seçkin ÇAĞIRGAN

## SUMMARY

There have been many factors that predispose the patient with cancer or hematologic malignancy to infections. As neutropenia and fever have been frequently encountered in this immunocompromised patient group, mortality and morbidity rates are still high. The general approach to neutropenic patient all around the world follows a trend of standardization. Many therapeutic schemes have been created as the results of these standardization efforts. To us, the far most point that is reached at the moment is adapting the therapy to the patient, that is, individualization.

(Key Words: Chemotherapy, Leucopenia)

## ÖZET

Kanser veya hematoloji hastalarında birçok risk faktörü enfeksiyonlara ortam hazırlamaktadır. Nötropenin ve ateşin birlikte sıkça görüldüğü bağışıklık sorunlu bu hasta grubunda ölüm oranları halen yüksekliğini korumaktadır. Genel olarak nötropenik ateşe yaklaşım, tüm dünyada standardize edilmeye çalışılmaktadır. Bu standardizasyon çabaları sonucunda ortaya birçok tedavi şeması çıkmaktadır. Bizce, gelinen son nokta bu tedavilerin has-taya göre değiştirilmesi yani bireyselleştirilmesidir.

(Anahtar Sözcükler: Kemoterapi, Lökopeni)

İç Hastalıkları ABD (Uz.Dr.K Aksu)  
Hematoloji Bilim Dalı (Doç.Dr.S Çağırğan)  
Ege Üniv. Tıp Fakültesi Bornova-İZMİR

Yazışma :Uz.Dr.K Aksu  
80 Sk. No:27/3 35040 - İZMİR

Periferik kanda parçalı nötrofillerin mutlak değerinin  $1800 / \text{mm}^3$  ün altına düşmesine nötropeni denir. Nötropeni değeri  $1000 / \text{mm}^3$  ün altına düştüğünde ise yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyon görülme şansı daha da artmıştır. Nötropenik ateşin tanımı şöyle yapılabilir.

- Mutlak nötrofi sayısı  $1000 / \text{mm}^3$  den daha az ancak hızla düşüyorsa, veya mutlak nötrofil sayısı  $500 / \text{mm}^3$  ün altındaysa,

- Ağızdan ölçülen ateş 1 kez  $38.3^\circ\text{C}$  veya daha fazla olmuşsa veya 12 saat içinde iki kez  $38.0^\circ\text{C}$  olmuşsa o hastada nötropenik ateş var demektir.

Nötropeni, kanser hastalarındaki morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Kanser hastalarında ölüm nedenlerini sıralayacak olursak; bakteri veya mantar enfeksiyonu nedeniyle ölüm % 35, kanama ve enfeksiyon bulguları %27, diğer (çoğu metabolik) % 20 ve kanserin ilerlemesi %18'dir. Görüldüğü gibi enfeksiyon nedeniyle ölüm neredeyse hastaların yarısında saptanan nedendir.

Ateşli nötropenik hastada ateşe yol açabilecek nedenleri (%20'ler kuralı) 5 alt grupta toplayabiliriz<sup>1</sup>:

1. Bakteriyemik enfeksiyon (%20),
2. Mikrobiyolojik olarak belirlenmiş enfeksiyon (%20),
3. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon (%20),
4. Olası ama kanıtlanmamış (ampirik tedaviye yanıt veren) enfeksiyon (%20).
5. Nedeni belirsiz ateş (%20).

Bu nedenlerden dolayı nötropenisi olup ateşi çıkan hastalarda başka klinik bulgular olmasa bile aksi kanıtlanıncaya kadar bir enfeksiyon hastalığının varlığı düşünülmelidir. Görüldüğü gibi nötropenik hastalarda ateş nedenlerinin %20'si enfeksiyon dışı nedenlere bağlıdır. Enfeksiyon dışı ateş nedenleri olarak şunlar sayılabilir: Primer hastalık (Hodgkin hastalığı, lenfomalar, hepatoma, hipernefroma, akut lösemiler gibi), kemoterapötik ilaçlar (aktinomisin D, L-asparajinaz, sitozin arabinozid, daunoru-

bisin, allopurinol, interferon, klorambusil, hidroksiüre...)<sup>2</sup> kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, tanı veya tedavi amacıyla yapılan girişimlerin komplikasyonları (hematom, ateletaksi, steril abse, trombofili gibi), tümör embolisi, doku nekrozu gibi.

### Enfeksiyon riskini arttıran faktörler

Kanser hastalarında enfeksiyonlara karşı duyarlılık artmıştır. Bu artışa yol açan risk faktörleri şunlardır:

- Beslenme bozukluğu ve kaşeksi: Kanser eşlik eden kaşeksi zemininde hücrel ve humoral bağışıklık sisteminde bozukluklar oluşmakta, savunma mekanizmaları ve enfeksiyonlara direnç azalmaktadır.

- Mukoza ve deri gibi normal anatomik engellerin bozulması: Solid tümörlerin tıkaması, radyoterapinin yerel doku hasarı veya tedaviyle ilişkili olarak bariyerlerin bozulması olabilmektedir.

- Hücrel ve humoral bağışıklığın bozulması: Nötropeni, niteliksel fagositoz bozuklukları, lenfosit işlev kusurları, antikor yapımında azalma, kompleman aktivitesinde azalma, opsonik aktivitede azalma meydana gelmektedir.

- Splenektomi: Splenektomi geçiren kişilerde S.pneumoniae, H.influenzae, N.meningitis gibi kapsüllü bakterilerde hızlı seyirli, sıklıkla öldürücü olabilen enfeksiyonlara rastlanabilir. Splenektomi sonucunda antikor üretiminde eksikliğin yanısıra fagositozu uyaran bir peptid olan tuftsin yetersizliği de gelişebilmektedir.

