

PEDİYATRİK FEBRİL NÖTROPENİDE DEĞERLENDİRME VE YÖNETİM*

S.Sema ANAK, Arzu AKÇAY

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, İSTANBUL

ÖZET

Febril nötropeni, kanser tedavisi gören hastalarda sık görülen bir klinik sorundur. Kanser tedavisindeki sağkalım başarısını etkileyen en önemli unsurlardan birisi enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesi ve tedavisidir. Bu yazının hazırlanmasında “Pediatrik febril nötropeni klavuzu” esas alınmıştır ve tanımlar, başlangıç değerlendirmesi ve tedavisi, tedavi modifikasyonları, antibiyotik tedavisinin süresi, antiviral ilaçlar, granülosit transfüzyonu ve koloni stimüle eden faktörlerin kullanımı gibi konulara yer verilmiştir.

Anahtar sözcükler: ateş, çocukluk çağı, kanser, nötropeni, risk faktörleri

SUMMARY

The Evaluation and Management of Pediatric Febril Neutropenia

Febrile neutropenia is a common clinical problem in patients receiving cancer treatment. Prevention and optimum management of infectious complications are critical to the overall success of the cancer therapy. This review based on “Guidelines in pediatric febrile neutropenia” and includes definitions, initial evaluation and antibiotic therapy, modification of therapy, duration of antibiotic therapy, use of antiviral drugs, granulocyte transfusions, and colony-stimulating factors.

Keywords: cancer, childhood, fever, neutropenia, risk factors

Hangi hastalar nötropeniktir?

Mutlak nötrofil sayısı (MNS) $< 500/\text{mm}^3$ olan veya MNS $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, ancak 24-48 saat içinde MNS'nin $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik kabul edilir^(17,19). Mutlak nötrofil sayısı dediğimizde kastedilen nötrofil + çomak hücre sayısıdır. Bazı çalışmalarda bu değere monositler de alınır.

Hangi vücut ısısı ‘ateş’ kabul edilmelidir?

Ateşli nötropeni, nötropeniye ateşin eşlik etmesidir. Ateşli nötropenide ateş sınırı bazı çalışmalarda farklılık

göstermektedir. Bazı çalışmalar ateşi, bir kez aksiller yoldan 38.5°C veya dört saat arayla iki veya daha fazla sayıda 38°C 'nin üstünde ateş saptanması olarak tanımlamaktadır⁽¹³⁾. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ateşli nötropeniyi, nötropeni eşliğinde, bir kez oral yoldan 38.3°C 'nin üstünde veya bir saatten uzun süren 38°C ateş saptanması olarak tanımlamaktadır^(13,17,19). Ülkemiz koşullarında en sık aksiller ölçüm yapıldığı göz önüne alınarak, Türk Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzunda ‘ateşli nötropeni’de ateş, aksiller yoldan bir kez $> 38^\circ\text{C}$ veya en az bir saat süreyle $> 37.5^\circ\text{C}$ olarak tanımlanmıştır⁽¹⁹⁾. Ülkemizde genellikle aksiller yol

Yazışma adresi: Sema Anak. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL
Tel.: (0212) 414 20 00/31655

e-posta: semaanak@superonline.com

Alındığı tarih: 19.07.2005; revizyon kabulü: 08.08.2005

* 20. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde Kahvaltılı Oturum-5 sunumu (22-26 Mayıs 2005, Antalya)

tercih edilmekteyse de, çocuklarda ateş ölçümü için en iyi -güvenilir- yol rektaldir. Çocuklarda timpanik yol da güvenilirdir.

Febril nötropeni nedir ?

MNS sayısı <500/mm³ olan veya MNS 500-1000/mm³ arasında olup, ancak 24-48 saat içinde MNS'nin 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen hastalarda; ateşin aksiller yoldan bir kez >38°C veya en az bir saat süreyle >37.5°C olmasıdır⁽¹⁹⁾.

Nötropenik hastada klinik özellikler nelerdir?

Ateşli nötropenide, hastaların yaklaşık % 50'sinde infeksiyon klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanama-yabilir. MNS < 100 /mm³ olan hastaların % 20'sinde bakteri-yemi saptanır⁽¹⁹⁾.

Ateş olmadığı halde ateşli nötropeni tanımına giren durumlar nelerdir?

Ateş olmadığı halde, fokal veya sistemik infeksiyon bulgu ve belirtilerinin olduğu:

- Şiddetli karın ağrısı
- Ciddi mukozit
- Rektal abse
- Klinik sepsis
- Şok
- Kateter tünel infeksiyonu olan durumlarda hasta febril nötropeni kapsamında ele alınır^(15,19,28).

