

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniklerinde Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Orhan Yıldız

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Erciyes Üniversitesi Hastaneleri toplam 1300 yatak kapasitesiyle ve yaklaşık olarak 10 milyon nüfusa hizmet vermektedir. Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı 1998 yılından beri 72 yatak kapasitesine sahip müstakil bir hastanede hizmet vermektedir. Bu tarihten itibaren Hematoloji-Onkoloji Hastanesine toplam 79.860 hasta yatarak tedavi edilmiş ve 108.685 hastaya poliklinik hizmeti verilmiştir.

Yine son 10 yıl içerisinde 160'ı allojeneik kök hücre transplantasyonu (AKİT) olmak üzere yaklaşık olarak 350 hastaya kök hücre transplantasyonu (KİT) yapılmıştır. 2007 yılında AKİT yapılan hasta sayısı 48'dir.

Yoğun hasta sirkülasyonu ve yüksek KİT oranları nedeniyle ve bu hastalara daha iyi hizmet verebilmek, yerinde ve zamanında müdahale edebilmek amacıyla 2001 yılından itibaren bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve ilgili hematologların katılımıyla "Febril Nötropeni Konseyi" oluşturulmuştur. Konsey haftada bir kez toplanarak olgular ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeye başlanmıştır. Radyolojik ve mikrobiyolojik sonuçların daha hızlı ve doğru değerlendirilebilmesi, invaziv girişim gereksiniminin zamanında karşılanabilmesi amacıyla bir radyoloji, bir göğüs hastalıkları ve iki mikrobiyoloji (viroloji ve mikoloji üzerinde uzmanlaşmış) uzmanının katılımıyla konsey daha kapsamlı bir hale gelmiştir. Radyolojik tetkikler ve mikrobiyolojik sonuçlar klinik bilgilerle birlikte ele alınmaya başlamıştır. Ayrıca tanısal girişimlerin zamanlaması, sıklığı, taniya katkıları ve yeni tanı yöntemlerine olan gereksinimler daha sağlıklı olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu sayede febril nötropenik hastalarda haftada bir toraks bilgisayarlı tomografi (BT), haftada iki kez galaktomannan, haftada bir kez sitomegalovirüs (CMV) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve antijenemi testleri yapılmaktadır. Gerekli olgularda önceki dönemlere oranla daha sık olarak bronkoskopi yapılmakta ve gerekli örnekler alınmaktadır. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi düşünülen olgularda Giemsa boyası ve İFAT ile balgam ve bronkoalveoler lavaj (BAL) örnekleri incelenmektedir. PCR [*Aspergillus*, Epstein Barr-virus (EBV), HSV], kandidamannan ve beta-glukan testleri çalışılabilir.

Hastaların tanı ve tedavisinde lokal verilerin daha değerli olduğu düşüncesiyle Haziran 2006 tarihinden itibaren “İnfeksiyon Kontrol Komitesi”nin desteğiyle klinik ve laboratuvara dayalı aktif sürveyans yapılmakta ve infeksiyon kontrolü ile ilgili kural ve önlemler daha titiz bir şekilde uygulanmaktadır.

Uygulanan sıkı iş birliği ve uyumlu ekip çalışmasının bir sonucu olarak 2006-2007 yıllarında çoğunda yaygın GVHD ve nüks olan toplam beş hasta (bir hasta CMV pnömonisi, iki hasta invaziv akciğer aspergillozu, iki hasta *Escherichia coli* sepsisi, CMV infeksiyonu ve invaziv fungal infeksiyonu nedenleriyle) kaybedilmiştir. AKİT sayısı 48 olmasına karşılık, 2007 yılında erken dönemde infeksiyon nedeniyle sadece bir hasta kaybedilmiştir.

Hastanemizde KİT yapılan hastalara rutin olarak antibiyotik (moksifloksasin, engrafmana kadar), antiviral (valasiklovir, +30. güne kadar) ve antifungal (flukonazol, +30. güne kadar) profilaksileri uygulanmaktadır. GVHD’yi azalttığı gösterilmiş olması nedeni ile metranidazol de ilk bir ay süre ile tedavide kullanılmaktadır.

Febril nötropeni gelişen olgularda ulusal ve uluslararası rehberlere uygun olarak süratle antimikrobiyal tedaviler başlanmaktadır. Antibiyotik seçiminde önceki aylara ait sürveyans verilerine göre hareket edilmektedir. Buna göre, gram-negatif bakterilerde gözlenen yüksek direnç oranları nedeniyle empirik tedavide seftazidim ve sefepim kullanımına son verilmiş, piperasilin/tazobaktam ve sefaperazon/sulbaktam kullanımı kısıtlanmıştır. Empirik tedavide en çok karbapenem monoterapisi tercih edilmektedir. Kliniklerimizde son aylarda sıklığı artan *Acinetobacter baumannii* infeksiyonlarında görülen meropenem direnci ve bu suşların imipeneme duyarlı olmaları nedeniyle empirik antibiyotik tedavisinde imipenemden daha yüksek oranlarda yararlanılmaktadır. Tedaviye glikopeptid eklenmesi yine rehberlere uygun olarak yapılmaktadır. Klinik pratikte gram-pozitif bakteremi, kateter infeksiyonları ve anorektal apseler en sık glikopeptid kullanım endikasyonlarını oluşturmaktadır.

