

Hematoloji/onkoloji hastalarında yoğun bakım gerektiren febril nötropeni

Fever and neutropenia requiring intensive care in hematologic/oncologic patients

Rabin Saba

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Hematolojik malignansiler veya solid organ tümörlerinin kendisi veya tedavi amacıyla uygulanan kemoterapiler nedeniyle bağışıklık sistemi etkilenmekte ve hastalarda çok çeşitli mikroorganizmalar tarafından meydana getirilebilen enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Enfeksiyonlar, sağlanan gelişmele- re rağmen bu hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Tedavi sürecinin önemli bir parçası kapsamında bu hastalar kaçınılmaz olarak yoğun bakımlarda izlenmektedir. Bu derlemede hematoloji/onkoloji hastalarında görülen en önemli enfeksiyon hastalığı tablolarından olan febril nötropeni ve bunun yoğun bakım gerektiren durumlardaki tedavi yaklaşımı ele alınacaktır.

Anahtar sözcükler: Kritik hastalık; ateş/etyoloji; hematolojik neoplaziler/komplikasyon; yoğun bakım; neoplazi/komplikasyon; nötropeni/komplikasyon; prognoz.

Patients with hematologic malignancies or solid organ tumors become vulnerable to various microorganisms and infections due to immunosuppressive effect of chemotherapy or their original illnesses. Despite significant advances in their treatment, infections still remain a major cause of mortality and morbidity in these patients. As an integral part of their treatment process, these patients often require treatment and monitoring in intensive care units. This review aims to provide a current outline on the treatment of febrile neutropenia in relation to intensive care unit approaches, which is one of the most serious infectious presentations in hematologic/oncologic patients.

Key words: Critical illness; fever/etiology; hematologic neoplasms/ complications; intensive care; neoplasms/complications; neutropenia/complications; prognosis.

Yazışma (Correspondence): Dr. Rabin Saba. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 07070 Antalya. Tel: 0242 - 249 67 23 e-posta: rabin@akdeniz.edu.tr

Günümüzde kemoterapötik tedavi yöntemlerinin gelişmesine bağlı olarak, birçok hematolojik maligniteli ve diğer kanser hastalarında yaşam süresi uzamakta, hatta hastaların bir kısmında tam iyileşme sağlanmak mümkün olmaktadır. Tıbbi alanda sağlanan gelişmelere paralel olarak, enfeksiyondan korunma, tanı ve tedavi yöntemlerinde de ilerlemeler sağlanmıştır. Ancak, enfeksiyon hastalıkları, hematolojik malignitesi olan hastalar başta olmak üzere kanserli hastalarda en önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Primer hastalığın kendisi veya tedavi amacıyla uygulanan kemoterapiler nedeniyle, hem hücresel hem de humoral bağışıklık uzun süreli baskılanmakta, hastalar çok çeşitli mikroorganizmalar ile enfeksiyona duyarlı hale gelmektedir. Bu hastalar kaçınılmaz olarak tedavi sürecinin önemli bir parçası dahilinde yoğun bakımlarda izlenmektedir. Bu yüzden, yoğun bakım hekimleri günlük uğraşlarının gittikçe artan bir bölümünde bu tür hastaları takip etmektedirler. Bu der-

lemede, hematoloji/onkoloji hastalarında görülen en önemli enfeksiyon hastalığı tablolarından olan febril nötropeni ve bunun yoğun bakım gerektiren durumlardaki tedavi yaklaşımı enfeksiyon hastalıkları uzmanı bakış açısıyla ele alınacaktır.