- Damar yolu veya idrar yolu'nun (kateter, sonda vs) kullanımı: Yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal enfeksiyonların %40'ı ateter yoluyla enfüzyona bağlıdır. Kateter enfeksiyonu, riskini arttıran faktörler arasında hastaların cilt florasının bozulması, sağlıklı personelin el yıkama hijyenine uyumaması, kirli cilt kremleri kullanılması, kateter bakımına uyulmaması sayılabilir. En sık gram pozitif mikroorganizmalar Candida, daha az olarak gram negatif mikroorganizmalarla kateter enfeksiyonları oluşur. Eğer, vasküler bir kateterde derialtı

tünel enfeksiyonu, septik emboli, tıkalı kateter durumu varsa, basillus, asinetobakter, S. maltofili ve P. aeruginosa'ya bağlı bakteriyemi veya kandidemi olmaksızın kateter derhal çıkartılmalıdır.

• Fagositik direncin bozulması: (granülositopeni ve monosit/makrofaj işlev bozukluğu). Enfeksiyöz ajana karşı savunma görevini polimorfonikleer lökositler yerine getirir. Nötropenik hastalarda bu hücrelerin olmaması nedeniyle mikroorganizmalara karşı yanıtta defekt vardır. Makrofajlar kemoterapiye daha dirençlidirler ve nötropeni sırasında fagositik işlevlerin devamını sağlarlar. Özellikle mikobakteri, listeriya, brusella, mantar, protozoon ve virüslere dirençte önemlidirler.

Yukarıda belirtilen risk faktörleri arasında nötropeni en sık karşılaşılan, morbidite ve mortaliteyi en yüksek oranlarda etkileyen faktördür. Enfeksiyon riski nötropenin derinliği, süresi ve nötropeniye giriş hızı ile doğrudan ilişkilidir. Nötropenin süresi uzadıkça enfeksiyon riski ve ölüm oranlarında artış görülmektedir. Enfeksiyon riskinin artışı hastanede kalma ve doğal floranın hastane kolonileri ile değişikliğe uğramasının da önemli rolü vardır. Nötrofil sayısı 100'ün altında olduğunda bakteriyemi ve fungal enfeksiyon riski oldukça yüksektir. Nötropenik ateşli hastalarda nötropeni nedeniyle enflematuar yanıt zayıftır. Ateş dışında enfeksiyon bulguları (fizik muayene ve laboratuvar olarak) saptanamayabilir.

Temeldeki birincil hastalığın bağışıklık sistemine olan etkilerinden dolayı bazı enfeksiyonlara karşı yatkınlık ortaya çıkmaktadır. Örneğin Hodgkin hastalığında varisella zoster veya Listeria monositogenes gibi özel enfeksiyonlara yatkınlık vardır çünkü Hodgkin hastalığında hücresel bağışıklıkta sorun vardır. Bu durum da çeşitli mantar (Kriptokokus neoformans), mykobakteria, virüs, (varisella zoster, sitomegalovirus) enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Multipl myelom veya makroglobulinemik hastalarda hipogamaglobulinemi nedeniyle tekrarlayan en-

feksiyonlar sık görülebilmektedir. Sezary sendromu ve mikozis fungoidesli hastalar da deriyi tutan bakteriyel enfeksiyonlara karşı bir yatkınlık taşırlar. Hairy-cell lösemili hastalarda nötropenin yanı sıra, monositopeni ve lenfosit işlev eksiklikleri nedeniyle çeşitli intrasellüler bakteriler (mykobakteria, salmonella) ve viruslarla enfeksiyona duyarlılık artmıştır.<sup>3</sup> Yine orak hücre hastalığında S.pneumonia ve H. influenza enfeksiyonlarına karşı bir yatkınlık vardır (mikroinfarktlar nedeniyle ve dalağın süzme işlevinin bozulmasına bağlanmaktadır)<sup>4</sup>. Hastalık ve tedaviye bağlı nötrofil işlev bozuklukları da olabilir. Örneğin, lenfoma ve bazı karsinomlarda spontan migrasyon ve kemotaksiste azalma, steroid tedavisinde fagositoz ve migrasyon azalması, morfin tedavisi ile doza-bağımlı nötrofil baskılanması gibi.

#### Nötropenik ateşte ilk değerlendirme

Bu hastalarda erken ve doğru tanı konmak isteniyorsa yapılması gereken ilk eylem iyi bir anamnez ve fizik bakı yapmaktır. Olgunun nötropenik ateş kriterlerini taşıyıp taşımadığını saptanmalıdır. Bazen nötropenik hastaların ateşi olmadığı halde enfeksiyonu olabilmektedir. Örneğin Klostidium septikum enfeksiyonları nötropenik hastalarda ateşsiz seyredebilir. Hipotansiyon, ishal veya ciddi kanama saptanması hastanın yükek riskli nötropenik ateşli bir hastayı işaret eder. Nötropenik hastalarda ateş ağızdan veya koltukaltından ölçülmelidir. Nötropenik hastalarda ateş ölçümü için rektal termometreyle ölçülmelidir (bu bölge bu hasta grubunda sıklıkla enfeksiyon odağı olabilir ve aynı zamanda bu hastalar trombositopenik olduğu için termometre kırılması ve kanamalar görülebilir).

Kan sayımı olgunun nötropeniye eşlik eden başka bir sitopeninin olup olmadığını göstermesi açısından faydalıdır. Kan biyokimyası mutlaka görülmelidir. Karaciğer veya böbrek fonksiyonlarında bozukluğun saptanması, tedavide uygun ajanların seçilmesi veya ek tedavi seçenekleri açısından önemlidir. Nötropenik hastada inatçı ateş, karın ağrısı ve alkalin fosfataz

artışı varsa mutlaka **hepatosplenik kandidiyazis** akla gelmelidir. Nötropenik ateşte en sık tutulan organ olması açısından (ön-arka) akciğer grafisinin de görülmesi uygun olacaktır.