Nötropenik hastalarda infeksiyon dışı ateş nedenleri nelerdir?

Nötropenik hastalarda, kan ve kan ürünleri transfüzyonundan sonra ilk 6 saat içinde veya direkt olarak kanserin kendisine bağlı ateş olabilir⁽¹⁹⁾.

Nedeni açıklanamayan ateş (FUO) nedir?

Klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmamış ateşli nötropeni durumuna nedeni açıklanamayan ateş (FUO) denir⁽¹⁹⁾.

Klinik olarak kanıtlanmış infeksiyon nedir?

Klinik olarak kanıtlanmış infeksiyon, klinik bulguların saptandığı infeksiyondur. Bu hastalarda mikrobiyolojik etken saptanmış veya saptanmamış olabilir⁽¹⁹⁾.

Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyon nedir?

Kan kültürü ve/veya diğer tetkiklerde mikrobiyolojik olarak saptanmış infeksiyona mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyon denir. Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni mikroorganizmalar tablo 1'de özetlenmiştir⁽¹⁹⁾.

Ateşli nötropenide tanı nasıl konur?

Ateşli nötropenide tanı koymak için :

- Anamnez
- Fizik muayene

- Laboratuvar tetkikleri
 - 1.Temel kan tetkikleri
 - 2.Mikrobiyolojik tetkikler
- Görüntüleme yöntemleri kullanılır.

Anamnezde, lokalize ağrı (odinofaji, perinede ağrı, karın ağrısı, baş ağrısı...), öksürük, döküntü, ishal, kusma mutlaka sorgulanmalıdır.

Tablo 1: Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni mikroorganizmalar.

Bakteriler	
Sık rastlananlar	Seyrek rastlananlar
Gram-pozitif bakteriler	Corynebacterium spp.
Staphylococcus aureus	Bacillus spp.
Koagülaz-negatif stafilkoklar	Clostridium difficile
Streptokoklar (alfa-hemolitik ve grup D)	Streptococcus bovis
Enterokoklar	Aeromonas, Pleisiomonas, Salmonella, Campylobacter
Gram-negatif bakteriler	
Escherichia coli	Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.	Pseudomonas spp.
Pseudomonas aeruginosa	(P.aeruginosa dışı)
Enterobacter spp.	Listeria monocytogenes
	Acinetobacter spp.
	Stenotrophomonas maltophilia
	Mycobacterium spp.
Anaerob bakteriler	
Peptostreptokoklar	
Clostridium spp.	
Bacteroides spp.	
Virüsler	
RNA virüsleri	DNA virüsleri
İnfluenza	Herpesvirüs grubu
Parainfluenza	Herpes simpleks
Enterovirüsler	Herpes zoster
Kızamık	Sitomegalovirüs
Hepatit A	Epstein-Barr virüs
Respiratuar sinsityal virüs	Adenovirüs
	Papovavirüs
	Hepatit B
Mantar ve parazitler	
Mantarlar	Parazitler
Candida spp.	Toxoplasma gondii
	C.albicans, C.krusei, C.tropicalis, C.glabrata
Aspergillus spp.	
	A.fumigatus, A.flavus
Cryptococcus neoformans; Histoplasma capsulatum	
Alternaria, Fusarium, Trichosporon	
Pneumocystis carinii	

Fizik muayenede ise, sistemik muayeneye ilaveten, deri (iğne giriş yerleri, kemik iliği aspirasyon giriş yerleri, deri altı kateter bölgesi, kateter giriş yeri), perioral bölge, perirektal bölge, tırnak çevresi özellikle incelenmelidir⁽¹⁹⁾.

Temel kan tetkikleri olarak, tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler (transaminaz, üre, kreatinin, elektrolitler), akut faz reaktanları (CRP) bakılmalıdır^(11,19,26).

Mikrobiyolojik tetkikler olarak :

- Kan kültürü
- Kateter kültürü
- İdrar tahlili ve kültürü
- Lezyon kültürü
- Dışkı kültürü (*Clostridium difficile* toksini!!!)
- Boğaz kültürü
- Balgam örneği
- BOS tetkiki
- Sürveyans kültürleri yapılır.