Empirik olarak başlanan antibiyotik tedavileri pozitif kültür sonuçlarına (kullanılan antibiyotiğe dirençli bir gram-negatif bakteri veya gram-pozitif bakteri izole edilmesi) göre modifiye edilmektedir. İlk 72. saatte tedaviye yanıt alınan olgularda yapılan değerlendirmede hasta düşük risk kategorisine geçmediği sürece aynı tedavi 10 güne tamamlanmaktadır. İlk 72. saatte tedaviye yanıt alınamayan olgularda klinik durum bozulmadığı sürece başlangıç tedavisi 10. güne kadar sürdürülür. Klinik durumu bozulan hastalarda başlangıç tedavisinde imipenem tercih edilmemişse imipenem monoterapisine geçilir ve hasta antifungal ve/veya glikopeptid başlama endikasyonu açısından değerlendirilir.

Hastanemizde KİT yapılan tüm olgulara ve febril nötropenik hastalara haftada iki kez galaktomannan tayini, haftada bir kez toraks BT ve klinik duruma göre paranasal veya batin BT yapılmaktadır. Bu testler hastalar febril nötropeniden çıkıncaya kadar yapılmaktadır.

Radyolojik deęerlendirmede invaziv aspergilloz dūřunūlen ve galaktomannan dūzeyleri pozitif (bir kez 1 ng/mL veya iki kez 0.5-1 arasında test sonuçları) olan olgulara preemtif veya nadiren de olsa AKİT yapılan, derin ve uzun sūreli nōtropeni si olan olgularda beřinci gūnde tedaviye yanıt alınamamıř ve klinik durum bozulmuřsa empirik olarak antifungal bařlanmaktadır. Gerek empirik/preemtif ve gerekse kanıtlanmıř invaziv aspergillozda intravenōz (IV) vorikonazol veya lipozomal amfoterisin B tercih edilmektedir. Antifungal tedavi galaktomannan testi negatifleřen ve radyolojik dūzelme elde edilen olgularda 10 gūn sūrdür÷lmektedir. Radyolojik gōr÷n÷mlerde dūzelme olmakla birlikte, birden fazla veya 2 cm'den būy÷k lezyonu olan olgularda tedavi  haftaya uzatılmaktadır. Üç÷nc÷ haftada radyolojik dūzelme saptanan olgularda tedavi sonlandırılmakta, radyolojik bulguları sebat eden (yaygın pulmoner infiltrasyonu veya geniř nod÷ler gōr÷n÷mleri olan) olgularda klinik yanıt elde edilmiřse -altı aylık oral antifungal (vorikonazol) tedavi uygulanmaktadır.

Hastanemizde invaziv kandidoz sık karřılařılan bir klinik tablo deęildir. Genellikle kateter iliřkili kandidemi ve daha nadiren pnōmoni olguları gōr÷lmektedir. Antifungal duyarlılık sonuçlarına gōre hastanemizde izole edilen albikans ve albikans dıřı kandida tūrlerinde flukonazol direnci dūř÷k olmakla birlikte, profilaktik flukonazol kullanımı nedeniyle genellikle bu funguslarla oluřan infeksiyonların tedavisinde kaspofungin tercih edilmektedir. Tedavi sūresi kandidemik olgularda mikrobiyolojik eradikasyon, klinik yanıt ve nōtropenin dūzelmesine gōre deęiřmekle birlikte, genellikle 10-14 gūn arasında deęiřmektedir. Pnōmoni ve dięer organ tutulumlarında ise klinik ve radyolojik yanıt baęlı olmak kaydıyla genellikle 14-21 gūn sūrdür÷lmektedir.

Hastanemizde AKİT yapılan t÷m olgulara ve febril nōtropenik hastalara haftada bir kez CMV PCR ve antijenemi testleri yapılmaktadır. Her iki test pozitif (CMV PCR > 500 kopya/mL ve antijenemi testi > 1 h÷cre) olan olgulara preemtif valgansiklovir tedavisi uygulanmaktadır. Nōtropeni nedeniyle antijenemi testi alıřılama-yan olgularda sadece CMV PCR testine gōre antiviral uygulanmaktadır. Preemtif tedavi sūresi 10-14 gūn veya testler negatifleřinceye kadar sūrdür÷lmektedir. Nadir de olsa CMV hastalıęı geliřen olgularda  hafta sūreyle IV gansiklovir tedavisi uygulanmaktadır.