

## Febril Nötropenili Çocuklarda Risk Temelli Tedavi

Doğan KÖSE<sup>1</sup>, Ekrem ÜNAL<sup>2</sup>, Hediye KÜÇÜKKELEŞ<sup>3</sup>, Yavuz KÖKSAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Konya.

<sup>2</sup> Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri.

<sup>3</sup> Anadolu Hastanesi, Pediatri Bölümü, Antalya.

### ÖZET

Gelişen ilaç direnci antibiyotiklerin akılcı kullanımını gerektirmektedir. Bu yazıda; febril nötropenide monoterapi ve oral tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada, 44 hastada görülen, 64 febril nötropeni atağı retrospektif olarak değerlendirildi. Düşük risk grubunda, bir kola; imipenem, bir kola ise üç gün imipenem+beş gün oral sefiksime verilirken, yüksek risk grubunda, bir kola; seftazidim+amikasin, diğer kola da sadece imipenem verilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan kaybedilen olmamıştır. Tüm grupta modifikasyonsuz ampirik tedavinin başarıları %78 idi. Aynı başarı düşük risk imipenem kolunda %53,8, üç gün imipenem+beş gün sefiksime kolunda %92,3 iken (p=0,037), yüksek risk seftazidim+amikasin kolunda %81,3 ve imipenem kolunda ise %81,8 idi (p=0,641). Hasta sayımız kısıtlı olmakla birlikte, ampirik tedavide, düşük riskli hastalarda oral tedavi daha başarılı olurken, yüksek riskli hastalarda her iki kolun başarılarının aynı olması nedeniyle monoterapi daha üstün olarak kabul edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik. Çocuk. Febril nötropeni. Risk temelli tedavi.

### Risk Based Treatment for Children with Febrile Neutropenia

### ABSTRACT

Developing drug resistance requires the rational use of antibiotics. In this study; it is aimed to assess the affectivity of the oral treatment and monotherapy in febrile neutropenia. In this study, 64 febrile neutropenia attacks that have observed in 44 patients were evaluated retrospectively. In the low risk group, when a starch has provided; imipenem, a starch has been providing three days imipenem+five days oral cefixime, in the high risk group; a starch was provided as cefixime+amicasin, other starch was provided as imipenem. None of the patients who were involved in the study lost their lives. The empiric treatment success without any modification in entire group was 78%. The same success was 53,8% in low risk imipenem brachion, the same success was 92,3% in three days imipenem+five days cefixime brachion (p=0,037), it was 81,3% in high risk cefixime+amicasin brachion and in the imipenem brachion, it was 81,8% (p=0,641). Due to the fact that our number of patient is restricted, in the empiric treatment, the oral treatment could be more effective in the oral treatment however, in high risky patients, monotherapy is accepted as bettemess because each brachion has same success.

**Key Words:** Antibiotic. Child. Febrile neutropenia. Risk based treatment.

Çocukluk çağı kanserlerinin uzun dönem sonuçları, son yıllarda önemli ölçüde iyileşme göstermesine rağmen, tedavi ile gelişen febril nötropeni (FN), hala en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir.

Çoklu ilaç direnci hızla arttığı için, mevcut antibiyotiklerin akılcı kullanılması amacıyla FN'de klinik risklere dayalı tedavi yaklaşımları sıkça bilimsel araştırmalara konu olmuştur<sup>1</sup>. Bu amaçla son yıllarda,

monoterapi sık kullanılmakta (antipsödomonal sefalosporin, karbapenem ve üreidopenisilin gibi) ve düşük risk febril nötropeni (DR-FN)'lerde oral tedavi (siprofloksasin, sefiksime gibi) de tartışılmaktadır<sup>2</sup>.

Biz bu tek merkezli retrospektif çalışmayı, FN'de risk temelli yönetimin başarılarını, DR-FN'de oral sefiksime ve yüksek risk febril nötropeni (YR-FN)'de ise imipenem monoterapisi ile değerlendirmek üzere planladık.