Olgunun nötropenik ateş ölçütleri taşıyıp taşımadığı saptandıktan sonra nötropenik hastaların yalnızca %60'ında ateş nedeninin saptanmış veya gizli bir enfeksiyon olduğu hatırlanmalı, farklı venlerden veya her kateter lümeninden en az 3 ayrı kan kültürü alınmalı ve hızla laboratuvara ulaştırılmalıdır. Kateter çıkış yerinden kültür ve yayma yapılabilir. Burun boğaz, rektal bölge gibi özel bölgelerden hastanın durumuna göre kültürler yapılabilir. İshalli veya balgam çıkaran hastalardan uygun kültürler mutlaka alınmalıdır. Nötropenik ateşli hasta karşısında klinisyenin en önemli desteğinin güçlü bir klinik mikrobiyoloji laboratuvarı olduğu unutulmalıdır.

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı bu hastalardan gelen materyellere farklı bir yaklaşım göstermelidir. Örneğin gram boyasında gerekli sayıda PNL görülemeyebileceği bilinmeli ve gelen her tür örnek örneği mutlaka ekilmelidir. Bu tip hastalardan gelen tüm örneklerin mutlaka mantar kültürleri de yapılmalıdır. İdeal balgamda normalde en az 25 lökosit görülmesi gerekirken bu hastalardan gelen balgamlara lökosit görülmeyebilir. İdrar yolu enfeksiyonlarında genellikle piyüri ya çok azdır veya yoktur. Yakınmasız hastalarda rutin olarak lomber ponksiyon veya sinüs grafisi önerilmemektedir.<sup>5</sup>

Nötropenik hastalarda enfeksiyon kaynağı %85 endojen floradır. Bunun çoğunluğu da gram negatif bisillerdir. Hastaneye yatan hastaların önemli bir kısmı yatışı izleyen ilk bir hafta içinde hastane mikroflorasındaki bakteriler ile karşılaşmaktadır. Hastaneye yatma endojen mikrobiyal floranın değişimi için tek başına yeterli bir koşuldur. Bulaşma oranı altta yatan hastalığın ağırlığı ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

Nötropenik ateşte en sık tutulan odaklar

şunlardır: akciğer %25, deri, yumuşak doku, I.V. kataterler %15, perine %10, idrar yolu %5-10, burun ve sinüsler %5, gastrointestinal sistem %15. Mortalitesi en yüksek olan enfeksiyon alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır.

Nötropenik ateşli hastalar tedavileri ve mortaliteleri açısından risk gruplarına ayrılarak izlenirler. Kemik iliği baskılanmasının kısa sürede ortadan kalkması, dolayısıyla nötropeni süresinin 10 günden kısa sürmesi beklenirken, solid tümöre sahip olan, kemik iliği baskılanmasında düzelme saptanan (nötrofil sayısı>100/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı>75.000/mm<sup>3</sup>), organ sistemlerine ilişkin işlev bozukluğu, ağır mukozit, ishal, perianal enfeksiyon, yaygın sellülit veya pnömoni bulunmayan, kanseri gerileyen, kan kültürlerinde üreme olmayan, 24 saatten daha uzun süre ateşsiz dönemleri olan, yerel enfeksiyonları kontrol altında olan, hastanede I.V. antibiyotik vermek için başka nedenleri olmayan, hastaneye kolayca ulaşabilir olan hastalar düşük riskli nötropenik ateş hasta grubunu oluşturur (Tablo 1). 10 günden uzun süreli nötropenik kalması beklenen ve ağır nötropenisi (PNL <100/mm<sup>3</sup>) mevcut olan, altta yatan kanseri kontrolsüz halde bulunan, önceden hastaneye yatma öyküsü olan, ilave olarak hipotansiyon ve/veya bilinç bulanıklığı, solunum yetmezliği, su kaybı, ishal, yetersiz beslenme, belirgin ve ciddi kanaması olan hastalar yüksek risk grubuna girmektedir. Düşük risk grubuna yoğun kemoterapi almamış solid tümörlü hastalar, yüksek risk grubuna akut lösemisi olan hastalar örnek gösterilebilir. Düşük ve yüksek risk grubu diye hastaları ayırmamız bize tedavide ve hastaneye kabulde yararlı olacaktır.<sup>36</sup>

Yüksek risk grubundaki hastalarda nötropenik ateş atağının tedavisi mutlaka hastanede ve I.V. antibiyotiklerle uygulamayı gerektirirken, düşük risk grubundaki hastalarda hastane içinde veya dışında oral antibiyotiklerin kullanımı veya kısa süreli hastanede parenteral antibiyotik tedavisini takiben hastane dışında oral veya parenteral tedavi uygulanabilir.

**TABLO 1: Nötropenik ateşli, düşü risk grubundaki hasta<sup>6</sup>.**

- Kemik iliği baskılanmasında düzelme
- Mutlak nötrofil sayısı < 100/mm<sup>3</sup>
- Trombosit sayısı > 75.000/mm<sup>3</sup>
- Bir önceki kemoterapiden sonra en az 10-20 gün (iliğin toparlanmasına yetecek süre) geçmiş olması
- Morbiditeye etki edebilecek faktörlerin olmaması (hipotansiyon, organ bozuklukları gibi)
- Mukozit, ishal, perianal enfeksiyon, yaygın selüit veya pnömoni olmaması
- Hastanın taburcu olduktan sonra hastaneye kolay ulaşabilir olması
- Kan kültürlerinde üreme olmaması
- 24 saatten uzun süren ateşsiz dönemin olmaması
- Yerel enfeksiyonların kontrol altında olması

Nötropenik ateşli hastalarda uzun hastane yatışlarının bazı sakıncaları vardır. Yüksek maliyet, kullanılan antibiyotiklerin organ toksisitesi, nozokomiyal mantar, bakteri veya aviral patojenlere maruz kalma, yaşam kalitesinde azalma, iş, okul ve ev ortamından uzak kalma ve bunun getirdiği psikolojik etkiler gibi.<sup>7</sup> Tüm bu nedenlerden dolayı nötropenik ateşli hasta eğer hastane dışında tedavi olmaya uygun durumdaysa vakit kaybetmeden taburcu edilmelidir.

