

**Fahir Özkalemkaş**

Febril nötropenik hastalarda kısa süre içinde yeterli ve uygun bir antimikrobiyal tedavi başlanması büyük önemi olduğu üç dekaddır iyi bilinen bir olgudur. Özellikle yüksek riskli hasta grubunda bu yaklaşım hayati bir öneme sahiptir. Buradaki “yeterli ve uygun” antimikrobiyal tedaviden kasıt, özellikle erken mortaliteden sorumlu gram-negatif basilleri (vazgeçilmez olarak *P. aeruginosa*'yı) kapsaması, yüksek bir bakterisidal kan düzeyi sağlayabilmesi, kolay tolere edilir olması ve direnç gelişimine yol açmamasıdır. Bu amaçla 1970'li yılların başlarından beri çeşitli kombinasyon tedavileri başarı ile kullanılmıştır. Kombinasyon tedavilerinde bir beta-laktam antibiyotik (geniş spektrumlu antipsödomonal penisilin ya da üçüncü kuşak antipsödomonal sefalosporin) bir aminoglikozidle, daha az olarak da başka bir beta-laktam ajanla birlikte kullanılmaktadır. Başlangıç tedavisine glikopeptid ilave edilmesi şeklinde de kombinasyon tedavisi kullanılmış olmakla birlikte bu yaklaşım, klinik yararının gösterilememesi, yan etkilerin artması ve bakteriyel direnç gelişme riski gibi nedenlerle bazı özel durumlar dışında önerilmemektedir. Bu özel durumlar; başlıca ağır mukozit oluşturan kemoterapi protokolleri, antiasit ya da histamin H<sub>2</sub> antagonisti kullanımı, kotrimoksazol ya da kinolon profilaksisi uygulanması gibi viridan streptokok bakteremisi riskini arttıran durumlar ile metisiline dirençli *S. aureus* infeksiyonunun sık görüldüğü merkezlerdeki kritik hastaları içermektedir. Beta-laktamlara aminoglikozid ilavesinin çok sık olarak kullanılmasının başlıca iki dayanağı; aminoglikozidlerin beta-laktamlarla sinerjistik etki göstermesi (dirençli suşların ortaya çıkışını indüklememesi) ve günde tek total dozda verilmelerinin toksisitelerini azalttığı halde etkinliklerini devam ettirmesidir.

1980'li yılların ortalarından itibaren monoterapi alternatifi gündeme gelmiştir. Günümüzde seftazidim, karbapenem ya da dördüncü kuşak sefalosporin ile monoterapi (sıklıkla da takip sırasında gerekli olduğu durumlarda buna vankomisin ilavesi), özellikle Kuzey Amerika'da yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (Yukarıda bahsedilen ilaçların dışında kinolonlarla da monoterapi denenmiştir. Ancak, bu ajanlar, gram-pozitiflere karşı etkilerinin sınırlı olmaları ve gram-negatif ajanlara karşı profilaktik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaları nedeni ile, tek başlarına başlangıç tedavisi için

uygun görülmemektedir). Monoterapilerin yaygınlaşmasının başlıca nedenleri; çok sayıda çalışmada kombinasyon tedavileri kadar etkin olduklarının gösterilmesi, son değerlendirmede mortalitede artışa yol açmamaları, ekonomik olmaları, uygulama kolaylığı ve yan etkiler bakımından avantajlı olabilmeleridir. Bununla birlikte monoterapi, özellikle yüksek riskli hastalarda henüz standart tedavi olarak tartışmalıdır.