### Gereç ve Yöntem

**Etik beyanı:** Bu çalışma etik kurallara uygunluk açısından; Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

**Hastalar:** Bu çalışmada; Mart 2006 ve Mart 2008 tarihleri arasında, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde tedavi

Geliş Tarihi: 10 Haziran 2014

Kabul Tarihi: 06 Şubat 2015

Dr. Doğan KÖSE  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı,  
Konya  
Tel: 0 332 224 45 12  
e-Posta: drdogankose@gmail.com

gören 44 hastada meydana gelen, toplam 64 FN atağı retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Ateşinin; malignite, verilen kan ürünleri veya ilaçlara bağlı olduğu düşünülenler, yaşı 18'den büyük olanlar, başvuru öncesi üç gün içerisinde herhangi bir sistemik antibiyotik kullananlar, karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar ve protokol ihlali yapılanlar çalışmaya alınmadı. Ancak; son antibiyotik tedavisinin üzerinden en az iki hafta geçtikten sonra yeni bir atak geçiren hastalar yeniden değerlendirildi.

**Tedavi stratejisi:** Antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce, hızlı ve detaylı bir fizik muayene sonrasında hastalardan; tam kan sayımı, biyokimya, periferik yayma, C reaktif protein, tam idrar ve kültür tetkikleri için gerekli materyaller alınmış ve akciğer röntgen grafileri çekilmişti. Tam kan sayımı mutlak nötrofil sayısı (MNS)  $>500/\text{mm}^3$  oluncaya kadar haftada iki kez, ilk gün yapılan biyokimyasal değerlendirmeler ise hastalığın son gününde tekrarlanmışti. Klinik gereklilik halinde; hastaların toraks ve sinus tomografileri ile abdominal ultrasonografileri de çekilmişti.

Yapılan çalışmada; Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin kılavuzuna uygun olarak nötropeni; MNS  $<500/\text{mm}^3$  veya  $<1000/\text{mm}^3$  olup 48 saat içerisinde düşmesi beklenen durum olarak kabul edilirken, aksiller ölçüm ile bir defa  $38,5\text{ }^\circ\text{C}$ 'yi bulan veya ateşin bir saat süreyle  $\geq 38,0\text{ }^\circ\text{C}$  olduğu veya 12 saatlik periyod içerisinde iki defa  $38\text{ }^\circ\text{C}$ 'yi bulan ateş durumları da ateş olarak kabul edildi<sup>3</sup>.

Klinik durumu iyi, kontrol altında lokal enfeksiyonu olan, nötropenisinin yedi günden daha az sürmesi beklenen, primer onkolojik hastalığı remisyonda olan ve komorbid faktörleri olmayanlarda atak, düşük riskli olarak kabul edilirken, nötropenisinin yedi günden daha uzun sürmesi beklenen, derin nötropenisi (MNS  $<100$  hücre/ $\text{mm}^3$ ) olan, hipotansiyon, pnömoni, yeni başlangıçlı karın ağrısı veya nörolojik değişiklikler gibi ciddi komorbid durumları olan ve primer onkolojik hastalığı remisyonda olmayanlarda gelişen ataklar ise yüksek riskli olarak kabul edilmişti.

İlk başvuru anında antibiyotik tedavileri düzenlenirken, hastaların risk grupları gözönüne alınmış ve her risk grubundaki hastalara iki farklı tedavi uygulanmıştı. Biz retrospektif değerlendirme aşamasında, daha önce uygulanmış olan tedavilerine göre, düşük risk grubu hastaları; A ve B, yüksek risk grubu hastaları ise; C ve D gruplarına ayırdık. DR-FN atağı geçiren hastalardan, A grubuna dahil ettiğimiz hastalar; 15 mg/kg/doz, altı saatte bir, intravenöz, imipenem, B grubuna dahil ettiğimiz hastalar ise; üç gün 15 mg/kg/doz, altı saatte bir, intravenöz, imipenem ve beş gün de 4 mg/kg/doz, 12 saatte bir, oral sefiksime almışlardı. YR-FN atağı geçiren hastalardan, C grubuna dahil ettiğimiz hastalar; 15 mg/kg/gün, tek doz, amikasin ve 50 mg/kg/doz, sekiz saatte bir, intravenöz, seftazidim, D grubuna dahil ettiğimiz hastalar ise; 15 mg/kg/doz, altı saatte bir, intravenöz, imipenem almış-

lardı. Hastaların tedavileri genel olarak, MNS  $\text{mm}^3$ 'de 1000'in üzerine çıktıktan sonra, en az üç gün boyunca enfeksiyon semptomlarının da saptanmadığı ana kadar sürdürülmüştü.