Kan kültürü: Periferik venden veya kateterden (her iki lümeninden) alınabilir. Kan kültürü alınırken, kan alınacak bölge, % 80-95'lik etanol ve sonra % 2'lik iyot alkol ile silinmeli ve 1 dakika beklenmelidir. 2 ayrı venden kan alınmalıdır. Eğer bir venden alındıysa en az 2 şişeye ekim yapılmalıdır. Alınan kan miktarı arttıkça, etkenin üretilme şansı artar. Büyük çocuklarda 8-10 ml, küçük çocuklarda en az 1-2 ml kan alınmalıdır. Antibiyotik kullanan hastalarda reçineli besiyerleri kullanılmalıdır. Antibiyotik dozundan hemen önce alınınca üreme şansı artar. Ateş çıkmadan önceki yarım saatte alınan kültürde üreme şansı en yüksektir. Ateş devam ederse ve bir etken üretilmezse ilk 3 gün kültür alınmalıdır. *Staphylococcus epidermidis* iki kültürde ürediğinde anlamlıdır; ancak bir kültürde bile ürese, hastanın kliniği ile birlikte dikkatle değerlendirilmelidir. Kültür şişeleri laboratuvara hemen ulaştırılamayacaksa oda ısısında (25°C) bekletilmelidir^(1,11,12,19,29,45).

Kateter kültürü gerekiyorsa, kateterin kendi kültürü (kateter ucunun ekimi) yapılmalı, kateterin tüm lümenlerinden kan kültürü alınmalıdır^(12,19,27,28,32).

Kateter ile ilişkili infeksiyonlar:

1. Çıkış yeri infeksiyonu (kateter çıkış yerinin <2 cm çevresindeki ciltte infeksiyon bulgusu olması -kızarıklık, şişlik, hassasiyet, pürülan akıntı-),
2. Cep infeksiyonu (port kateteri haznesi üzerindeki ciltte veya port çevresinde infeksiyon bulgusu olması),
3. Tünel infeksiyonu (kateter çıkış yerinden >2 cm uzaklıkta veya kateter üzerindeki dokularda infeksiyon bulgusu olması) olarak sıralanabilir^(19,28).

Kolonize kateter dediğimizde, klinik bulgu olmadan kateter kültürlerinde üreme; kateter ile ilişkili sistemik infeksiyon dediğimizde de, sepsis bulguları olan ve başka klinik infeksiyon kaynağı saptanmayan hastada kateter ve periferik venden aynı etkenin saptanması kastedilir^(19,28).

Her olguda hem periferik ven hem de kateter lümenlerinden kan kültürü alınmalıdır. Kateterden alınan ilk örnek hemokültür olarak kullanılmalıdır. Kateter lümeninden ve periferik venden alınan kültürlerde koloni sayımı sonucu 5/1, 10/1 oranında üreme katetere bağlı sepsisi düşündürür (kantitatif yöntem). Tam otomatik kan kültürü sistemlerinde ise kateterden alınan kan örneklerinin, periferik venden alınan örneklerden en az 2 saat önce üremesi kateter infeksiyonunu düşündürür^(19,28).

İdrar kültürü alınacaksa, önce perine / üretra ağzı serum fizyolojik ile temizlenmelidir (mümkünse önce sabunla temizleyip sonra serum fizyolojik ile silinmelidir). Örnek alınırken, antiseptik maddeler kullanılmamalıdır. Mümkünse orta akım idrarı alınmalıdır. Laboratuvara gidinceye kadar idrar örneği buzdolabında saklanmalıdır⁽¹⁹⁾.

Lezyon kültürü deri yüzeyi serum fizyolojikle temizlendikten sonra lezyonun derin bölgesinden alınmalıdır (ppd enjektörü ile serum fizyolojik verip kültür alabiliriz). Örneğin laboratuvara gidişi gecikecekse oda ısısında bekletilmelidir^(5,19).

Dışkı kültürü olarak özellikle *Clostridium difficile* Toksin A ve Toksin A+B varlığı araştırılmalıdır. Mutlaka mantar için ekim yapılmalıdır^(15,19).

Boğaz kültürü, ancak klinik bulgu varsa yapılmalıdır. Kolonizasyon düşündüren üremeler (*E.coli*, *Candida*, *S.viridans*) patojen olarak ele alınmamalı, hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmeli, gereksiz antimikrobiyal tedavi uygulanmamalıdır.

Balgam kültürü alınırken, oral mukoza mikroorganizmalarıyla bulaş güçlük yaratır. BAL (bronko-alveolar lavaj) sıvısı ve endotrakeal aspirasyon sıvısı daha değerlidir. Laboratuvara gidinceye kadar oda ısısında bekletilmelidir.

BOS incelemesi ve sürveyans kültürleri rutin olarak önerilmez.