Tanımlar

Nötropenik hastalarda enflamasyon azaldığından, çoğu kez enfeksiyonun tek belirtisi olarak ateş karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonlar son derece hızlı ve ölümcül seyredebileceğinden, febril nötropeni enfeksiyon hastalıklarının acillerinden sayılmaktadır. Bu yazıda, nötropeni ve ateş tanımları için Febril Nötropeni Çalışma Grubu tarafından hazırlanan febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzunun önerileri kullanılacaktır.^[1] Bu kılavuza göre ateş, ağızdan veya aksiler tek sefer 38.3 °C ve üstü veya bir saat süreyle 38.0-38.2 °C arası sıcaklık ölçümü olarak tanımlanmıştır. Nötropeni ise, nötrofil düzeyi 500/mm³'ün altında olan

veya nötrofil düzeyi 500-1000/mm³ arasında iken 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmıştır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, ateş ölçümü sırasında aksiler ölçümün uygulamadan kaynaklanan sorunlar yüzünden bazen doğru sonuç vermediğidir. Bu yüzden, yazar ciddi mukoziti olmayan hastalarda ağızdan ölçüm yapılmasını önermektedir.

Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde, başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca dört grupta değerlendirilmektedir. (i) Nedeni açıklanamayan ateş: Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan ateş olarak tanımlanmıştır. (ii) Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş, ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği pnömoni, perianal enfeksiyon, yumuşak doku enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar. (iii) Baktereminin saptandığı mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar: Kan kültüründe anlamlı kabul edilen üremenin saptandığı enfeksiyonlar. (iv) Baktereminin eşlik etmediği mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar: Klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyonlar.

İlk değerlendirme

Nötropenik hastalarda iltihabi yanıt azaldığından dolayı ateş, enfeksiyonun tek göstergesi olabilir. Bu hastalarda bu nedenle enfeksiyöz veya enfeksiyon dışı ateş ayırımını doğru bir biçimde yapmak çoğu kez mümkün olmamaktadır. Ateşi olan nötropenik hastaların büyük kısmında (en az %60) daha sonra klinik veya mikrobiyolojik olarak gösterilen enfeksiyonlar saptanmaktadır.^[2] 1978 yılında yapılan ilk EORTC çalışmasında mortalite, gram-negatif bakteremilerde %20, gram-pozitif bakteremilerde ise %15 bulunmuştur.^[3] Yoğun bakım özelinde verebileceğimiz en uç örnekte ise, mekanik ventilatör gerektiren allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda 30 günde yaşam oranı iki farklı merkezde %6.1 ve %10.6 olarak saptanmıştır.^[4,5] Bu nedenle, nötropenik ateş saptanan olgularda enfeksiyon kaynağını saptamaya yönelik muayene ve işlemler tamamlandıktan sonra derhal ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Febril nötropenik hastanın ilk değerlendirilmesi sırasında öykü ve fizik muayene tam ve hızlı bir şekilde yapılmalıdır.^[1,6,7] Öyküde ateş dışında başka bir yakınma olup olmadığı (yutma güçlüğü, perineal ağrı, lokalize ağrı, deri döküntüsü, ishal varlığı, öksürük, ilaç alerjisi, vb.) öğrenilmeye çalışılmalıdır. Özellikle sıklıkla enfeksiyon kaynağı

olan orofarenks, rektum, vasküler kateter yerleri, cilt, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılan yerler ve solunum sistemi dikkatle incelenmelidir. Bu tür hastalarda görülen semptom ve bulgular sili olabileceğinden, en ufak bir yakınma dikkatle değerlendirilmeli ve o bölgenin ayrıntılı incelemesi yapılmalıdır. Kültür için örnekler vakit kaybetmeden alınmalıdır. Santral kateter varlığında her bir kateter lümeninden ve periferden örnek alınmalıdır. Hastanın öykü ve fizik muayenesinde dikkati çeken bölgelerden kültür ve yayma değerlendirilmesi (dışkı, idrar, kateter yerinde püy gibi) vakit geçirmeden yapılmalıdır. Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, serum transaminaz değerleri ve elektrolit seviyeleri, ilaç dozlarının ayarlanmasında ve gelişebilecek ilaç toksisitesinin değerlendirilmesi açısından başlangıçta istenmelidir.

Nötropenik hastalar heterojen bir gruptur ve bu hastaların enfeksiyon açısından değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır (Tablo 1).