Antipretik olarak, başlangıçta tüm hastalara 10 mg/kg/doz, dört-altı saatte bir, oral parasetamol başlanmış ve genel olarak ateş düştükten bir gün sonra kesilmişti.

**Tedavi başarısının tanımı:** Başarı; ateşin kaybolması, klinik düzelme, C reaktif proteinin normale dönmesi, saptanan mikroorganizmanın eradikasyonu ve tedavi kesildikten sonra en az yedi gün boyunca iyilik halinin devamı olarak tanımlanırken, başarısızlık; ateş veya enfeksiyon ajanının devamı, ayaktan takip edilen hastaların aynı atakta yeniden hastaneye yatış ihtiyacı göstermeleri, yeni enfeksiyonların gelişimi ve enfeksiyon ile ilgili ölüm olarak tanımlandı.

**İstatistiksel Metod:** Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 16 programı yardımıyla yapılmıştır. Araştırmada, kategorik değişkenler için, ikili ve çoklu grup karşılaştırmaları; Pearson Ki-Kare Test ve Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi ile değerlendirilirken, normal dağılım özelliklerine sahip olan sürekli değişkenler için yapılan grup karşılaştırmaları ise, Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirilmiştir. Çalışmadaki kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; "n" ve yüzde değerleri olarak belirtilirken, nümerik değişkenler için ise söz konusu istatistik ortalama ve standart sapma şeklinde yazılmıştır.

## Bulgular

Bu çalışmada; 44 hastada meydana gelen, toplam 68 FN atağı değerlendirildi. Bir tanesi maligniteye atfedilen ateş ve üçü tanesi de protokol ihlalleri nedeniyle toplam dört atak çalışma dışı bırakıldı.

Hastalarımızın 25'i (%56,8) erkek, 19'u (%43,2) kız idi. Tüm atakların 34'ü (%53,1) erkeklerde ve 30'u da (%46,9) kızlarda meydana gelmişti.

Atakların en sık görüldüğü tümörler; lenfomalar (13 atak, %20,3), Ewing sarkomu (11 atak, %17,2), retinoblastom (8 atak, %12,5), rabdomyosarkom ve nöroblastom (7 atak, %10,9)'du. Ancak hasta başına düşen atak sayısı olarak değerlendirildiğinde sıralama; rabdomyosarkom, Ewing sarkomu ve retinoblastom şeklinde değişiyordu.

Tüm atakların %20,3'ü (n=13) lenfoma, %79,7'si (n=51) ise diğer solid tümörlü hastalarda meydana gelmişti. Lenfoma ve solid tümör grupları arasında birinci gün mutlak monosit sayıları (MMS) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p=0,087$ ) (Tablo D).

Atakların %61'i (n=39) malign hastalıkları açısından remisyonda olan, %39'u (n=25) ise remisyonda olmayan hastalarda meydana gelmişti. Bu iki grubun değer-

## Çocukluk Çağında Febril Nötropeni

leri karşılaştırıldığında; hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Tablo I-** Lenfoma ve solid tümör tanılı hastaların değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı derecede farklılık bulunan parametreler

Parametre	Lenfomalar (%20,3) (n=13)	Solid Tümörler (%79,7) (n=51)	p Değeri
1. gün MMS'si ≤100	% 92,3 (n=12)	% 64,7 (n=33)	0,087
1. gün MMS'si >100	% 7,7 (n=1)	% 35,3 (n=18)	

**MMS:** Mutlak monosit sayısı

Ateş, atakların yedisinde (%11) klinik ve altısında (%9,4) mikrobiyolojik kanıtı iken 51'inde (%79,6) nedeni bilinmeyen olarak değerlendirildi (**Tablo II**).

