

Kök Hücre Naklinde Febril Nötropeni

Hamdi AKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Kök hücre nakli yapılan hastalarda febril nötropeni olasılığı olan dönem hazırlama rejiminin verilmesi ile engrafman arasında geçen dönemdir. Bu süre yaklaşık 30 gün kadar sürer. Bu sürede hasta verilen kemoradyoterapi nedeni ile giderek artan bir nötropeniye girer ve nötropeni süresi uygulanan nakil tipine ve altta yatan hastalığın durumuna göre 10-30 gün arası sürebilir. Bu dönemde ateşin çıkması febril nötropeni kavramına uygundur. Bu dönemdeki seyir genellikle standart tedavi alan bir akut lösemi hastasından çok farklı değildir ve yaklaşımlarda da önemli değişiklikler beklenmemelidir. Bu dönemde allogeneik ve otolog nakil yapılan hastaları birbirinden ayrı değerlendirmek gereklidir. Otolog nakil yapılan hastalarda seyir klasik kemoterapi alan hastalarla aynıdır ve otolog nakil yapılan hastalarda riski farklı kılan veya farklı yaklaşımlar gerektiren özel durumlar genellikle yoktur. Bu nedenle standart febril nötropeni yaklaşımı bu hastalarda yeterlidir. Bu hasta grubunda profilaksi gereksizdir ve başlangıç ampirik tedavisi aminoglikozid ve antipsödomonal beta-laktamdan oluşur. Ancak kullanılan rejimlerin Gram pozitif infeksiyonlara da etkili olması yararlıdır. Bu amaçla Vankomisin kullanımı diğer febril nötropenik hastalarda olduğu gibi özel koşullar dışında önerilmemektedir.

Bu dönemde tüm ölümler içerisinde infeksiyonlara bağlı ölümler %5-10 arasındadır ve yaklaşık yarısı bakteriyel infeksiyonlara bağlıdır.

Allogeneik nakil yapılan hastaları ise farklı gözle değerlendirmek gerekebilir. Bu hastalarda da nötropenik dönemde ateş genellikle infeksiyonun ilk belirtisi ise de, allogeneik nakil yapılan hastaları diğer hastalardan ayıran bazı özel durumlar vardır. Erken dönemde ateş akut graft versus host belirtisi olabilir. Yine bu dönemde kök hücre infüzyonu ateşe yol açabilir.

Ayrıca bu dönem hastaların en çok kan ürününe gereksinim duyduğu dönemdir ve ateşin sebebi de bu olabilir.

Göz önüne alınması gereken diğer bir konu da

ateşe yol açan infeksiyonların standart febril nötropenik hastalarda görülen infeksiyonlardan farklı olabileceğidir. Bu hastaların hemen hepsine kateter takıldığı ve şiddetli mukozit olasılığının yüksek olduğu dikkate alınır, Gram pozitif infeksiyonların bu dönemde daha sık görülmesi beklenir, ancak bunların tedavisinde kateter infeksiyonu tedavisi kurallarının dışına çıkmaz.

Bu dönemde infeksiyon etkeni kaynakları endojen flora, hava yolu ile gelen mantarlar ve solunum yolu virüsleri, sağlık personelinin elleri ve latent virüslerdir.

Bakteriyel İnfeksiyonlar

Nötropenik dönemdeki ilk infeksiyonların %90'ı bakteriyel orijinlidir ve çoğunlukla Gram pozitif etkenler hakimdir. Bunları HSV ve influenza A ve B, parainfluenza, RSV gibi solunum yolu virüsleri izler. Bunları izleyen infeksiyonlarda ise etkenlerde değişme görülebilir. Antibiyotik direnci, mantarlar ve diğer virüsler bu dönemde devreye girer.

Bu infeksiyonlar içerisinde dikkat edilmesi gereken özel noktalar vardır. Özellikle çok dirençli Acinetobacter ve Stenotrophomonas infeksiyonları tedavi etmesi güç ve mortalitesi yüksek infeksiyonlardır. Entübe hastalarda ve uzamış ve derin nötropenisi olan hastaların sonraki ateşlerinde bu etkenler akla gelmelidir. Bunun dışında Florokinolon profilaksisi yapılan hasta grubunda Strept. Viridans etken olabilir ve mortalitesi yüksektir. Yine son yıllarda Vankomisin dirençli enterokoklar da bu hasta grubunda artış görülmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda sürveyans yapılabilir. Ancak vurgulanması gereken bu tip infeksiyonların oldukça seyrek görülmesi ve hastane florasının dikkate alınması gerekliliğidir. Bunlara yönelik profilaktif veya preemptif stratejilere henüz gerek yoktur.