Günümüzde febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmalarda ve bunların direnç paternlerinde zaman içinde meydana gelen değişiklikler; monoterapi yaklaşımının, geçerlilik yönünden yeniden gözden geçirilmesini gerekli kılmaktadır. Son on yılda febril nötropenik hastalardan izole edilen bakterilerde, gram-negatiflerden gram-pozitiflere doğru kayma iyice belirgin hale gelmiştir. Bu genel bir yönelimi ifade eder ve şüphesiz halen gram-negatiflerin ağır bastığı merkezler olabilir. Ayrıca *P. aeruginosa* izolasyonlarının azalmasına rağmen halen başlangıç tedavisinin bu ajani kapsaması ilkesi geçerliliğini sürdürmektedir. Direnç gelişimi açısından bakıldığında ise, birçok merkezde standart tedavide beta-laktamlar yaygın olarak kullanıldığı için sorun, özellikle beta-laktam direnci ile ilgilidir. Etken olarak koagülaz negatif stafilokoklardaki belirgin artış, başlangıç tedavilerini ve mortaliteyi çok fazla etkilememiştir. Çünkü bu mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonlar yavaş seyirlidir ve gerekli modifikasyonların yapılabilmesine izin verirler. Bu bakterilerdeki beta-laktam direnci de yeni bir sorun değildir. Pratikte ortaya çıkan sorun daha çok, bazen tedavi süresinin uzaması ve bu izolatlardaki belirgin artışın rastgele ve uygunsuz vankomisin kullanımını arttırmış olmasıdır. Bu durum, vankomisine dirençli suşların (vankomisine dirençli enterokoklar gibi) ortaya çıkmasına yol açması bakımından önemlidir. Dirençle ilgili ve mortalitede doğrudan artışa yol açabilecek iki durum; penisiline dirençli alfa hemolitik streptokokların artışı ve beta-laktamaza dirençli gram-negatiflerin artışıdır. Beta-laktam dirençli alfa hemolitik streptokoklar, fulminan şok ve akut respiratuvar distrese yol açmaları bakımından önemlidir. Bu bakterilerin yol açtığı bakteremilerde mortalite %25 civarında bildirilmektedir. Beta-laktama dirençli gram-negatif basillerle ilgili direnç sorunu ise ön planda *Enterobacter* türleri ile ilgilidir. Bu bakterilerin yaygın olduğu merkezlerde, etkenin inisiyal olarak seftazidime dirençli olması veya monoterapi sırasında direnç geliştirmesi olasıdır.

Herhangi bir merkezde başlangıç tedavisi seçilirken hastaya ait özelliklerle birlikte o kuruma ait, o andaki, mikrobiyal floranın ve olası etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi gerekmektedir. Böylece hayatı tehdit edici ve erken mortaliteye yol açan bir mikroorganizma ile karşılaşma ola-

sılığı hesaplanabilir. Kabaca febril epizodların %20-30'unda bakteremi saptandığı bilinmektedir. Bu bakteremi epizodları içinde gram-pozitif ve gram-negatiflerin (buna mikst bakteremiler de dahil edilebilir) dağılımı kurumdan kuruma değişecektir. Sonucu etkileyen diğer bir etken de olası bir gram-negatif için başlangıçtaki antibiyotiğe direnç ihtimalidir. Ramphal'ın yakın zamandaki bir derlemesinde bu hesaba şöyle bir örnek verilmektedir: Eğer bir merkezdeki febril nötropenik epizodların kabaca %30'unda etken saptanıyorsa ve yine kabaca bunların %30'u gram-negatiflerden kaynaklanıyorsa, yaklaşık %10 hasta risk altında demektir. Başlangıçtaki tedavinin bu gram-negatif organizmayı kapsamama ihtimali %10 ise hastanın riski yüzde %1 civarında olacaktır. Eğer sözkonusu antibiyotiğin gram-negatif ajana etkisiz olan ihtimali %20'ye çıkarsa risk, ancak %2'ye yükselmektedir. Bu kadar küçük farkları anlamlı kılmak bakımından çalışmalarda örnek sayıları genelde çok küçük kalmaktadır. Herhangi bir merkezde gram-negatif etkenler %70 gibi bir yüksek bir oranda görülüyorsa, bu son noktadaki riski artırır ve hekim monoterapi yerine kombinasyon tedavisine yönelebilir. Erken mortaliteye yol açan viridan streptokoklar için de benzer hesaplamalar yapılabilir.

Tedavi seçiminde hastaya ait özelliklere şiddetli mukoziti olan bir olgu örnek olarak verilebilir. Bu durumda viridan streptokokların etken olma ihtimali yüksektir. Penisilin profilaksisi altındaki bir hastanın febril olması durumunda da hekim penisiline dirençli bir organizmayı öngörerek seftazimidten daha aktif bir ajanla (sefepim, imipenem veya meropenem) tedaviye başlamayı düşünebilir. Genel olarak halen, yüksek riskli hastalarda kombinasyon tedavisi ilk basamak olarak kabul edilmektedir. Kurumun bakteriyel direnç paternine göre, aşık sepsis ve şok tablosundaki hastalarda sefepim veya karbapeneme aminoglikozid ve vankomisin ilavesi gibi daha iddialı kombinasyonlar uygun bir yaklaşım olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Hughes JT, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997;25:551-73.
2. de Lalla F. Antibiotic treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients clinical and economical considerations. Drugs 1997;53:789-804.
3. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: Evaluation of current therapeutic approaches. Clin Infect Dis 1997;24(Suppl 2):256-65.
4. Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? Clin Infect Dis 1999;29:508-14.