**Tablo II-** Tüm hasta grubunda ateşin etyolojisi

Klinik	Mikrobiyolojik		Nedeni bilinmeyen
n=7 (%11)	n=6 (%9,4)		n=51 (%79,6)
<b>Enfeksiyon bölgesi</b>	<b>Üreme böl-gesi</b>	<b>Üretilen etken</b>	
GİS: 1	Kan	Micrococcus luteus	
CİLT: 2	Kan	SA	
ÜSY: 4	Kan	SA	
	İdrar	Klebsiella	
	İdrar	EC	
	İdrar	EC	

**EC:** Escherichia Coli, **GİS:** Gastrointestinal Sistem, **SA:** Stafilkokkus Aureus, **ÜSY:** Üst Solunum Yolları

Tüm hastalar başlangıç MNS'si ≤100/mm<sup>3</sup> ve >100/mm<sup>3</sup> olarak ikiye ayrılıp değerleri karşılaştırıldığında; MNS'si ≤100/mm<sup>3</sup> olan grupta başlangıç MMS ve trombosit sayılarının da anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (p=0,029; p=0,010). Ayrıca aynı grupta granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF) alanların sayısı da anlamlı derecede yüksekti ve söz konusu gruplar birbirlerinden bağımsız değillerdi (p=0,019) (**Tablo III**).

**Tablo III-** MNS'si ≤100/mm<sup>3</sup> ve >100/mm<sup>3</sup> olan hastaların değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı derecede farklılık bulunan parametreler

Parametre	MNS'si ≤100/mm <sup>3</sup> (n=46)	MNS'si >100/mm <sup>3</sup> (n=18)	p Değeri
1. gün MMS'si >100	% 21,7 (n=10)	% 50 (n=9)	0,036
1. gün Trombosit >100000	% 26,1(n=12)	% 66,7 (n=12)	0,01
GCSF Alan	% 54,3 (n=25)	% 22,2 (n=4)	0,026

**GCSF:** Granülosit koloni stimüle edici faktör, **MMS:** Mutlak monosit sayısı, **MNS:** Mutlak nötrofil sayısı

Tüm hastalar başlangıç hemoglobin değerleri; ≤7,5 / 7,6-9,5 / >9,6 g/dL olanlar şeklinde ayrılıp değerleri karşılaştırıldığında; aralarında hiçbir parametre açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tüm hastalar başlangıç MMS'leri ≤100/mm<sup>3</sup> ve >100/mm<sup>3</sup> olanlar şeklinde ayrılıp değerleri karşılaştırıldığında; MMS'leri ≤100/mm<sup>3</sup> olanların diğerlerine kıyasla daha fazla GCSF aldığı belirlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,002) (**Tablo IV**).

**Tablo IV-** MMS'si ≤100/mm<sup>3</sup> ve >100/mm<sup>3</sup> olan hastaların değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı derecede farklılık bulunan parametreler

Parametre	MMS'si ≤100/mm <sup>3</sup> (n=45)	MMS'si >100/mm <sup>3</sup> (n=19)	P Değeri
GCSF alan	% 57,8 (n=26)	% 15,8 (n=3)	0,002

**GCSF:** Granülosit koloni stimüle edici faktör, **MMS:** Mutlak monosit sayısı

Altmış dört atağın; %20,3'ü (n=13) grup A, %20,3'ü (n=13) grup B, %25'i (n=16) grup C ve %34,4'ü (n=22) ise grup D içerisinde yer aldı. Yaş ortalamaları; Grup A'da; 5,26±3,63, Grup B'de; 9,07±5,43, Grup C'de; 10,81±5,54 ve Grup D'de ise; 8,43±4,32 olarak belirlendi. Farklı gruplardaki hastaların yaş ortalamaları değerlendirildiğinde; grupların yaş ortalamalarının istatistiksel olarak birbirlerinden anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi (p=0,026). Söz konusu farklılık, Grup C'nin yaş ortalamasının Grup A'nın yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek oluşundan ileri gelmekteydi (p=0,017).

Grup A'daki hastaların %69,2'si (n=9) erkek, %30,8'i (n=4) ise bayan, Grup B'deki hastaların %53,8'i (n=7) erkek, %46,2'si (n=6) bayan, Grup C'deki hastaların yarısı (n=8) erkek, diğer yarısı (n=8) bayan ve Grup D'deki hastaların ise %45,5'i (n=10) erkek, %54,5'i (n=12) bayarlardan oluşuyordu. Tedavi grupları arasında, hastaların cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,585).