Altta yatan hastalığın hematolojik malignite olması veya kök hücre nakli yapılmış olması, solid organ tümörlü hasta ile karşılaştığında hem enfeksiyon gelişmesi hem de enfeksiyonun kontrol altına alınması açısından daha yüksek risk oluşturur. Aynı şekilde, altta yatan hastalığın kontrol altında olmaması veya akut lösemnin indüksiyon tedavisi uygulanıyor olması klinik pratikte kötü prognozu göstermektedir. Nötrofil sayısının 100/mm³'ün altında olduğu durumlarda bakteremi ile seyretme olasılığı daha yüksektir. Nötropeni süresi uzadıkça fungal enfeksiyon görülme sıklığı da artmaktadır. Ateşin ani olarak başlaması, üşüme titreme ile seyretmesi bakteremi ve kateter enfeksiyonunu veya *Streptococcus viridans* ile meydana gelen bir enfeksiyon varlığının işareti olabilir.^[1,6] İshal varlığı gastrointestinal mukozanın hasarlandığını ve enfeksiyonun o bölgeden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Keza, hastalarda kullanılan profilaksi varlığı da bizim tedavi seçimimizi etkileyecektir. Örneğin, kinolon profi-

Tablo 1. Nötropenik hastaların enfeksiyon açısından ilk değerlendirilmesinde dikkat edilecek noktalar*

- Altta yatan hastalık
- Altta yatan hastalığın durumu
- Uygulanan tedavi protokolü
- Önceki enfeksiyon öyküsü
- Nötrofil sayısı
- Beklenen nötropeni süresi
- Klinik tablo
- Ateş harici diğer bulgular
- Kullanılan profilaksi

*Kaynak 8'den uyarlanmıştır.

Tablo 2. MASCC sınıflaması*

• Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı	
Asemptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
• Hipotansiyon olmaması (Sistolik kan basıncı <90 mmHg)	5
• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmaması	4
• Solid tümörlü veya hematolojik hastalıklı olması, önceden fungal enfeksiyon geçirmemiş olması	5
• İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
• Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
• Yaş <60	2

*Multinational Association of Supportive Care in Cancer.

laksisi alan bir hastada daha çok gram-pozitif etkenler veya kinolona dirençli gram-negatif etkenler ile karşılaşma oranımız yüksektir.^[1,6]

Febril nötropenik her hasta gelişebilecek komplikasyonlar açısından da aynı risk altında değildir. Bu hastaların prognozunun önceden tahmin edilmeğe çalışılması, son yıllarda üzerinde durulan en önemli konulardan biridir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, hastalar düşük veya yüksek riskli olarak sınıflandırılmaya çalışılmaktadır. Bu çalışmalar arasında günümüzde en yaygın kabul edileni, MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) tarafından geliştirilen ve düşük risk grubunu belirlemede kullanılan risk sınıflamasıdır (Tablo 2).^[8] MASCC skoru, nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır. MASCC skoru hastada febril nötropenik atak geliştiğinde Tablo 2'deki ölçütlere göre hesaplanmaktadır. Maksimum skor

26'dır. Skoru ≥ 21 olan hastalar düşük riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Bu skorlama sisteminin geçerliliği sınırlı olduğunda pozitif öngördürüm değeri %91, negatif öngördürüm değeri ise %36 olarak bulunmuştur. Duyarlılığı ve özgüllüğü ise sırasıyla %71 ve %68'dir. Bu tür sınıflamalardan elde edilmesi beklenen en büyük yarar, hastaların hastaneye yatırılmadan ayakta tedavi edilebilmesi veya hastaneden erken taburcu edilebilmesidir. Düşük riskli hastaları saptamadaki bu başarı yüksek riskli hastaları saptamada gösterilmemiştir.