Nötropenik hastalardaki öldürücü enfeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenlidir. 1970'li yıllarda nötropenik ateşli hastalarda gram negatif bakteriler tüm enfeksiyonların 2/3'ünü oluştururken 1986'dan sonra gram pozitif bakteriler daha sık rastlanan patojenler haline gelmiştir.<sup>8</sup> 1980'lerde artış gösteren septik şok, yaygın damar için pıhtılaşma (Disemine intravasküler koagülasyon=DİK) ve yetişkin solunum sıkıntısı sendromu (YSSS) ile seyreden  $\alpha$ -hemolitik streptokok ve stafilokoklar hariç gram pozitif bakterilerin yol açtığı ölüm oranları düşüktür. 1980 sonrası artan gram pozitif mikroorganizmalardan özellikle ikisi yüksek mortalite ile seyretmeye başlamıştır. Birincisi, alfa-hemolitik streptokoklardır ve septik şok, DİK ve YSSS ile beraberliği sıktır. Diğeri, koagülaz negatif stafilokoklardır. Sıklıkla uzun süreli I.V. ka-

teteri olan hastalarda hastalık etkenidir. Gram pozitif bakterilerin görülme sıklığının artmasının nedenleri şunlardır:

- Yoğun ve uzamış kemoterapi kullanımı,
- Gram negatif bakterilere karşı koruyucu antibiyotiklerin kullanımı (kinolonlar gibi),
- Vankomisin direnci,
- Damariçi kateter kullanım sıklığının artması,
- Mukozal membran hasarının artması (radyoterapi vs.),
- Mukozalarda atipik herpetik lezyonların bulunması

## TEDAVİ

### Bakteriyel enfeksiyonlar

Bu hastalarda en sık bakteriyemi etkeni olabilecek mikroorganizmalar aerobik gram pozitif koklar ve aerobik gram negatif basillerdir. Bu mikroorganizmalar hayatı tehdit eden yüksek riskli enfeksiyonlara yol açtıklarından bunları hedef alan antibiyotiklerin acilen başlanması gerekir. Bu hastaların tedavisinde tek veya kombine antibiyoterapi ile ağızdan veya parenteral uygulama söz konusudur. Bu seçenekler için hastalar bazı sınıflara ayrılırlar. Tek ajan antibiyoterapisi için granülosit sayısı 100-1000/mm<sup>3</sup> arasında olmalı, beklenen tedavi süresi 10 günden az olmalı ve komplikasyon olmamalıdır. Kombinasyon tedavisi için ise granülosit sayısı 1000/mm<sup>3</sup> 'den az olmalı, fakat bu sayının 100/mm<sup>3</sup> 'den az olması beklenilmeli, beklenen nötropeni süresi 10 gün veya daha fazla olmalı ve komplikasyon olmamalıdır. Kombinasyon tedavisi + glikopeptid tedavisi için granülosit sayısı 1000/mm<sup>3</sup> 'den azdır, fakat 100/mm<sup>3</sup> 'den az olması beklenmektedir. Beklenen nötropeni süresi 10 gün veya daha fazladır. Bu grupta diğer 2 gruptan farklı olarak komplikasyonlar (hipotansiyon, YSSS I.V. kateter giriş yerinde inflamasyon, tekrarlayan ateş atakları, metisiline dirençli stafilokokus aureus veya enterokok üreyen hastalar) vardır.

Bu komplikasyonların varlığı başlangıçta körlemesine glikopeptid antibiyotik eklenmesini gerektirir.

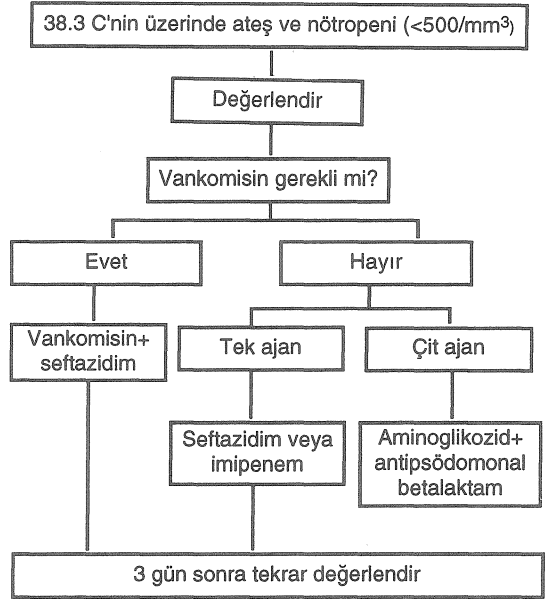
**Düşük riskli nötropenik ateşli olgularda,** eğer olgunun bulantı, kusma gibi ağızdan alımını engelleyen bir durumu yoksa veya hastanın uyumu iyi, kontrole gelebilecek bir hastaysa, ayaktan antibiyotik önerilir. Eğer hastanın santral venöz kateteri varsa ise, ağızdan alımı engelleyen mukozit veya bulantı, kusma gibi bir durumu varsa evde enfüzyon şeklinde parenteral antibiyotik tedavisi verilebilir. Gerekğinde hastaneye ulaşması sorunlu, evde tedaviye yardımcı olabilecek bir bakıcı olmaması, hastanın eğitim durumu düşük ise, hastanın risk değerlendirmesi güvenilir değilse, hastanede kısa süreli parenteral tedaviyi takiben ağızdan tedaviye geçilebilir. Düşük risk grubunda olsa da, hastaneye ulaşması sorunlu olabilecek hastalara hastanede oral antibiyotik tedavisi verilebilir.