Görüntüleme yöntemleri olarak ilk yapılacak **akciğer grafisidir**. Ancak semptom yoksa çekilmemelidir. Semptom varsa ve ateş devam ediyorsa (3/5.gün) çekilmelidir^(17,19).

Diğer görüntüleme yöntemleri olarak yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT), kontrastlı ve kontrastsız toraks BT'dir. Akciğer grafisi normal olan hastaların % 50'sinde YRBT'de pnömoni saptanır. YRBT'de kesit alanlarına göre küçük lezyonlar atlanabilir, böbrek fonksiyonları normal ise kontrastlı BT çekilmelidir. Akciğer grafisi normal olsa bile klinik bulgu varlığında toraks BT çekilmelidir. Kontrol toraks BT 2 haftadan önce çekilmemelidir.

Tiflit açısından **ayakta direkt batın grafi (ADBĞ)** çekilebilir. Ateşi düşmeyen nötropenik hastada hepatosplenik kandidiyazis yönünden **batın ultrasonografi**, özellikle mantara (*Aspergillus*) bağlı alt solunum yolu veya sinüs infeksiyonları şüphesinde **toraksın** veya **sinüslerin bilgisayarlı tomografi** tetkiki istenir^(13,17,19).

Diğer tetkikler olarak, *Pneumocystis carinii* pnomonisi düşünülen hastalarda tanı için **BAL** yapılabilir. Çeşitli infeksiyonların tanısında serum veya BOS'da serolojik tetkikler (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* galaktomannan) yardımcı olabilir. Son yıllarda gelişen moleküler yöntemlerin rutin kullanılması önerilmemektedir, ancak bazı olgularda tanıda yardımcı olabilirler^(13,17,19).

Ateşli nötropenide riskli kabul edilen durumlar olarak,

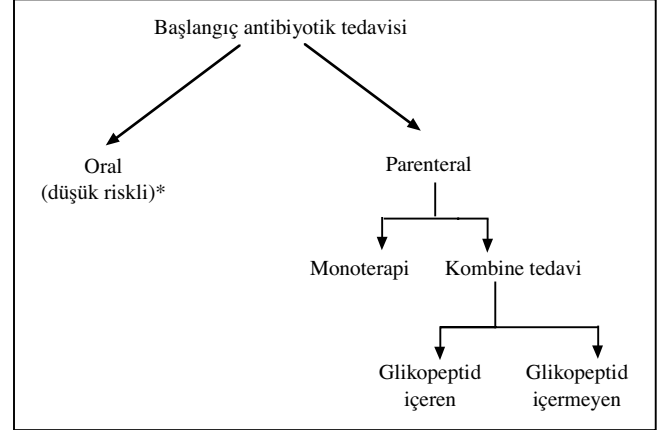
- MNS<100/mm³ olması
- Beklenen nötropeni süresinin (>10 gün) uzun olması
- Primer hastalığın lösemi olması (öz. indüksiyonda)
- Hastalığın remisyonda olmaması
- Yüksek doz kemoterapi alan hastalar
- Ağır mukozit varlığı
- Renal, kardiyak ve hepatik fonksiyon bozuklukları
- Şok, hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve mental durum değişikliği
- Pnömoni
- Tiflit sayılabilir^(6,18,23,24,33,36,38,42,43).

Bunların yanında, indikasyonsuz profilaktik antibiyotik kullanımı, oral alım yetersizliği ve dehidratasyon yüksek risk lehine yorumlanabilir. Lösemili olgularda, AML tüm tedavi süresince, ALL ise indüksiyon ve konsolidasyonda yüksek riskli sayılır. Mutlak monosit sayısının <100/mm³ olması da yüksek risk sayılmalıdır.