Yoğun bakımda takip edilen febril nötropenik hastaların prognozunu belirlemede ise SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) skorunun kullanılması gerekmektedir. Yapılan bir çalışmada SOFA skorunun <12 olmasının sağkalım üzerine olumlu katkı yaptığı gösterilmiştir.^[9] Bu çalışmada SOFA skorunun >12 olduğu hiçbir hastada sağkalım görülmemiştir. Bu skorlama sistemi başlangıçta sepsis ile ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmış olmakla birlikte, sepsis dışı hastalara da eşit bir şekilde uygulanabileceği görüldükten sonra Ardışık Organ Yetersizliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment) olarak yeniden adlandırılmıştır. Skorlama sistemi tasarlanırken sistem sayısının altı ile sınırlanması öngörülmüştür: solunum, koagülasyon, karaciğer, kardiyovasküler, santral sinir ve böbrek. Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 olmak üzere puanlama yapılmış ve her gün için en kötü değer kaydedilmiştir (Tablo 3).^[10] Febril nötropenik hastalarda yapılan çalışmalarda, hastanın yoğun bakıma kabul edildiği zaman hesaplanan SOFA skoru kullanılmıştır.

Tablo 3. SOFA skorlaması*

	0	1	2	3	4
• Solunum PaO ₂ /FiO ₂	>400	301-400	201-300	101-200 ^a	<200 ^a
• Böbrek Kreatinin veya idrar çıkışı	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3-4.9 veya <500 ml/gr	≥ 5 veya <200 ml/gr
• Karaciğer Bilirubin	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	≥ 12
• Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	MAP <70 mmHg	Dopamin <5/ dobutamin	Dopamin >5/ epinefrin <0.1	Dopamin >15/ epinefrin >0.1
• Hematolojik Trombosit sayısı (x10 ⁹ /mm ³)	>150	100-150	50-100	20-50	<20
• Nörolojik Glaskow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6

*Sepsis-related Organ Failure Assessment; Adrenajik ajanlar için dozlar $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ olarak verilmiştir. ^aVentilatör desteği ile; ^bKaynak 11'den uyarlanmıştır.

Antimikrobiyal tedavi yaklaşımları

Yukarıda da belirtildiği üzere, nötropenik hastalarda enfeksiyon son derece hızlı ve yüksek mortalite ile seyredebileceğinden, ateş saptanması halinde, enfeksiyon kaynağını saptamaya yönelik muayene ve işlemler tamamlandıktan sonra derhal ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.^[1-3,6,7,11] Nötropenik hastalarda enfeksiyona işaret eden bulguların varlığında, ateş olmasa da, ampirik tedaviye başlanmalıdır. Başlangıçta düşük riskli olan hasta grubuna oral tedavi önerilebilirse de, yoğun bakım ihtiyacı olan hastanın yüksek riskli olacağı açıktır. Ampirik tedavinin seçimi her merkez kendi verilerine göre, en sık enfeksiyon etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak yapılmalıdır. Bu tür hastalarda seçeceğimiz ajan mutlaka psödomonasları da kapsamalıdır. Bu amaçla, antipsödomonal etkili bir beta-laktam (sefepim, imipenem veya meropenem) veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu (piperasilin/tazobaktam, sefoperazon/sulbaktam) seçilebilir.^[1,2,7,11] Daha önce de belirtildiği gibi, bu seçim o merkeze ait direnç verileri ışığında yapılmalıdır. Örneğin, geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) salgılayan *E. coli* veya *Klebsiella* türlerinin yaygın olduğu bir klinikte tercihimiz karbapenem lehine olmalıdır. Bu ajanların aminoglikozidlerle kombinasyonu, özellikle hasta ağır sepsis veya septik şokta ise veya dirençli bir bakteri ile enfeksiyon riski yüksekse önerilmektedir.^[12,13] Yoğun bakım ihtiyacı olan febril nötropenik birçok hastanın bu ölçütlere uyacağı düşünülebilir. Diğer bir konu da, bu kombinasyon tedavisine ampirik glikopeptit eklenmesidir. Bu tedavi, beklenen ağır nötropeni süresi 10 günden fazla olan hastalarda kateter enfeksiyonu veya septik şok varlığında önerilmektedir.^[1,6] Febril nötropeni öncesi bu hastalarda metisiline dirençli *S. aureus* veya penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile kolonizasyon da bir endikasyon olarak kabul edilmektedir. Yaygın mukozit olması durumunda veya kinolon profilaksisi almış hastalarda da rölatif endikasyon vardır.^[1,6] Bu yaklaşım özellikle yüksek mortalite ile seyredabilen viridans streptokokların tedavisi için yararlıdır. Ancak, glikopeptit antibiyotiklerin bu endikasyonlar dışında kullanılmasından, özellikle vankomisine dirençli *E. faecalis* gibi dirençli suşların ortaya çıkmaması açısından kaçınılmalıdır. Özetleyecek olursak, yoğun bakım gerektiren febril nötropenik hastaların başlangıç tedavisinde antipsödomonal bir beta-laktam veya beta/laktamaz inhibitörlü antibiyotiğe bir aminoglikozid (genel-

