



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Servisi

13Aralık 2019 Cuma

Ar. Gör. Dr. Nurgül Güler



Olgu

- 18 ay, erkek hasta

Yakınma

- Ateş, burun akıntısı

Öykü

- 3 ay önce hepatoblastom tanısı almış.
- Hasta yeni başlayan burun akıntısı yakınması ve 39° C ateşi olması üzerine tarafımıza başvurdu.
- Son kemoterapisini başvurusundan 10 gün önce almış.

Özgeçmiş

- Prenatal: Özellik yok.
- Natal: 35+6 GH, 2000gr, normal yolla doğmuş.
- Yoğun bakım yatışı olmamış.
- Geçirilmiş operasyon öyküsü yok.

Soygeçmiş

- A: 25yaş, sağ-sağlıklı
- B: 27yaş, sağ-sağlıklı
- Anne baba arasında akrabalık yok.
- 1.çocuk: hastamız

Vital Bulgular

- Ateş: 39° C
- Nabız: 90/dk
- Solunum sayısı:18/dk
- Tansiyon: 90/60 mmHg
- Spo2: 98%
- Tartı: 15kg (75p)
- Boy: 85cm (50p)

Fizik Muayene

- Genel durum: Orta-iyi, bilinci açık
- Boyun: Saç ve saçlı deri doğal. Kafa yapısı simetrik. Boyunda kitle yok
- Cilt:Cilt rengi doğal. Döküntüsü yok. Turgor tonusu doğal
- Kulak burun boğaz: Bilateral kulak zarları doğal. **Orofarenks ve tonsiller hafif hiperemik. Burun akıntısı var.**
- Gastrointestinal sistem: Batın rahat. Palpasyonla defans ve rebound yok. Hepatosplenomegali yok. Traube alanı açık.
- Solunum: Her iki akciğer dinlemekle solunum sesleri eşit havalanıyor. Solunum sesleri doğal.Ral ronküs yok.
- Dolaşım:S1 ve S2 duyuldu. Üfürüm yok.
- Genitoüriner: Haricen erkek. Anomali yok.
- Nörolojik muayene: Bilinci açık, DTR bilateral eşit alınıyor. Işık refleksi +/+

HEMOGRAM

- WBC – $2,4 \times 10^3/\mu\text{L}$
- NEU – $0,1 \times 10^3/\mu\text{L}$
- LYM – $2,2 \times 10^3/\mu\text{L}$
- RBC – $4,1 \times 10^6/\mu\text{L}$
- HGB – 9,5 g/dL
- HCT – 28%
- MCV – 76 fL
- PLT - $123 \times 10^3/\mu\text{L}$

BİOKİMYA

- Glukoz- 81mg/dL
- Kreatinin – 0.27mg/dL
- AST (SGOT) – 40U/L
- ALT (SGPT) – 24.6U/L
- ALP - 263U/L
- LDH - 247U/L
- Protein:63
- Albumin:43
- Na:138
- K:4,2
- Ca:9.4
- Klor::107.2
- Fosfor:4.6

TİT

Renk - ACIK SARI
Bulanıklık - BERRAK
pH – 7
Dansite - 1,008
Kan -
Lökosit - Negatif
Glukoz - Negatif(-)
Protein - Eser mg/dL
Bilirubin - Negatif(-) mg/dL
Keton - Negatif(-) mg/dL
Nitrit - Negatif(-)
Urobilinojen - Normal

Patolojik Bulgular ve Klinik:

- 18 aylık erkek hasta
- Bilinen hepatoblastom tanısı
- Kemoterapiden 10 gün sonra ateş
- Laboratuvar: Beyaz kürede düşüklük, nötropeni

Ön Tanı?
Ek Tetkik?

Klinik Seyir

- Febril nötropeni olarak değerlendirilen hastaya sefepim 3x50 mg/kg/gün olarak başlandı.
- Hastanın izleminde genel durumu iyi , vitalleri stabil seyretti. Ateşi tekrarlamadı.
- Kültürlerinde üreme olmadı.
- Yatarak tedavisine 4 gün boyunca devam edilen hasta, oral amoksisilin- klavulonik asit tedavisi ile taburcu edildi.