Başlangıç antibiyotik tedavisinde, hekimin dikkat etmesi gereken konularda birisi de organ toksisitesine yol açan veya ilaç allerjisine yol açan kombinasyonlardan sakınmaktır. Örneğin sisplatin, amfoterisin B, siklosporin ve aminoglikozid kombinasyonlarından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. İlaç plazma konsantrasyonları takip edilebiliyorsa (aminoglikozid gibi) bunların tayini faydalı olabilir.

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) 1977 Eylül ayında yayınlanan önerilerine göre febril nötropenik atakların başlangıç tedavisinde 3 farklı antibiyotik tedavisi uygulanabilmektedir (Şekil 1)<sup>9</sup>. Bunlar çift ajan (antipsödomonal betalaktam ve aminoglikozid kombinasyonu), tek ajan (seftazidim veya karbapenem türevi antibiyotik) veya seftazidim ve vankomisin kombinasyonudur.

Seftazidim veya karbapenem tek ajan tedavisinin avantajları; maliyet ve toksisitesinin az olması, başlangıçta kombinasyon tedavisi kadar etkin olması, psödomonas enfeksiyon riski olmayan hastalarda ilk tercih edilen tedavi şekli olmasıdır. Bu tedavinin dezavantajları; sık

ŞEKİL 1: Nötropenik ateşte başlangıç tedavisi



düzeltilme gerekebilmesi, tedavi sırasında direnç gelişebilmesi, *S.epidermidis*, *Metisiline direçli S.aureus*, enterokok ve diğer gram pozitiflere karşı etkinliğinin düşük olmasıdır. Günümüzde kinolon tedavisi, rutin olarak başlangıç tedavisinde önerilmemektedir.

Çift ajanlı tedavi avantajları çoğu gram negatif bakteri için sinerjist etkili olması, tedavi sırasında direnç gelişme olasılığının düşük olması ve standart bir tedavi halini almış olmasıdır. Dezavantajları ise gram pozitif bakterilere karşı etkinliğinin az olması, renal veya koklear aminoglikozid serum düzeyini izlemenin gerekli olmasıdır. Seftazidim, seftriaksone göre daha fazla antipsödomonal etkinliğe sahip olduğunda daha çok tercih edilmektedir. Tek başına aminoglikozitlerle tedavi önerilmemektedir.

Vankomisinin ve antipsödomonal sefalosporin kombinasyonunun avantajları ise etkin bir gram pozitif spektrum (koagülüz glumsuz stafilokoklar, MRSA, korinebakteriyum spp., alfa-hemolitik streptokoklar) sağlamasıdır. Dezavantajları ise yüksek maliyet olması, toksisitede artma, direnç

gelişimi, başlangıçta kullanılan hastalarda yaşam süresini uzatamamasıdır. Vankomisin ile başlamanın bazı endikasyonları vardır. Bunlar, ağır mukosizin olması, hastanın kinolon profilaksisi alıyor olması, metisiline dirençli S.aureus ve penisilinsefalosporine dirençli S. pnömonie üremesi, kateterle ilişkili enfeksiyonun varlığı ve hipotansiyondur (Tablo 2)<sup>9</sup>. Teikoplanin, vankomisin alternatifi bir antistafilokoksik antibiyotiktir. Yapılmış kontrollü çalışmalar, teikoplaninin ateş, hipotansiyon, nefrotoksisite ve ototoksisite yönünden vankomisinden farkı olmadığını, vankomisinden tek üstün yanının daha az döküntü yaptığını göstermiştir.

**TABLO 2:** Başlangıçta Vankomisin kullanım endikasyonları<sup>9</sup>.

Ağır mukozit
Hastanın kinolon profilaksisi alıyor olması
Metisiline dirençli Saureus üremesi
Pen-sefalosporine dirençli S.pnömonie üremesi
Kateterle ilişkili enfeksiyon varlığı
Hipotansiyon

Başlangıç tedavisinin etkinliğini görebilmek için en az 3 güne ihtiyaç vardır. Körleme tedavi sonrası, ateşi 3 günden fazla süren hasta tekrar değerlendirilir. Eğer hastanın genel durumu iyi ise aynı tedavi devam ettirilir. Etken mikroorganizma ortaya konmuşsa antibiyotik tedavisi ona göre değiştirilir. Etken mikroorganizma izole edilememişse başlangıç antibiyotik tedavisi en az 7 gün sürdürülmelidir. 48 saat ateş olmayan nötropenik hasta düşük risk grubundaysa parenteral antibiyotikler ağızdan tedaviye değiştirilebilir (Şekil 2). IDSA 97 önerileri içindeki önemli yeniliklerden birisi, 72 saattir ateşi saptanmayan ve düşük risk grubuna giren hastalara parenteral tedavi yerine ağızdan antibiyotiklerin kullanılabilmesidir.