likle amikasin) eklenmesi ve glikopeptit (vankomisin, teikoplanin) açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tedavi modifikasyonları

Başlangıçtaki ampirik tedavinin başarısı ilk 48-72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Enfeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi buna göre düzenlenmelidir. Ancak, duyarlı bir bakteri elde edilmesi durumunda bile, başlangıçtaki antipsödomonal spektrumu daraltılmamalıdır.^[1,2,6,7,11] Etkenin izole edilemediği, ancak ateşin düştüğü ve genel durumunda düzelmeye saptanan hastalarda mevcut tedaviye devam edilmelidir. İlk 72 saatin sonunda ateşi yüksek seyreden ve enfeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumun iyi olması halinde aynı tedaviye yedinci güne kadar devam edilebilir. Tahmin edileceği gibi, yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar genellikle başlangıç tedavisine yanıt vermeyen ve genel durumlarında bozulma olan hastalardır. Bu tür hastalarda başlanan ampirik tedavide değişiklik yapılması gerekmektedir. Bu değişiklik, aminoglikozid almayan hastalarda bunun eklenmesi, başlangıçta beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü veya sefalosporin tercih edilmiş ise psödomonaslara da etkili bir karbapenem ile değiştirilmesi, glikopeptit eklenmesi şeklinde olabilir. Bu değişiklik, yukarıda belirtilen seçeneklerin bir tanesi şeklinde olabileceği gibi, hastanın genel durumuna göre hepsini de içerebilir.

Ampirik antifungal tedavi

Başlangıç veya modifiye edilen antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen hastalar ampirik antifungal tedavi için adaydırlar.^[1,2,6,7,11-13] Febril nötropenik hastalarda invaziv fungal enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksektir. Hematolojik malignitesi için induksiyon tedavisi almış, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılmış veya nötropeni süresi uzamış, altta yatan hastalığı kontrol altında olmayan hastalarda fungal enfeksiyon gelişme riski yüksektir. Her ne kadar günümüzde fungal enfeksiyon gelişme riski taşıyan hastalarda pre-emptif yaklaşım gittikçe daha çok kabul görmekte ise de, yoğun bakım ihtiyacı olan febril nötropenik hastalarda ampirik tedavi uygulamasının süreceği de bir gerçektir. Antibakteriyel tedaviye yanıt alınamayan hastalarda 5-7. günde ampirik antifungal tedavi eklenmesi bu yaklaşımın temelini oluşturur. Sağlık Uygulama Tebliği nedeniyle bu hastalarda ilk tercih amfoterisin B deoksikolat olacaktır. Böbrek yetersizliği veya ciddi reaksiyon gösteren hastalarda bu

Tablo 4. Febril nötropenik hastada klinik seyir ve radyolojik görünümüne göre olası etkenler*

Fokal konsolidasyon		Nodüler lezyon		Difüz interstisyel	
Akut	Subakut	Akut	Subakut	Akut	Subakut
Bakteriyel	Aspergillus	Bakteriyel	Aspergillus	CMV	CMV
Aspergillus	Nocardia	Legionella	Nocardia	<i>P. jirovecii</i>	<i>P. jirovecii</i>
Legionella	<i>M. tuberculosis</i>	Aspergillus	<i>M. tuberculosis</i>		RSV