NÖTROPENİK ATEŞ

- Kemoterapi alan hastalarda mortalite ve morbiditenin en sık nedeni infeksiyonlardır.
- Nötropenik hastada gelişen ciddi bir infeksiyonun tek belirtisi ateş olabilir.

Kanserli çocukta enfeksiyon onkolojik bir acidir.

- Sepsis, septik şok ve ölüm riski taşımaktadır.
- Bu nedenle klinisyenler, enfeksiyon risklerini, tanısal yaklaşımı, profilaksi ve tedavi seçeneklerinin farkında olmalıdırlar.

NÖTROPENİK ATEŞ

Mutlak Nötrofil sayısı: Toplam lökosit sayısının periferik kan yaymasındaki toplam granulosit yüzdesi ile çarpımı sonucu elde edilen değerdir.

Nötropeni:

- Mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ olan ya da
- Mutlak nötrofil sayısının $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olduğu ancak 24-48 saat içerisinde bu sayının $500/\text{mm}^3$ ün altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik olarak kabul edilir.
- Mutlak nötrofil sayısının $<100/\text{mm}^3$ olduğu durumlar ciddi; $100-500/\text{mm}^3$ arasındaki değerleri orta derecede; $500-1000/\text{mm}^3$ arasındaki değerleri de hafif nötropeni olarak kabul edilir.

NÖTROPENİK ATEŞ

IDSA Kriterleri

- Ateş oral ölçümde bir kez $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$
- Ateş bir saatten uzun süreyle $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
- Rektal ateş ölçümünden bağırsak organizmalarının etrafındaki mukoza ve yumuşak dokulara geçişinin önlenmesi için kaçınılmalıdır.

- Nötropenik hastalardaki ateşin enfeksiyon dışı nedenleri de vardır. Kan ya da kan ürünlerinin transfüzyonu esnasında, primer hastalığa bağlı, ilaçların transfüzyonu veya sonrasında gelişen ateş de akılda tutulmalıdır. Transfüzyon sonrası ilk 6 saatteki ateş daha çok transfüzyonla ilişkilendirilebilir.

Enfeksiyonların sıklığını - ciddiyetini etkileyen faktörler:

- Nötropeni en önemli risk faktörü olup, derinliği ve süresi enfeksiyon riskini etkilemektedir.



Hastanın değerlendirilmesi

- Dikkatli bir öykü alınması ve fizik incelemenin titizlikle yapılması ilk adımdır.
- Bu hastalarda fizik incelemenin aralıklı olarak tekrarlanması önemlidir.

- Febril nötropeni bir onkolojik acildir.
- Tedavi başarısı, dikkatli değerlendirmeye ve hızla uygun tedavinin başlanmasına bağlıdır.

Dikkatli öykü

- Primer hastalık tanısı ve hastalığın son durumu
- Son kemoterapinin ne zaman uygulandığı ve içeriği
- Ateşin ne zaman başladığı, en yüksek kaç derece ölçüldüğü ve süresi
- Ateşe eşlik eden yakınmalarının varlığı
 - Baş dönmesi, baş ağrısı,
 - Karın ağrısı,
 - İshal,
 - Öksürük,
 - Anal bölgede ağrı,
 - Yutma güçlüğü,
 - Döküntü,
 - Dizüri,
 - Kanama gibi
- Halen kullanmakta olduğu bir antibiyotik olup olmadığı
- Daha önce invaziv fungal enfeksiyon geçirip geçirmediği, antifungal profilaksi alıp almadığı

Ayrıntılı fizik inceleme

- Vital bulgular değerlendirilir. Ayrıntılı fizik inceleme yapılır.
- Hastalar ile temasta **el hijyeni** önemlidir.
- Enfeksiyon riski açısından özellikle dikkat edilecek noktalar
 - Mukozal membranlar
 - Orofarinks
 - Solunum sistemi
 - Perianal bölge
 - Deri ve yumuşak doku lezyonları
 - Kateteri olan hastalarda kateter giriş yeri ve kateter hattı ağrı, kızarıklık, akıntı, şişlik açısından özellikle değerlendirilmeli.
- Rektal tuşe yapılmamalıdır.