Primer malign hastalık; Grup A'nın %38,5'inde (n=5), Grup B'nin %53,8'inde (n=7), Grup C'nin %62,5'inde (n=10) ve Grup D'nin ise %77,3'ünde (n=17) remisyondaydı. Primer malign hastalığın remisyon durumu açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,138).

Tüm çalışma grubumuzda genel tedavi başarısı %100 idi (n=64), çünkü enfeksiyon ilişkili mortalite oranı sıfırdı. Diğer taraftan modifikasyon yapmadan başlangıç ampirik tedavinin başarısı %78 idi (n=50). Başlangıç ampirik tedavinin başarısı, düşük riskli hastaların A grubunda; %53,8 (n=7), B grubunda ise; %92,3 (n=12) idi ve iki grubun başarıları arasındaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,037). Yüksek

riskli hastaların ise başarı oranı, C grubunda; %81,3 (n=13) ve D grubunda ise; %81,8 (n=18) idi. Bu iki grubun başarıları arasındaki farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,641).

Tedavi modifikasyonu 14 atakta uygulandı. Bunlardan altısı birden fazla modifikasyona gereksinim duydu. Bu modifikasyonlar bir hastada amikasin, dokuz hastada glikopeptid, dört hastada hem amikasin hem glikopeptid ve iki hastada da antiviral eklenmesi şeklindeydi. İnvaziv fungal enfeksiyon ne klinik ne de mikrobiyolojik olarak dökümente edilmedi. Tüm anti-fungal modifikasyonlar (% 7,8, n=5) ampirik olarak yapılmıştı.

Tüm hastalar antifungal başlanan ve başlanmayanlar olarak ikiye ayrılıp değerlendirildiğinde antifungal alanların tamamına GCSF başlandığı ve yine tamamının YR-FN grubunda yer aldığı görüldü.

## Tartışma

Uluslararası İmmünkompromize Hasta Derneği, FN sendromlarını; enfeksiyon etkeninin gösterildiği mikrobiyolojik dökümente enfeksiyon, etken gösterilmeden enfeksiyon odağının klinik olarak saptandığı klinik dökümente enfeksiyon ve ne etkenin ne de klinik odağın gösterilemediği açıklanamayan ateş olmak üzere üç kategoriye ayırmıştır<sup>4</sup>. Yapılan çalışmalarda %46 olarak verilen mikrobiyolojik ve klinik dökümente enfeksiyon oranı<sup>5</sup> bizim çalışmamızda %20,4 idi.

Gram negatif basiller ve özellikle de *Pseudomonas aeruginosa* 1980'lere kadar en sık dökümente edilen patojenler olmalarına rağmen profilaktik antibiyotik ve venöz kateter kullanımının yaygınlaşması ile birlikte gram pozitiflere doğru bir geçiş gerçekleşmiştir<sup>6</sup>. Ancak gelişmekte olan ülkelerde gram negatif etkenlere halen sık rastlanmaktadır<sup>7</sup>. Bizim çalışmamızda da üretilen altı etkenin üçü gram negatif idi. Bu gram negatif baskınlık bizim de dahil olduğumuz gelişmekte olan ülkelerde henüz yeteri kadar invaziv işlem yapılmıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir. Febril nötropenide en sık saptanan etkenler; stafilkoklar, alfa hemolitik streptokoklar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir<sup>8</sup>. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde stafilkok, *Escherichia coli* ve *Klebsiella türleri* saptandı.

Başlangıç MMS'sinin  $<100/\text{mm}^3$  olduğu ataklarda bakteriyemi riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>9</sup>. Bizim çalışmamızda ise böyle bir fark saptanmadı ancak başlangıç MMS, lenfomalarda solid tümörlere oranla daha düşüktü ve MMS'si düşük olanlara daha fazla GCSF başlanma ihtiyacı duyulmuştu. Ayrıca başlangıç MMS'si  $\leq 100/\text{mm}^3$  olanlarda MMS'nin de anlamlı derecede düştüğü görüldü. Bütün bunlar MMS ile tablonun ağır gidişi arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.