CMV: Sitomegalovirüs; RSV: Solunum sinsitiyal virüs; *Kaynak 15'ten uyarlanmıştır.

konuda onay almış itrakonazol (böbrek yetersizliği hariç), kaspofungin veya lipozomal amfoterisin B tercih edilebilir.^[1,2,6,12,13]

Solunum yetersizliği ve akciğer infiltrasyonu

Hematoloji/onkoloji hastalarında yoğun bakım tedavisi gerekiyorsa, bunun en yaygın nedeni solunum yetersizliği ve akciğerlerde infiltrasyon varlığıdır. Bu hastalarda solunum yetersizliği gelişirse, mortalite oranı, altta yatan hastalığa, gelişen komplikasyonun türüne ve enfeksiyon etkenine göre değişmekle birlikte çok yüksektir. Örneğin, kemik iliği nakli alıcılarında, mekanik ventilatör desteği gerektiren akciğer infiltrasyonu varlığında mortalite oranı %90'ları geçmektedir.^[14,15] Bu hastalarda enfeksiyon dışı nedenler de sık görülebilmeye rağmen, enfeksiyöz nedenlerin ayırıcı tanıda ön planda düşünülmesi, tanısal yaklaşımın ve ampirik tedavinin hızla uygulanması gerekmektedir. Ayırıcı tanı genellikle konak özelliklerine ve radyolojik görüntülere göre yapılmalıdır. Ancak, hiçbir radyolojik görünümün herhangi bir hasta grubunda patognomik olmadığı da bilinmelidir.

Akciğer grafisi bir tarama testi olarak yararlı olmakla birlikte, tanı koymada veya dışlamada yetersiz kalmaktadır. Bütün bu kısıtlamalara rağmen akciğer grafisi ile sağlanan önemli bilgiler vardır. Akciğer grafisinde üç ana radyolojik patern izlenir: Konsolidasyon-fokal infiltratlar, nodüler lezyonlar, difüz interstisyel infiltratlar. Radyolojik görünüm ve klinik tablonun gelişme hızı birlikte ele alındığında enfeksiyon etkenlerine ilişkin ayırıcı tanı listesi daraltılabilir (Tablo 4).^[15]

Solunum yetersizliği ve akciğer infiltrasyonu gelişen olgularda, altta yatan hastalığın türü de tanısal yaklaşım için önemlidir. Örneğin, akciğer kanseri olan bir hastada ön planda obstrüksiyon ve buna bağlı gelişen bakteriyel pnömoni düşünülürken, kök hücre nakli yapılmış bir hastada ön planda sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu düşünülebilir.

Nötropenik hastalarda akciğer sorunlarını değerlendirmede bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer

grafisine göre daha özgüldür; ayırıcı tanı açısından bilgi sağlama, lezyonları erken yakalama ve tanısal girişimler öncesinde lezyonların yerini belirleme konusunda daha yararlıdır.^[15,16] Febril nötropenik hastalarda ince kesit BT ile pnömoni bulgularının akciğer grafisine göre daha önce ortaya konduğu gösterilmiştir. Febril nötropenik hastalarda ateş yüksekliği geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen kontrol altına alınamamış ve odak saptanamamış ise, bu hastalarda standart yaklaşım toraksın yüksek çözünürlüklü BT ile incelenmesidir.^[15,17,18] Bu sayede, düz akciğer grafisinde saptanamayan lezyonlar görülebilmekte ve ayırıcı tanı daha iyi yapılabilmektedir. Örneğin, yüksek çözünürlüklü BT'de segmental konsolidasyon ve buzlu cam atenüasyon alanı, halo görünümü, hilal görüntüsü veya kavite görünümü ön planda mantar enfeksiyonunu, özellikle de invaziv aspergillozu akla getirir. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisinde buzlu cam alanları, interlobüler septal kalınlaşmalar; CMV pnömonisinde çok sayıda milimetrik nodüller, buzlu cam alanları, bazen de lobar konsolidasyon alanları görülebilir.^[15]