Laboratuvar incelemeleri

- Tam kan sayımı, periferik yayma, serum biyokimyası, tam idrar tetkiki incelenmelidir.
- Periferik kan ve kateter kültürleri mutlaka uygun şekilde alınmalıdır. Katater varsa her lümeninden kültür alınmalıdır.
- Kateterin çıkarıldığı durumda da kateter ucu örnek alınmalıdır.
- Boğaz kültürü ve dışkı kültürü rutin değildir. Duruma göre alınmalıdır.
- Seçilmiş vakalarda ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi endikasyon varsa istenebilir.
- Hastanın ateşi devam ederse kan kültürü 3 gün tekrarlanmalıdır.

- Çocuklarda febril nötropeni ataklarının %15-20'sinde kan kültürü pozitifdir.
- İnfektif patojenler zaman içinde değişkenlik göstermekte.
- Eskiden Gram negatif organizmalar ile sık karşılaşılrken günümüzde Gram pozitif organizmalar ile daha sık karşılaşılmaktadır.

- En sık karşılaşılan Gram pozitif organizmalar **koagülaz negatif Stafilokoklar** olup **enterokoklar ve viridans grubu Streptokoklar** neden oldukları hastalık ciddiyeti ve artan antibiyotik direnci nedeniyle problem yaratmaktadır.

- Gram negatif organizmalardan en sık karşılaşılanlar:

- *Escherichia coli*,
- *Klebsiella* türleri,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Serratia* türleri ve
- *Proteus* türleridir.

- *Candida*, *Aspergillus* ve diğer fırsatçı mantar enfeksiyonları;
- Viral enfeksiyonlar HSV, İnfluenza, parainfluenza, sitomegalovirus (CMV), varisella zoster virüs (VZV), adenovirus enfeksiyonları,
- *Pneumocystis jirovecii* ile enfeksiyonlar

- Hastanın öyküsü ve klinik bulgular dikkate alınarak düşük veya yüksek riskli febril nütropeni atağı kararı verilir.

- Febril nötroopeni yönetiminde risk belirlemenin rolü nedir ve yüksek risk/düşük risk ayrımı neye göre yapılır?

- Nötropeni süresi, derinliği
- Kanser tipi ve son durumu
(aktif mi/ remisyonda mı/ progresif mi)
- Kemik iliği tutulumunun olup olmadığı
- Tedavi şekli
(konvansiyonel KT şemaları / yüksek doz KT şemaları)
- Komorbidite yaratan durumların varlığı

Yüksek Riskli febril nötropeni

- **MNS <100 hücre/mm³**
- **Beklenen nötropeni süresinin 10 günden uzun olması**
- Primer hastalığın lösemi olması (özellikle indüksiyon tedavisi sırasında)
- Hastalığın remisyonda olmaması
- Yüksek doz kemoterapi alan hastalar
- Ağır mukozit varlığı
- Böbrek, kalp, karaciğer fonksiyon bozuklukları
- **Hemodinamik instabilite;** Şok, hipotansiyon, solunum sıkıntısı, mental durum değişikliği
- **Nörolojik bulgu**
- **Yeni akciğer infiltrasyonu, pnömoni**
- **Karın ağrısı, bulantı, kusma, tifilitis**