Febril nötropenide tedavi prensipleri

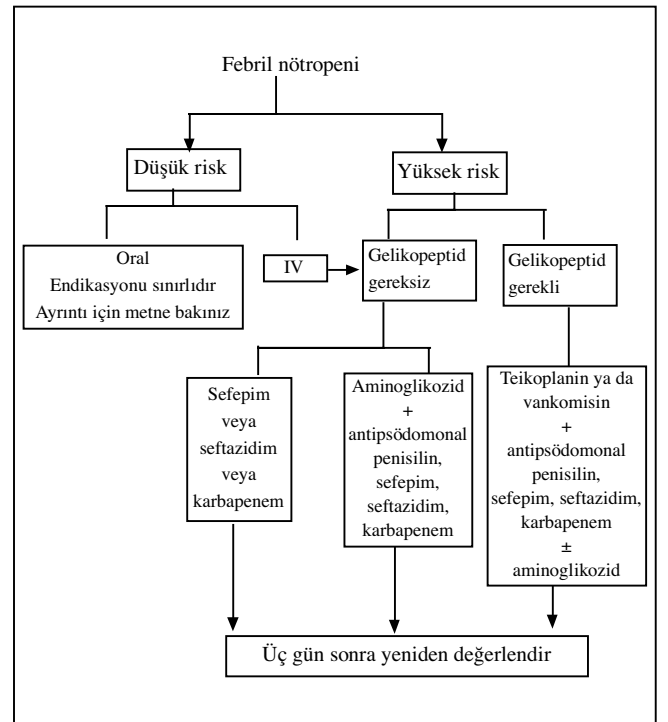
Febril nötropenik çocuklarda, zaman geçirmeden, hızla ampirik tedavi başlanmalıdır. Seçilecek antibiyotikler bakterisidal, geniş spektrumlu, düşük toksisiteli ve kolay uygulanabilir olmalıdır. Kişinin önceki üremelerine ve servisteki diğer hastalardan üreyen mikroorganizmalara dikkat edilmelidir. Şekil 1 ve 2'de febril nötropenide ampirik tedavi özetlenmiştir^(4,9,16,17,40,42).

Şekil 1: Febril nötropenide ampirik tedavi.



Çocuklarda endikasyonu sınırlıdır. Ayrıntı için metne bakınız

Şekil 2: Febril nötropenide ampirik tedavi.



Oral tedavi, sistemik infeksiyon bulguları olmayan ve bakteriyel bir odak saptanmayan düşük riskli erişkin hastalarda kullanılabilir. Çocuklarda bazı çalışmalar bulunmakla birlikte standart kullanımı önerilmemektedir. Ancak düşük riskli hastalar, parenteral tedavinin üçüncü gününde afebril hale gelmişlerse, tedavileri evde oral sefaksim ile tamamlanabilir. Ülkemiz koşullarında hasta ailesinin tedaviye uyumluluğu, ulaşım mesafesi gibi faktörler göz önünde tutulmalıdır^(17,22, 25,34,39,42).

Monoterapi olarak, 3. veya 4. kuşak sefalosporinler (sefepim, seftazidim?, seftriakson?), karbapenemler (imipenem veya meropenem), piperasilin-tazobaktam en sık kullanılan antibiyotiklerdir^(3,8,10,17,20,31,42).

Kombine tedavi'nin avantajları olarak sinerjik etki, direnç gelişiminin önlenmesi sayılabilir. Dezavantajı ise toksisitede artış olabilir.

Glikopeptid içermeyen kombine tedavi en sık aminoglikozid+antipsödomonal etkili karboksipenisilin/üreidopenisilin (tikarsilin-klavulanik asit/piperasilin-tazobaktam), aminoglikozid + antipsödomonal etkili sefalosporin (sefepim/seftazidim), aminoglikozid + karbapenem olarak yapılmaktadır^(17,42).

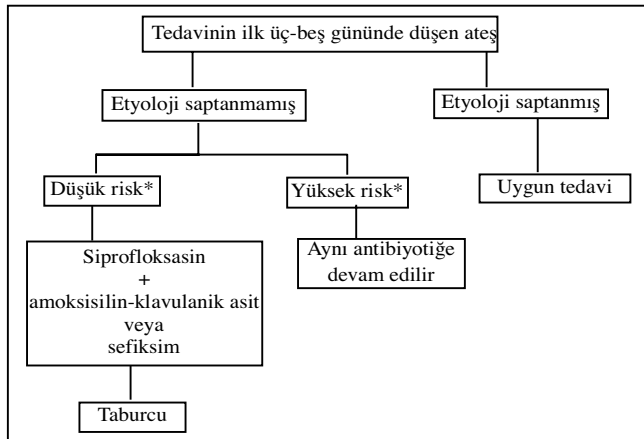
Başlangıçta glikopeptid içeren kombine tedavi'nin kullanılması gereken durumlar:

- Kateter ilişkili infeksiyonlar
- MRSA veya penisilin dirençli pnömokok kolonizasyonu
- Kan kültüründe Gram pozitif bakteri üremesi
- Hipotansiyon, kardiyovasküler bozukluk
- Yoğun kemoterapi (yüksek doz ARA-C)
- Ağır mukozit varlığı olarak sıralanabilir^(2,17,30,42).

Tedavi değişiklikleri ne zaman yapılmalıdır?