Fizik muayene ve radyolojik görüntüleme yanında, mutlaka etkeni saptamaya yönelik invaziv olmayan veya gerekirse invaziv yöntemler de kullanılmalıdır. Solunum sıkıntısı ve akciğerde infiltrasyonu olan hastaların solunum örnekleri mikrobiyolojik ve patolojik açıdan incelenmelidir. Hasta verebiliyorsa balgam veya trakeal aspirat örneği mikrobiyolojik yönden öncelikli olarak mikroskopik olarak direk veya boyalı preparat ile mantar elemanları ve bakteriyel etkenler açısından incelenmelidir. Alınan bu örnekler hem bakteriyel, hem fungal hem de mikobakteri enfeksiyonları açısından uygun kültür yöntemleri ile araştırılmalıdır.^[1,14,15] Pnömoniler sıklıkla bakteriyemi ya da fungemi ile birlikte olduğu için, bu olgulardan kan kültürü de alınması gerekir. Bu hastaların çoğunda ampirik antibiyotik tedaviye başlandığından veya hastalardaki klinik tablo tedavi sürüyorken kötüleştiğinden kültürlerde üreme olmayabilir. Ayrıca, mantar ve tüberkülozun kültürde üretilmesi zor ve uzun süreceğinden, bu hastalarda hızlı ve doğru tanı koyucu serolojik testlerden de yararlanılmalıdır. Örneğin, *Legionella* için idrarda

Tablo 5. Radyolojik görünümüne göre enfeksiyon dışı nedenler*

Difüz	Nodüler	Fokal
Akciğer ödemi	Malignite	BOOP
BOOP	Septik emboli	Pulmoner emboli
İlaça bağlı pnömonitis	Kaposi sarkomu	Fantom tümör
Alveolar kanama		Primer/metastatik tümör
Lösemik tutulum		Atelektazi
Üremik akciğer		Kaposi sarkomu
Radyasyon pnömonisi		

BOOP: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia; *Kaynak 15'ten uyarlanmıştır.

antijen saptanması, aspergillus için galaktomannan antijeninin saptanması. Kandida ve aspergillus saptamada beta-glukan testi de son dönemlerde artan oranlarda kullanılmaktadır. Sitomegalovirüs hastalığı düşünüldüğünde de yapılması gereken testler, CMV antijenemisini veya polimeraz zincir reaksiyonu ile CMV DNA'sını nicel olarak saptamaktır.

Solunum sekresyonu örnekleme için yeterli miktarda ve güvenilir olarak elde edilebilmesi için en sık uygulanabilen yöntem bronkoskopik örneklemedir.^[15,19] Burada en sık kullanılan yöntem bronkoalveolar lavajdır. Bu girişim için dikkat edilmesi gereken nokta, trombositlerin 20 000/mm³ üzerinde olması ve PaO₂ düzeyinin 60 mmHg'nın üzerine çıkarılmasıdır. Gerektiğinde, işlem yapılmadan önce trombosit desteği sağlanmalıdır.^[15,19] Alınan örnekler bakteriyolojik açıdan nicel olarak değerlendirilmeli ve bakteri kültürü yanı sıra fungal ve mikobakteriyel kültürler de yapılmalıdır. Olası etkenler açısından mikrobiyoloji laboratuvarı ve enfeksiyon hastalıkları ile bağlantı kurularak, örneklerin bunlar için merkezin olanakları çerçevesinde en uygun ve eksiksiz yapılması sağlanmalıdır.

Bronkoskopik olarak korumalı fırçalama veya transbronşiyal biyopsi de gündeme gelebilir. Ancak, bu girişimler sırasında trombosit sayısı sırasıyla >50 000/mm³ veya >70 000/mm³ olmalıdır.^[15] Yoğun bakım gerektiren febril nötropenik hastalarda bu değerler yoktur. Bu yüzden her olgu için yarar-zarar oranı değerlendirilerek karar verilmelidir.