Yıllarca FN tedavisinde bir beta-laktam ve bir aminoglikozid kombinasyonu standart tedavi olarak kullanılmıştır. Aminoglikozid ilavesinin sinerjistik etkiyi arttırdığı ve direnç gelişimini azalttığı bildirilmiştir<sup>10</sup>. Yapılan bir çalışmada (247 atak); sadece seftazidim ile %37,6<sup>11</sup>, 222 atağın değerlendirildiği bir çalışmada ise; seftazidim+amikasin ile %45 başarı sağlandığı bildirilmiştir<sup>12</sup>. Ancak aminoglikozid kombinasyonu ile ilgili henüz bir konsensus sağlanamamıştır. Çünkü 29 çalışmanın (4795 atak) değerlendirildiği bir meta-analiz; monoterapinin aminoglikozid kombinasyonu kadar etkili olduğunu göstermiştir<sup>13</sup>. Bizim çalışmamızda da YR-FN grubunda, tedavi başarısı seftazidim+amikasin kombinasyonu ile imipenem monoterapisi arasında bir farklılık göstermedi (p=0,641).

Monoterapide en çok kullanılan ilaçlardan biri imipenemdir. İmipenem hem gram negatif (ESBL pozitif olanlar da dahil) hem gram pozitif bakterilere karşı mükemmel bir aktivite gösterir<sup>14</sup>. Klinik kullanımı için silastatin ile kombine edilmesi gerekir. Bazı çalışmalarda imipenemin artmış psödomembranoz kolit ve nöbet aktivitesi ile birliktelik gösterdiği belirtilmiştir<sup>15</sup>. Sunulan çalışmada da YR-FN grubundaki hastalarda imipenem monoterapisinin, seftazidim ve amikasin kombinasyonuna eş bir cevap sağladığı görüldü. Hasta sayımız az olmakla birlikte hiçbir hastamızda imipeneme atfedilen bir yan etki saptanmadı.

Febril nötropeni tedavisinde hastaneye yatışların uzaması, toksisitenin artma olasılığı ve maliyet artışları hastaların tek intravenöz bir antibiyotik ya da oral antibiyotikle tedavi edilmesi gibi alternatiflerin denenmesi sonucunu doğurmuştur.

Çalışmalar, DR-FN'de oral kullanılan ampirik tedavinin parenteral tedavi kadar etkin olduğunu göstermiştir<sup>16</sup>. Bir başka çalışmada intravenöz ve ardından oral siprofloksasine ardışık tedavinin amikasin ve seftazidim kombinasyonu kadar etkin olduğu gösterilmiştir<sup>17</sup>. Bizim çalışmamızda da DR-FN'de uzun süreli, intravenöz imipeneme karşı, üç gün imipenem ve ardından beş gün sefiksime tedavisi belirgin bir üstünlük sağladı (p=0,037).

On altı çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde; çocuklarda profilaktik GCSF kullanımının, FN sıklığını %20 azalttığı, hospitalizasyon süresini yaklaşık olarak iki gün kısalttığı ancak, enfeksiyon ilişkili mortalite üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı saptanmıştır<sup>18</sup>. Bizim hastalarımıza ne profilaktik olarak ne de atak başlangıcında rutin olarak GCSF verilmemişti. Ancak yapılan istatistikte başlangıç MNS ve MMS'leri  $\leq 100/\text{mm}^3$  olan hastalara daha sonra GCSF başlanma oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Bu da başlangıç MNS ve MMS'leri düşük olan hastalara erken dönemde GCSF başlanabileceğini düşündürmektedir.

Febril nötropenide genel olarak tedavi yanıtı %30-70 arasında değişir ve genel sağkalım oranı %90'ların üzerindedir<sup>19</sup>. Bizim çalışmamızda kaybedilen hasta

## Çocukluk Çağında Febril Nötropeni

olmadığından genel tedavi başarısı %100, modifikasyonuztedavi başarısı ise %78 idi (n=50).

Bir organ sistemine yönelik belirti ve bulgular (özellikle de pnömoninin), sepsise bağlı şok ve uç organ hasarı ve bakteriyemi varlığı<sup>20</sup> kötü prognoz göstergeleridir. Ancak günümüzde gelişen tanı ve tedavi olanakları ile mortalite %3'lere inmiştir<sup>21</sup>. Tanı süresi ve antibiyotik verilme zamanı ve nötropenin derinliği mortaliteyi belirleyen en önemli faktörlerdir<sup>22</sup>.