Üç günden fazla ateşi devam eden ve enfeksiyon odağı olarak herhangi bir odak saptanamayan hastalarda kullanılan antibiyotiklere dirençli bakteriyel enfeksiyon,

**ŞEKİL 2:** Tedavisinin ilk 3 gününde ateşsiz seyreden hasta



organizmada yeni bir enfeksiyon hali, kullanılan antibiyotiklerin doku veya serum düzeylerinin yetersiz oluşu, ilaç ateşi veya gizli bir enfeksiyon hali (abse gibi) düşünülmelidir. Hekim, 4-5. günlerde tedaviyi bu açılardan tekrar gözden geçirilmelidir. 4-7. günlerde, devam eden antibiyotik tedavisine rağmen devam eden ateş durumu ve ateş nedeni olabilecek bir enfeksiyon odağı bulunamıyorsa bu durumda tedavi açısında 3 seçenek vardır. Birincisi, başlangıç antibiyotik tedavisine devam etmek, ikincisi antibiyotikleri değiştirmek veya yeni antibiyotik eklemek, üçüncüsü de antibiyotik tedavisini değiştirerek veya değiştirmeden tedaviye amfoterisin B eklemektir. Başlangıç antibiyotik tedavisinde vankomisin varsa ve 4-5 günlük tedavide rağmen hastanın ateşi düşmemişse vankomisin gibi çok önemli bir ilaca karşı direnci kırmak için vankomisin kesilebilir. 1 haftadan uzun süre antibiyotik alan ve buna rağmen ateşi düşmeyen hastalarda özellikle kandida veya aspergillus türleri ile mantar enfeksiyonu şansı oldukça yüksektir. Yapılan kültürler sonrası sistemik bir mantar enfeksiyonu gösterilemiyorsa başlanan amfoterisin B'nin ne kadar süre ile kullanılacağı konusunda bir görüş birliği yoktur.

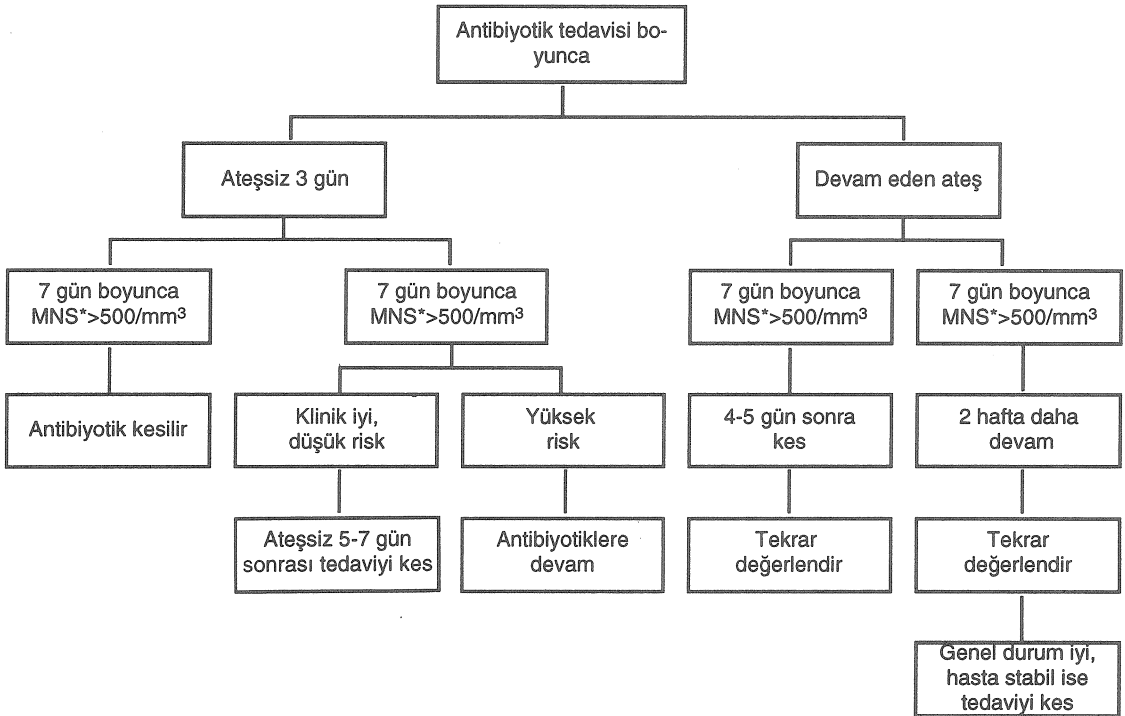
Antibiyotik tedavisi başladıktan sonraki

ilk 7 gün içinde hastanın ateşi düşmüş ve nötrofil sayısı  $\text{mm}^3$ 'de 500'den fazla olmuşsa bu hastanın tedavisi kesilebilir. İlk 7 gün içinde ateşi düşmüş fakat mutlak nötrofil sayısı hala  $\text{mm}^3$ 'de 500'den az olan hasta eğer düşük risk grubundaysa 5-7 günlük ateşsiz dönemden sonra antibiyotikleri kesilebilir. Fakat yüksek risk grubundaysa (mukoziti var, nötrofili  $\text{mm}^3$ 'de 100'den az ise ve genel durumu düzelmemiş değilse) kullandığı antibiyotiklere devam edilir. İlk 7 gün içinde ateşi devam eden fakat nötrofil sayısı  $\text{mm}^3$ 'de 500 ve üzerinde olan ve geniş spektrumlu antibiyotikler alan hastalar için, nötrofil sayısı 500'ün üzerinde ise en az 4-5 gün daha antibiyotik kullanımının devamı önerilmektedir. Nötrofil sayısı 500'ün altında ve ateşi devam eden hastada antibiyotik kullanımına devam edilmelidir (Şekil 3). Bu arada enfeksiyon odağı gösterilemiyorsa sistemik mantar en-

feksiyonların gösterilebilmesi için bilgisayarlı karın tomografisi faydalı olabilir. Nötropenik ateş ile ilgili tüm basamaklarda sıkça kullanılan bir cümle vardır "tekrar değerlerdir". Bu, hastalarda genel durum ve klinik sıkça ve hızla değiştiği için kullanılmaktadır.

