

Halit Özsüt

Yaklaşık 4 dekad önce sitotoksik kemoterapötik ajanların klinik kullanıma girmesinin hemen ardından bu hastalarda, kemik iliği süpresyonunu izleyerek oldukça ağır seyirli, çoğu kez hastanın yaşamını tehdit eden infeksiyonlar dikkati çekmiştir. Hastaların mortalite nedeni büyük oranda altta yatan hastalıkları değil, *Pseudomonas aeruginosa* ve gram-negatif enterik çomaklara bağlı sepsis ve pnömoni gibi ağır seyirli infeksiyonlardır. Bu nedenle ateşi yükselen ($> 38.5^{\circ}\text{C}$) tüm nötropenik hastalara, lokalize infeksiyon bulguları veya pozitif kan kültürü sonuçları olmasa bile acilen geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanması gerekmektedir. Çünkü alınan kültür sonuçlarını, çok hızlı yöntemler kullanılsa bile, bu hastaların beklemeye tahammülleri yoktur. Bu hastalardaki ağır seyirli hastane kaynaklı infeksiyonlarda antibiyotiklerin uygun kullanılıp kullanılmaması mortaliteyi gerçekten önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle mümkün olduğunca en ideal antibiyotiklerin seçilmesi gerekir. Antibakteriyel ajan seçerken bir takım kısıtlamalar söz konusudur. Her antibiyotik kullanılamaz. Seçilecek antibiyotikler mutlaka, özellikle atak başlangıcında, intravenöz verilebilmelidir. Nötropenileri olan bu hastaların çok kısa sürede bakteri yükünden kurtulması gerekir. Bu ancak bakterisid ajanlarla sağlanabilir. Yapılan çalışmalarda erken başlanan uygun antibiyoterapinin mortalite ve morbidite oranlarını düşürdüğü bildirilmiştir. Bu ampirik tedavide çok önemli bir nokta anti-*Pseudomonas* etkinlik içermesidir. Özellikle yüksek riskli nötropenik hastalarda beta-laktam ajanların aminoglikozidlerle birlikte uygulanması konusunda çalışma sonuçları fikir birliği yaratmıştır. Kombine tedavinin üç temel amacı vardır: Birinci amaç tedavi sırasında, özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'nın, direnç gelişiminin engellenmesi, ikinci amaç sinerjik etki sağlanarak infeksiyon etkeni bakterilere daha güçlü bakterisid etki sağlanması, üçüncü amaç ise antibakteriyel spektrumu genişletmektir. Tedavi protokolleri oluşturulmaya başlandığında ilk kombinasyon karbenisilin ve gentamisin olmuştur. Sonraki yıllarda *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkili hemen tüm beta-laktamlar ile tüm aminoglikozidler (gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin) kombine olarak kullanılmıştır. Gerek direnç gelişimi, gerekse daha geniş spektrumlu ve istenmeyen etkileri daha az olan ye-

ni antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesi, febril nötropenik ataklarda kullanılan antibiyotiklerde değişikliklere yol açmıştır.

Febril nötropeni protokollerinde aminoglikozid grubundan daha çok amikasin ve netilmisin yer almaktadır. Parenteral infüzyon şeklinde uygulanırlar. Böbrek yetmezliğinde, doz ayarlaması gerekir. Nefrotoksisite, ototoksisite, nöromusküler blokaj önemli istenmeyen etkilerdir. Aminoglikozidlerin klinik kullanımında bir yenilik vardır. Bu yenilik günlük verilecek tüm dozun ister 8 saatte, ister 12 saatte verilsin, totalinin tek doz verilmesidir. Çünkü aminoglikozidler esas etkilerini ilk doz uygulamadan sonra göstermektedir. Ayrıca önemli bir nokta gram-negatif çomaklara karşı 1-2.3 saat postantibiyotik etkileri olmasıdır. Yani antibiyotik konsantrasyonu MİK değerinin altına düştükten sonra da 1.3-2.5 saat daha etkisi devam etmektedir. Yüksek doz uygulamada da toksik ve istenmeyen etkiler benzerdir. Total istenmeyen etki oranları da benzerdir. Nefrotoksik etki tek doz uygulamada artmamıştır. Bugün çoğu merkez febril nötropenik ataklarda aminoglikozidler tek doz kullanılmaktadır.

Son yıllarda özellikle hastane suşlarında ortaya çıkan direnç sorunu febril nötropenik atak tedavi protokollerini de etkilemiştir. Beta-laktamlardaki yoğun direnç sorununa aminoglikozidlerde ortaya çıkan direnç sorunu da eklenmiştir. Aminoglikozidlerde görülen direnç genel olarak aminoglikozid moleküllerini asetilleyen, adenilleyen ve fosforilleyen enzimler aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Ayrıca permeabilite direnci olarak bilinen ve antibiyotik molekülünün hücre içine girişinin engellenmesi yoluyla ortaya çıkan direnç ise özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'nın tüm antibiyotiklere karşı gösterdiği dirençte rol oynamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla yarısentetik yeni bir aminoglikozid olan isepamisin klinik kullanıma girmiştir. İsepamisin amikasinin inaktive eden 6'-aminoasetiltransferaz-I enzimi için zayıf bir substrat olup, bu enzimi sentezleyen ve bu yolla amikasinine direnç gösteren bakterilere de etkilidir. Amikasinine çapraz direnç seyrekdir. İkiyüzotuzbeş febril nötropenik hastada yapılan çalışmada seftriaksonla isepamisin veya amikasin kombine edilmiş, hastaların büyük bir çoğunluğunun akut lösemiler olduğu bu grupta her iki kombinasyonun eşdeğer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır. Ülkemizde de yapılması planlanan bu çalışmalar sonucunda, özellikle direnç sorunu olan hastanelerdeki febril nötropeni protokollerinde isepamisin, aminoglikozid bir seçenek olarak yer alabilecek gibi gözükmektedir.