Bu çalışmamızı sınırlayan durum hasta sayımızın azlığıdır. Bu çalışma bize; DR-FN'de üç günlük imipenemin ardından beş gün sefiksime tedavisinin, uzun dönem, intravenöz, imipenem tedavisinden daha üstün olduğunu, YR-FN grubunda ise; imipenem monoterapisinin, seftazidim+amikasin kombinasyonuna eşdeğer bir sonuç verdiğini göstermiştir.

Diğer taraftan çalışmamızda primer malign hastalıkları açısından remisyonda olanların çoğu YR-FN grubunda yer alırken, remisyonda olmayanların ise çoğu DR-FN grubunda yer aldı. Ayrıca remisyonda olan ve olmayan hastaların değerleri karşılaştırıldığında da aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yine bir paradoks olarak imipenem monoterapisine yanıt YR-FN grubunda DR-FN grubuna oranla daha yüksekti. Bu ve benzeri tezatlarda bize FN hastalarının aslında homojen bir grup olmadığını ve tedaviyi, sabit kriterlere göre değil de, hastanın kendi özellikleri, merkezin flora ve direnç durumu, alta yatan hastalık ve verilen kemoterapinin ağırlığı gibi birçok etkeni de gözönüne alarak planlamamız gerektiğini düşündürmüştür.

## Kaynaklar

1. Phillips RS, Lehmecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS One*. 2012;7:e38300. doi: 10.1371.
2. Dommett R, Geary J, Freeman S, Hartley J, Sharland M, Davidson A, Tulloh R, Taj M, Stoneham S, Chisholm JC. Successful introduction and audit of a step-down oral antibiotic strategy for low risk paediatric febrile neutropenia in a UK, multicentre, shared care setting. *Eur J Cancer* 2009;45:2843-9.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52:427-31.
4. From the Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis* 1990;161:397.
5. Saba R, Kurtoglu E, Gunseren F, Karadogan I, Inan D, Undar L, Mamikoglu L. Episodes of febrile neutropenia in patients with acute leukemia: Akdeniz University Hospital Experience. *Turkish Journal of Infection* 2000;14:469-73.
6. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:623.

7. Uygun V, Karasu GT, Ogunc D, Yesilipek A, Hazar V. Piperacillin/tazobactam versus cefepime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with neutropenia and fever: a randomized and open-label study. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:610-4.
8. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005;103:1103-13.
9. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:77-85.
10. Brown AE, Kiehn TE, Armstrong D. Bacterial resistance in the patient with neoplastic disease. *Infect Dis Clin Pract* 1995;4:136-44.
11. Marie JP, Marjanovic Z, Vekhoff A, Bouvet A, Chast F, Levy V, Baudard M, Legrand O, Rio B, Delmer A, Zittoun R. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidim plus tobramycin as empiric therapy for fever in severely neutropenic patients. *Support Care Cancer* 1999;7:89-94.
12. Marie JP, Vekhoff A, Cony-Makhoul P, Fièvre D, Guy H, Herbrecht R, Milpied N, Pico JL, Plantier I. Piperacillin/tazobactam combination+amikacin versus ceftazidim+amikacin in patients with neutropenia and fever. *Presse Med* 1995;24:397-401.
13. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycosidecontaining combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:231-42.
14. Norby SR. Carbapenems. *Med Clin North Am* 1995;79:745-59.
15. Raad II, Escalante C, Hachem RY, Hanna HA, Husni R, Afif C, Boktour MR, Whimbey EE, Kontoyiannis D, Jacobson K, Kantarjian H, Levett LM, Rolston KV. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: A prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 2003;98:1039-47.
16. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan A. Feasibility of out patient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: Result of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-31.
17. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, Grouzi E, Zoumbos N. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidim plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3264-71.
18. Sung L, Nathan PC, Lange B, Beyene J, Buchanan GR. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004;22:3350.
19. Maschmeyer G. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:205-12.
20. Gómez Roca C, Rivero M, Hugo K, Novillo A, Marta Lapadula M, Recondo G, Milberg M. Prognostic risk factors for serious complications in an inpatient population with neutropenia at the onset of a febrile episode. *Medicina (B Aires)* 2006;66:385-91.
21. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7958-66.
22. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 2001;114:489-91.