Akut karın tablosu veya özellikle sağ alt kadrana lokalize ağrısı olan nötropenik hastada tiftitis (nötropenik kolitis) tablosu akla gelmelidir. Bu durumda hastaların almakta olduğu tedaviye anti-anaerobik antibiyotiklerin eklenmesi ve cerrahi müdahale açısından yakından gözlem gerekir. Tedavi sırasında kanlı veya kansız ishali gelişen hastalara diğer etkenlerin yanısıra *C.difficile*'ye bağlı psödomembranoz enterokoliti de düşünülmelidir. Bu hastalarda rektoskopik incelemede rektum mukozasında sarı-beyaz renkli psödomembranların görülmesi tanı koydurucudur. Ayrıca gaitada

ŞEKİL 3: Antibiyotik tedavisinde izlenecek yol.



\*MNS: Mutlak nötrofil sayısı



*C.difficile* toksininin saptanması da karakteristiktir<sup>10</sup>.

Son yıllarda giderek artan oranlarda etken olarak ortaya çıkan gram-pozitif bakterilerle arasında alfa-hemolitik streptokoklar da dikkati çekmektedir. Özellikle Arabinosid-C ile tedavi edilen ve ciddi mukoziti olan hastalarda bakteriyemi ve bazen bu tabloya eşlik eden yetişkin solunum sıkıntısı sendromu gözlenmiştir. Streptokok enfeksiyonlarının ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörü de kinolonlarla yapılan koruyucu tedavidir.

Nötropenik hastada izlem sırasında rektal duyarlılığın ortaya çıkması ve perianal sellülit, anal fissür, nekrotizan gingivostomatit gibi enfeksiyon veya belirtilerin saptanması halinde tedaviye anti-anaerobik bir ajanın da eklenmesi planlanmalıdır. Bu amaçla bir  $\beta$ -laktam/ $\beta$  laktamaz inhibitörü kombinasyonu veya metronidazol kullanılabilir. Ampirik tedavide imipenemin kullanıldığı hastalarda, anti-aneerobik etki olduğunda böyle bir değişikliğe gerek kalmaz<sup>10</sup>.

Koruyucu olarak ağızdan antibiyotik kullanımı, özellikle gram pozitif bakterilerin bu antibiyotiklere direnç geliştirdiğinin anlaşılmasından ve gram pozitif enfeksiyonlarının mortalite oranlarının artmasıyla terkedilmiştir. Bugün için ağızdan antibakteriyel profilaksi, sadece kemik iliği nakli yapılmış ve ilik yerleşinceye kadar geçen sürede kinolon türevi antibiyotiklerle uygulanmamaktadır.

### Mantar enfeksiyonu

Otopsi vakalarında %20-65 arasında değişen oranlarda mantar enfeksiyonu gösterilmiştir. Mantar enfeksiyonlarının sıklığını arttıran faktörler şunlardır: Nötropeni, nötrofil işlev kusurları, lenfopeni, baskılanmış bağışıklık, hematolojik kanserler, kortikosteroidler, antibiyotik tedavisi, intravasküler kateterler, total parenteral beslenme, beslenme bozukluğu, kronik hastalık, diyabet ve asidoz, alkol ve ilaç bağımlılığı. Kanserli hastalara içinde

mantar enfeksiyonların en sık lösemi hastalarında görülmesi, çoğu yaygın mantar enfeksiyonunun nötrofillerin bu tür enfeksiyonlardaki önemine işaret eder. Akut lösemili hastalardaki mantar enfeksiyonların %20-30'unu mantarlar oluşturmaktayken lenfomalarda bu oran %10-15, solid tümörlü hastalarda ise %15 civarındadır. Akut lösemide en sık görülen etkenler *Candida* (%40-80), *Aspergillus* (%20-50), *Mucor* (%5-20) ve daha seyrek olarak *Torulopsis glabrata*, *trikosporon* ve *Fusarium* türleri, *Pseudoallescheria boydii*'dir. Hücrel bağışıklık yetmezliği olan kanser hastarında kriptokokus neoformans önemli bir enfeksiyon etkenidir<sup>11</sup>.

Nötropenik ateşli hastalarda orofaringeal bölge farklı tipte mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar açısından odak teşkil eder. En sık ratlanan enfeksiyonlar ağız ve farinkste psödomembran oluşumu ile karakterize kandida enfeksiyonlarıdır. Plaklardan alınan yaymada maya ve/veya psödohipflerin gösterilmesiyle tanı konulur. Lezyonlardan kültür alınarak etken kandidantip tayininin yapılması tedavi planı açısından önem teşkil eder. Orofaringeal kandidiyazis tedavisinde flukonazol etkili olabilir fakat derin kiotların tedavisinde flukonazol etkili değildir. *C.Albicans* ile *C.tropicalis*, *Torulopsis glabrata* ve *C.krusei* dışındaki nonalbicans kandida enfeksiyonlarındaki flukonazol tedavide başarılıdır. *C. krusei* enfeksiyonlarında tek tedavi seçeneği amfoterisin B olmalıdır. Orofaringeal lezyonlarla birlikte ciddi yutma güçlüğü olan hastalarda mutlaka endoskopi yapılarak görülen lezyonlardan yayma, kültür için sürüntü ve patolojik inceleme için biyopsi alınmalıdır. Baryumlu grafilerde görülen "güve yeniği" manzarası spesik olmayıp, herpetik ya da reflü özafajitte de görülebilmektedir. Mantar enfeksiyon profilaksisi için flukonazol kullanımı önerilmiştir. Halen birçok merkez profilaktik olarak bunları kullanmaktadır. Bu tür bir uygulama hastalarda flukonazole dirençli kandida türleri (*C.krusei*, *C.glabraa* gibi) gelişimini arttırmaktadır.