Başlangıç rejimi en az 3 gün kullanılmalıdır. Genel durum 3 günden önce bozulur ise, ampirik rejim gözden geçirilmelidir. Stabil olan ve kültür sonuçlarına göre tedavi değişikliği gerekmeyen hastalarda, ateşe rağmen tedavi değişikliği için 5 gün beklenebilir. Üçüncü günde düşen ateşte, etken saptanmamış ise aynı tedaviye devam edilir, etken saptanmış ise uygun tedavi verilir. Başlangıç tedavisiyle üç-beş günde ateşi düşen hastaya yaklaşım şekil 3'de özetlenmiştir.

Şekil 3: Başlangıç tedavisiyle üç-beş günde ateşi düşen hastaya yaklaşım.



* Oral tedavi çocuklarda sınırlıdır, aynı tedaviye devam edilebilir. Ayrıntı için "Oral tedavi" ve tablo 4'e bakınız.

Üçüncü günde devam eden ateşte:

- Bakteriyel olmayan infeksiyon
- Antibiyotik direnci
- İlaça yavaş cevap
- İkincil infeksiyon
- Yetersiz doku/serum düzeyi
- Avasküler odak
- İlaç ateşi düşünülmelidir.

Yeniden değerlendirilen ve fizik muayenesi yapılan bu hastalarda, akciğer grafisi mutlaka çektirilmelidir. Ayrıca kateter varsa değerlendirilmeli, ek kan kültürleri alınmalı, varsa infeksiyon odaklarından örnekler toplanmalı, gerekirse ek tanısal görüntülemeler yapılmalıdır. 10. günde devam eden ateşte derin mantar infeksiyonu tanısı için BT düşünülmelidir. Klinik kötüleşme yoksa, başlangıç antibiyotiklerine devam edilir, başlangıçta glikopeptid varsa kesmeyi düşünebiliriz. Hastalık ilerliyorsa, monoterapi + aminoglikozid ± vankomisin veya ikili tedavi ± vankomisin kombinasyonları düşünülmelidir. Beşinci/yedinci güne kadar devam eden ateşte ise, nötropeninin düzelmesi beklenmiyorsa ve hasta yüksek riskli ise antifungal tedaviye 5. gün başlanmalıdır. Düşük riskli hastada ise antifungal tedavi için 7. güne kadar beklenebilir^(17,21,42,44). Başlangıç tedavisiyle üç-beş gün içinde ateşi düşmeyen ve ateş sebebi bilinmeyen hastaya yaklaşım şekil 4'de özetlenmiştir.

Şekil 4: Başlangıç tedavisiyle üç-beş gün içinde ateşi düşmeyen ve ateş sebebi bilinmeyen hastaya yaklaşım.



Ampirik antifungal kullanımı

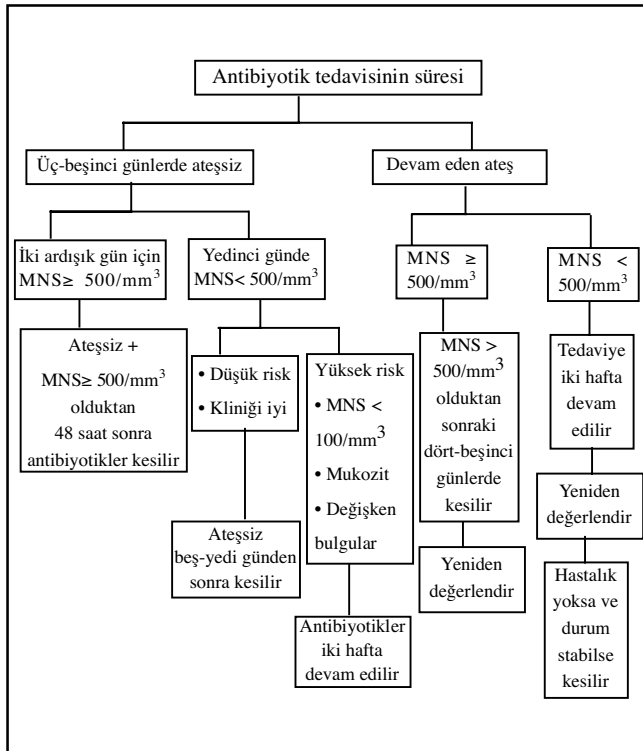
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve uzun süren nötropeni mantar infeksiyonuna zemin hazırlar. İnvazif mantar infeksiyonunu saptayacak testler genellikle yetersizdir.

Antifungal tedavide gecikme mortaliteyi artırır ve antifungal tedavi almamış hastaların otopsilerinde sık invazif mantar enfeksiyonu görülmektedir, bu nedenle ampirik antifungal tedaviyi fazla geciktirmemek gerekir. Tedavide amfoterisin-B ilk tercihtir^(7,14,17,41,42).