Risk değerlendirmesi

Girişte

Düşük risk

Yüksek risk

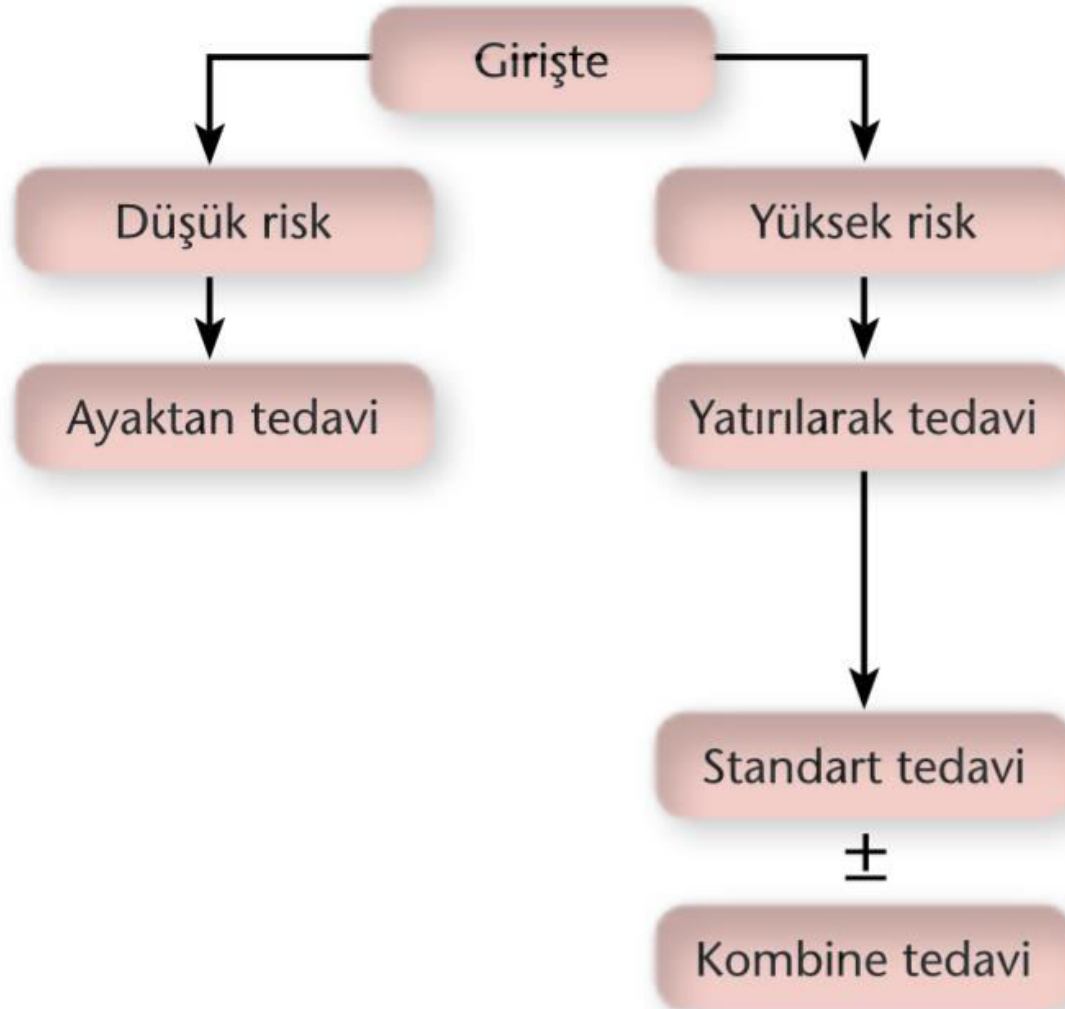
Ayaktan tedavi

Yatırılarak tedavi

Standart tedavi

±

Kombine tedavi



- Nötropenik hastada ateş gözlenmesi onkolojik acil olup laboratuvar sonuçlarının tamamlanması **beklenmeden** etkin antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır.

- Febril nötroopenik hastalarda, hangi ampirik antibiyotik tedavisi uygundur?
- Hangi durumlarda kullanılmalıdır?

- Gelişmiş klinik çalışmalar yapılmış olmasına rağmen febril nötropenide başlangıç ampirik antibiyotik seçiminde tek bir tedavi rejimi diğerlerine üstün bulunmamıştır.