Nötropenik ateşli hastalarda paranasal sinüsler üzerinde duyarlılığı olan ve/veya kanlı nazal akıntı gözlenen hastalarda mantar sinüziti akla gelmelidir. Paranasal sinüs BT'de kemikte destrüksiyon görülmesi sıklıkla tanıya götürür. Küretajla alınan materyel etkeni ortaya koymada yardımcıdır. Sık olarak sinüs tutulması ile giden mantar etkenleri aspergillus ve mukormikozistir. Bunların tedavisinde amforterisin B kullanılmalıdır.

Nötropenik ateşli hastalarda körlenme amfoterisin B kullanma endikasyonları şunlardır.

1. Bir haftadan uzun süren ve inat eden ateş durumu,
2. Nötropenik ateşli olan hastada 1 hafta ateşsiz dönemden sonra tekrarlayan ateş,
3. Nötropeniden çıkış döneminde ateşin tekrarlaması veya kalıcı hale gelmesi (hepatosplenik kandidiyazisi düşündürmelidir)
4. Sinüs duyarlılığı ve fasiyal ödem olması
5. Siyah renkli skarlarla birlikte nazal ülseratif lezyonların varlığı (Aspergillus veya Mukor türlerini düşündürmeli)
6. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen akciğer grafisinde pulmoner infiltratların devam etmesi veya yeni fokal lezyonların ortaya çıkması<sup>12</sup>.

### Viral enfeksiyonlar

Nötrofiller işaretlemiş virus partiküllerini fagosite ederek antikora bağımlı sitotoksitede etkili hücre görevini görürler. Humoral ve hücrel bağışıklık bozukluklarının görülmesi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı viral enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Herpes simpleks virusu ile oral ve genital ülseryasyonlar görülebilir, ciddi ve kandida özafajiti ile karışabilen özafajitler görü-

lebilir. H. simpleks'e bağlı ülser zemininden kazınarak alınarak materyelin boyanarak incelenmesi ve çok nüvil dev hücrelerin görülmesi (Tzank smear) tanı koydurtucudur. Hodgkin hastalığı olanlarda H.zoster enfeksiyonu ve bu enfeksiyonun yayılma şansı çok yüksektir. Çok yüksek dozda kemoterapi alan hastalarda CMV enfeksiyonu sıklığı da fazladır<sup>11</sup>.

Nötropenik ateşli hastada viral bir enfeksiyon gösterilemiyorsa ampirik antiviral ilaç kullanımı önerilmektedir. Buna rağmen cilt ve muköz membranlarda herpes simpleks veya varisella zoster enfeksiyonlarının yaptığı lezyonlar varsa ateş olmasa dahi asiklovir başlama endikasyonu vardır. Asiklovire dirençli herpes virus enfeksiyonlarında foscarnet kullanılır. CMV enfeksiyonları gansiklovir veya foscarnet ile tedavi edilir.

### Paraziter enfeksiyonlar

Nötropenik ateşli hastalarda en sık görülen paraziter enfeksiyonlar pnömosistis karinii, Toksoplasma gondii ve Strongiloides stercoralis'dir. P.karinii(P) kistleri genellikle solunum yoluyla alınır. P pnömonisi sıklıkla kuru öksürük, dispne, ateş ve siyanoz ile bulgu verir. Oskültasyon bulgusu olmayabilir. Telegrafide de bir bulgu olmayabilir veya ikitaraflı infiltrasyon görülebilir. Kan gazı incelemesiyle sıklıkla hipoksi ortaya konur. Tedavide trimetoprim 20 mg/kg/gün, sulfamethoxazole 100 mg/kg/gün olarak kullanılır. P pnömonisi antibiyotik profilaksisine izin verilen tek enfeksiyondur.

Sonuç olarak, tüm bu önerilere, güncel kavramlara ve standardizasyon çabalarına rağmen nötropenik ateşli her hasta için etkili, en az toksik, maliyeti en az tedavi şeklinin seçilmesi yani tedavinin bireyselleştirilmesi düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Three Antibiotic Regimens in the Treatment of Infection in Febrile Granulocytopenic Patients With Cancer. *J Infect Dis*. 1978 ; 137 : 14-29.
2. Mackowiak PA. Drug fever: Mechanisms, Maxims and Misconceptions. *Am J Med Sci*. 1987 ; 294 : 275-86.
3. Chanock S. Evolving Risk Factors For Infections Complications of Cancer Therapy. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993 ; 7 (4) : 771-93.
4. Weinberger M. Approach to Management of Fever and Infection In Patients With Primary Bone Marrow Failure And Hemoglobinopathies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993 ; 7 (4) : 865-85.
5. Özsiit H. Febril Nötropenik Hastada Mikrobiyolojik Verilerin Değerlendirilmesi, Febril Nötropeni 1. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. Ankara. 22-23 Kasım 1997
6. Buchanan GR. Approach to Treatment of the Febrile Cancer Patient With Low-Risk Neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993 ; 7 (5) : 919-35.
7. Akova M. Febril Nötropenik Hastada Tedavi Kılavuzları. Febril Nötropeni 1. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. Ankara. 22-23 Kasım 1997.
8. Korten V. 1964'den 1997'ye Febril Nötropeni. Febril Nötropeni 1. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. Ankara. 22-23 Kasım 1997.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 1997 Guidelines For the Use of antimicrobial Agents in Neutropenic Patients With Unexplained Fever, *Clin Inf Dis*. 1997 ; 25 : 551-73.
10. Akova M. Ateşli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Tedavi. *Antibiyotik Bült*. 1994 ; 4 (1) : 25-7.
11. Akova M, Akalin E. Nötropenik Hastalarda Ateş. *Hacettepe Tıp Derg* ; 21 (1) : 1-87.
12. Giomarellou H. Empiric Therapy For infections in the Febrile, Neutropenic, Compromised Host. *Med Clin North Am*. 1995 ; 79 : 3.