Bu hastalarda prognoz son derece hızlı ve ölümcül seyredebileceğinden mümkün olan en kısa sürede ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Tedavi başlangıcında nötropenik hastada akciğer grafisinde fokal infiltrasyon var ise ve hasta invaziv aspergillus açısından yüksek risk taşıyorsa, ampirik antibakteriyel ve antifungal ajanlara birlikte başlanmalıdır.^[1,15] Antibakteriyel ajanları seçerken, yukarıda febril nötropenik hastada ampirik antibakteriyel tedavi kısımindaki antibiyotikler belirtilen ölçütlere göre aynı şekilde seçilebilir. Antifungal ajanlar ise mutlaka

aspergillusu da kapsamalıdır.^[1,6,15] Febril nötropenik hastada difüz infiltrasyon görülür ise, yazar yukarıdaki tedavilere ek olarak, ampirik tedavi hedefine *P. jirovecii*'yi de katmakta, yani tedaviye trimetoprim/sulfametaksazolun da eklenmesini önermektedir.

Tabii ki, kültür sonuçlarına göre tedavi modifikasyonları yapılmalı, başlanan ampirik tedaviye yanıt alınamamışsa ve herhangi bir etken saptanamamışsa bronkoskopik işlemler, hatta periferik yerleşimli lezyonlar için transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi, diğerleri için açık akciğer biyopsisi veya video yardımcı torakoskopik cerrahi gündeme gelebilir.

Yukarıda da belirtildiği gibi, solunum yetersizliği ve akciğer infiltrasyonu gelişen olgularda enfeksiyon dışı nedenler de etken olabilir (Tablo 5). Bunlar da uygun yöntemlerle araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, altta yatan hastalığın ciddiyeti ve tanı koymadaki ve tedavideki güçlükler, enfeksiyon etkenlerinin ve enfeksiyon dışı nedenlerin çeşitliliği, bu olgularda multidisipliner yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Son derece ölümcül seyredebilen bu durum karşısında, yoğun bakım uzmanları ve hastayı izleyen hekime ek olarak, enfeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları, radyoloji, mikrobiyoloji, patoloji, göğüs cerrahisi uzmanlarından oluşan bir ekibin ortak çabası gerekmektedir. Bu birlikteliğin, sorunun ilk başladığı noktadan sonlanana dek sürdürülmesine özellikle özen gösterilmelidir.

Kaynaklar

1. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. Flora Dergisi 2004;9:5-28.
2. Akova M, Başartan NÇ. Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s. 641-50.
3. Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1995. p. 267-86.

4. Rubenfeld GD, Crawford SW. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann Intern Med* 1996;125:625-33.
5. Pène F, Aubron C, Azoulay E, Blot F, Thiéry G, Raynard B, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 2006;24:643-9.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
7. De Pauw BE, Verweij PE. Infections in patients with acute hematologic malignancies. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 3432-42.
8. Viscoli C, Căstagnola E. Prophylaxis and empirical therapy for infection in cancer patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 3442-62.
9. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.
10. Neumann F, Lobitz O, Fenk R, Bruns I, Köstering M, Steiner S, et al. The Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score is predictive for survival of patients admitted to the intensive care unit following allogeneic blood stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2008;87:299-304.
11. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba V, Vincent JL. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 2002;28:1619-24.
12. Cordonnier C, Calandra T, Meunier F. Guidelines from the First European Conference on Infections in Leukaemia: ECIL1. *Eur J Cancer* 2007;5(Suppl 2):S1-60.
13. Yenilenmiş Avrupa Febril Nötropeni Kılavuzu: ECIL-2, 2008. Erişim: <http://www.febrilnotropeni.net>.
14. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest* 2004;125:260-71.
15. Kumbasar ÖÖ, Akçay Ş, Akova M, Azap A, Çelikbaş A, Tabak L ve ark. Türk Toraks Derneği Bağımsızlığı Baskılanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10(Suppl 5):S1-16.
16. Peckham D, Elliott MW. Pulmonary infiltrates in the immunocompromised: diagnosis and management. *Thorax* 2002;57 Suppl 2:II3-II7.
17. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenerger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1347-53.
18. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildenerger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:796-805.
19. Linden PK. Approach to the immunocompromised host with infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:535-56.