Ateşli nötropenide tedavi süresi

Ateşli nötropenide tedavi süresi tartışmalıdır. Ancak sıklıkla kullanılan kriterler 3-5 ateşsiz gün veya iki ardışık gün için $MNS \geq 500 \text{ mm}^3$ oluşu olarak özetlenebilir. Çeşitli klinik durumlara göre antibiyotik tedavisinin süresi şekil 5’de özetlenmiştir.

Şekil 5: Çeşitli klinik durumlara göre antibiyotik tedavisinin süresi.



Özel durumlar

Kateter ilişkili enfeksiyonlarda kateter çıkartma endikasyonları

- Deri altı tünel enfeksiyonu
- Persistan pozitif kan kültürü
- Aynı patojenle tekrarlayan enfeksiyon
- Antibiyotiklere cevapsızlık
- Septik emboli ve hipotansiyon
- Kültürlerde *P.aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *C.jejikeium*, vankomisine dirençli enterokok, *Candida* spp., *Acinetobacter*, stafilokok üremesi olarak sıralanabilir^(17,35,42).

Tiflit

Ateş, sağ alt kadranda ağrısı ve hassasiyet ile karakterize bir tablodur. Gastrointestinal sistem mukozasının mikroorganizma-malarca invazyonu sonucu oluşur. Olguların 1/3’ü bakteri-yemiktir ve çoğunlukla gastrointestinal sistem florasından orijin alır. En sık etken *Clostridium septicum*’dur. Toksik görünümde olmayan ve afebril hastalarda yakından izlem ve gerekirse sıvı replasmanı yapılmalıdır. Toksik, difüz veya lokalize karın ağrısı olan ve sağ alt kadranda kitle şüphesi olanlarda glikopeptid + karbapenem + aminoglikozid kullanılmalıdır. Yetmişiki-doksanaltıncı saatte klinikte iyileşme olmayanlarda amfoterisin-B tedaviye eklenmelidir^(17,42).

Viral hastalığı düşündürecek kanıt olmadığı sürece ampirik antiviral tedavi başlama endikasyonu yoktur. Koloni stimüle edici faktörlerin kullanımı nötropeni süresini kısaltır, ama mortaliteye bir etkileri yoktur. Rutin olarak önerilmemektedir. **Granülosit transfüzyonu**’nun rutin olarak kullanımı önerilmemektedir^(17,37,42).

KAYNAKLAR

1. Adamkiewicz TV, Lorenzana A, Doyle J et al: Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward, *Pediatr Infect Dis* 1999;18:556-8.
2. Addock KA, Akins RL, Farrington EA: Evaluation of empiric vancomycin therapy in children with fever and neutropenia, *Pharmacotherapy* 1999; 19:1315-20.
3. Agaoglu L, Devecioglu O, Anak S et al: Cost-effectiveness of cefepime plus netilmicin or ceftazidime plus amikacin or meropenem monotherapy in febrile neutropenic children with malignancy in Turkey, *J Chemother* 2001;13:281-7.
4. Alexander SW, Walsh TJ, Freifeld AG, Pizzo PA: Infectious complications in pediatric cancer patients, “Pizzo PA, Poplack DG (eds): Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed.” kitabında s.1239-83, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2002).
5. Allen U, Smith CR, Prober CG: The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children, *Am J Dis Child* 1986;140: 459-61.
6. Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA et al: Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia, *Cancer* 2001;92:909-13.
7. Caillot D, Cassanovas O, Bernard A et al: Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery, *J Clin Oncol* 1997;15: 139-47.
8. Cometta A, Calandra F, Gaya H et al: Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer, *Antimicrob*