Infect Dis Clin North Am 2007; 21:1055–90

- Tüm efektif antibiyotik rejimleri (kombinasyon veya monoterapi) kesin gereken bazı özelliklere sahiptir:
 - Lökositlerin yokluğunda bakterisidal aktivite
 - Antipsödomonal aktivite
 - Minimal toksisite
- *P.aeruginosa* kapsayıcılığı, yüksek mortaliteye sahip olan bir etken olduğundan febril nötropenide önerilen antibiyotik seçenekleri belirlemiştir ve halen ampirik antibiyotik rejimlerinde yerini korumaktadır.

- 3. veya 4. kuşak sefalosporinler (sefepim, seftazidim, seftriakson), karbapenem grubu (imipenem veya meropenem) veya piperasilin-tazobaktam gibi antipsödomonal bir beta laktam ile monoterapi, kombine antibiyotikler kadar etkilidir ve birinci basamak tedavide önerilmektedir.

- Vankomisin febril nötropenide ampirik antibiyotik tedavisinin *standart bir parçası değildir.*
- Ancak, bazı özel durumlarda febril nötropenide ampirik antibiyotik rejimine vankomisin (veya geniş gram pozitif etkinlik sağlayan bir ajan) eklenmesi gerekir.

Febril nötropenide gram pozitif etkili ajanların eklenmesini gerektiren durumlar

Hemodinamik instabilite veya ciddi sepsisin diğer bulguları

Radyografik olarak kanıtlanmış pnömoni

Kan kültüründe henüz duyarlılığı belirli olmayan gram pozitif üreme

Klinik olarak şüphelenilen kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu

Vücutta herhangi bir yerde cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu

MRSA, VRE veya penisilin direçli pnömokok kolonizasyonu

Ciddi mukozit (kinolon profilaksisi verilmiş ve seftazidim ampirik tedavide yer alıyorsa)

Tedavinin izlemi

- Bařlangıř tedavisinde hasta 3 gün izlenir.
- Genel durumunda kötüleşme, vital bulgularında bozulma olduğu takdirde erkenden antibiyotik değişikliğine gidilmelidir. Monoterapi alıyorsa kombine tedavilere geçilmelidir. Kombine tedavi alıyorsa glikopeptid ekleme düşünülmelidir.
- Kültürde reme olmadığı durumlarda 3.-5. günlerdeki değerlendirmede ateşi düşmüş ise tedaviye devam edilir. Ateřsiz en az 24 saat geçmesi ve toplam tedavi süresinin en az 7 gün olması tercih edilir.

- Ampirik tedavinin 3-5.günlerinde etken saptanamamış ve ateş devam ediyorsa bakteriyel olmayan ajan, antibiyotik dirençliliği düşünülmelidir.
- Tedavinin 5-7.günlerinde halen ateş devam ediyorsa ve nütropenin düzelmesi olası görünmüyorsa antifungal tedavi de eklenmesi tartışılmalıdır.
- 10.günde hala ateş devam ediyorsa invaziv fungal enfeksiyon düşünülmelidir.

- Abdominal kramp ve ishali olan hastada, klinik olarak şüphe varsa, *C.difficile* için gönderdiğimiz test sonucu gelene kadar oral vankomisin veya metronidazol ile ampirik tedavi başlanabilir.
- Karın ağrısı ve/veya ishali olan febril nütropenik hastada, nütropenik enterokolit olasılığını değerlendirmek için abdominal BT yol gösterici olabilir.
- Yüksek riskli hastalarda okült invaziv fungal enfeksiyonu değerlendirmek için toraks ve sinüslerin tomografik incelemesi önerilmektedir.

Kaynaklar

- Türk pediatrik onkoloji grubu derneđi (TPOG)
- Türk pediatrik hematoloji derneđi, eđitim serisi
- Kanserli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Ajanların Kullanımı Klinik Pratik Rehberi (IDSA 2010)

Teşekkürler