- Agents Chemother 1996;40:1108-15.
9. Crokaert F: Febrile neutropenia in children, *Int J Antimicrobial Agents* 2000;16:173-6.
10. Düzova A, Kutluk T, Kanra G et al: Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors, *Türk J Pediatr* 2001;13:105-9.
11. Engel A, Steinbach G, Kern P et al: Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: Comparison with interleukin-8, *Scand J Infect Dis* 2001;32:832-5.
12. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS: *Bailey-Scott's Diagnostic Microbiology*, 11th ed., Mosby, St. Louis (2002).
13. Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA: Infectious complications in the pediatric cancer patients, "Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3rd ed." kitabında s.1069-95, JP Lippincott, Philadelphia (1997).
14. Gözdaşoğlu S, Ertem M, Büyükkeçeci Z et al: Fungal colonization and infection in children with acute leukemia and lymphoma during induction therapy, *Med Ped Oncol* 1999;32:344-8.
15. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS et al: Practice guidelines for the management of infectious diarrhea, *Clin Infect Dis* 2001;32:331-50.
16. Hann L, Viscoli C, Paesmans M, Goya H, Glauser M and IATCG of EORTC: A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: Results from four EORTC studies, *Brit J Haematol* 1997;99:580-8.
17. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis* 2002;34:730-50.
18. Jones GR, Konslet GK, Pusek SN: Infection risk factors in febrile, neutropenic children and adolescents, *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13:217-29.
19. Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N: *Pediyatrik febril nötrojeni kılavuzu: Tanımlar ve tanı yöntemleri*, Flora 2004;9:73-105.
20. Kebudi R, Görgün Ö, Ayan İ, Gürler N, Akıcı F, Töreci K: A randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors, *Med Ped Oncol* 2001;36:434-41.
21. Kern WF: Modifications of therapy, *Int J Antimicrob Agents* 2000;16: 139-41.
22. Klaasen RJ, Allen U, Doyle JJ: Randomized placebocontrolled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low-risk for fever and neutropenia, *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:405-11.
23. Klaasen RJ, Goodman R, Pham B, Doyle JJ: "Lowrisk" prediction rule for pediatric oncology patients, *J Clin Oncol* 2000;18:1012-9.
24. Kocak U, Rolston KVI, Mullen CA: Fever and neutropenia in children with solid tumors is similar in severity and outcome to that in children with leukemia, *Support Case Cancer* 2002;10:58-64.
25. Lau RC, Doyle JJ, Freedman MH, King SM, Richardson ST: Early discharge of pediatric febrile neutropenic cancer patients by substitution of oral for intravenous antibiotics, *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11:417-21.
26. Lehrbecher T, Venson D, deHaas M et al: Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia, *Clin Infect Dis* 1999;29:414-9.
27. Mahon CR, Manuselis G: *Diagnostic Microbiology*, WB Saunders Co., Philadelphia (2000).
28. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ et al: Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection, *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-72.
29. Miller MJ: *A Guide to Specimen Management in Clinical Microbiology*, ASM Press, Washington DC (1996).
30. Mucozzi A, Venditti M, Amadoris S et al: Teicoplanin in the treatment of gram positive bacteremia in neutropenic patients, *Br J Hematol* 1990; 76:19-23.
31. Mustafa MM, Carlston L, Tkaczewski I, McCracken GH, Buchanan GR: Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of cancer patients with fever and neutropenia, *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:362-9.
32. Öztürk R: Kateter enfeksiyonlarında klinik tanı ve tedavi, *ANKEM Derg* 2000;14:460-7.
33. Paesmans M: Risk factors assessment in febrile neutropenia, *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:107-11.
34. Paganini HR, Sarkis CM, DeMartino MG et al: Oral administration of cefixime to low risk febrile neutropenic children with cancer, *Cancer* 2000;88:2848-52.
35. Rackoff WR, Ge J, Sather HN, Cooper HA, Hutchinson RJ, Lange BJ: Central venous catheter use and risk of infection in children with acute lymphoblastic leukemia. A report from the children's cancer group, *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:260-7.
36. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PP: Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia, *J Clin Oncol* 1996;14:919-24.
37. Saarinen-Pihkala UM, Lanning M, Perkkio M et al: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor support in therapy of high risk acute lymphoblastic leukemia in children, *Med Ped Oncol* 2000;34:319-27.
38. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A et al: Prospective multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, fever, *J Clin Oncol* 2001;19:3415-21.
39. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK et al: Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer, *Clin Infect Dis* 2001;32:36-43.
40. Spanik S, Trupl J, Kunova A et al: Risk factors, etiology, therapy and outcome in 123 episodes in breakthrough bacteremia and fungemia during antimicrobial prophylaxis and therapy in cancer patients, *J Med Microbiol* 1997;46:517-23.
41. Taçyıldız N, Aysev D, Gençgönül H et al: Six years experience of fungemia in a pediatric oncology center in Turkey, *Hematol J* 2002;1:423.
42. Taçyıldız N, Kutluk T: *Pediyatrik febril nötrojeni kılavuzu: Risk grupları*

- ve ampirik tedavi seçenekleri, *Flora* 2004;9:73-105.
43. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L: Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two cancer validation of a prediction rule, *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
44. Viscoli C: The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients, *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl D):65-80.
45. Weinstein MP: Current blood culture methods and systems: Clinical concepts, technology, and interpretation of results, *Clin Infect Dis* 1996; 23:40-60.