Gram negatif infeksiyonların profilaksisi için Florokinolonlar rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak bunların gerekliliği tartışmalı bir konudur. Gram negatif infeksiyonları azaltsa da bunun mor-

TABLO. Nötropenik dönemde etkenler**İlk ateş:**

Stafilokok
Strept. viridans.
Gram negatif basil
Solunum yolu virüsleri

Sonraki ateş:

Antibiyotik dirençli bakteri
Mantar
Solunum yolu virüsleri

bidite ve mortaliteye etkisi yoktur. Ayrıca Streptococcus viridans sıklığı da artabilir. Ototolog nakillerde bu profilaksi yapılmamalıdır. TMP-SMX profilaksisi antibakteriyel etkiye sahiptir ancak temel kullanıma amacı P. carinii pnömonisini önlemektir.

Fungal İnfeksiyonlar

Sıklığı giderek artan fungal infeksiyonlar, bu dönem infeksiyonlarının %10-20'sini oluşturur. Olguların önemli bir kısmı Candida ile kolonizedir. Aspergillus kolonizasyonu sıklığı bilinmemektedir ancak kolonizasyon invazif aspergillus infeksiyonunu arttırırsa da invazif Aspergillus infeksiyonunu geçirenlerin çoğunda Aspergillus kolonizasyonu saptanmamaktadır.

Erken dönem bakteriyel pnömoniler seyrek görülürken, fungal pnömoniler giderek artmaktadır. Bu dönemde beklenebilecek olan P. carinii pnömonisi, profilaksi nedeni ile hemen hiç görülmemektedir. Kök hücre nakli yapılanlarda Candida'ya bağlı fungemi ve pnömoni ön planda görülen fungal infeksiyonlar iken, flukonazol profilaksisinden sonra Aspergillus daha sık görülmeye başlanmıştır. Aspergillus'a karşı etkili bir profilaksi henüz bilinmemektedir. Kök hücre nakli hastalarında allogeneik nakil yapılan grupta mortaliteye etkisi olduğu gösterilen tek profilaksi flukonazol profilaksisidir. Bu profilaksinin otolog nakil grubunda yeri yoktur.

Aspergillus infeksiyonunun sıklığı artmakla birlikte mortalitesi de çok yüksektir (%80) ve genellikle tedavi başarısı immun işlevlerin düzelmesi ile elde edilebilir. Akut graft versus host hastalığının gelişmesi gecikmiş Aspergillus infeksiyonlarının ortaya çıkmasına ve mortalitenin yükselmesine yol açar.

Viral İnfeksiyonlar

Nakil yapılan ilk yıllarda nötropenik dönemde ateş ve akciğer infiltrasyonu olan hastalarda ilk tanı Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonu idi ancak son yıllarda özellikle preemtif tedavi ve periferik

kök hücre uygulamasının başlaması ile CMV infeksiyonları bu dönemde azalmış ve giderek daha gecikerek ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu dönemin viral infeksiyonları HSV, influenza A ve B, parainfluenza ve RSV'dir. Solunum yolu virüsleri mevsimseldir ve kışın görülmektedir. Hepatit virüsleri giderek daha az oranda görülmeye başlanmıştır.

Herpes virüsleri Asiklovir, famsiklovir veya gansiklovir profilaksisi sonrası çok seyrek görülmektedir. Özellikle influenza virüsünün yaygın olduğu ve hasta ile temasın olduğu dönemlerde nakil geciktirilebilir veya gerekirse zanamivir veya oseltamivir profilaksisi yapılabilir.

CMV için seronegatif alıcılara seronegatif kan ürünlerinin verilmesi, diğer alıcılarda ise antijene mi saptanınca gansiklovir ile preemtif tedavi yeterli olmaktadır.

Nötropenik Dönemde İnfeksiyon Kontrolü

Genelde infeksiyon etkenlerinin çoğu endojen kaynaklı olduğu için laminar hava akımı kabinleri gibi total önlemler bu hasta grubunda etkili olamamaktadır. Laminar hava akımı akraba olmayan nakiller ve aplastik anemili hastalarda sınırlı yararlı olabilir. Tek yataklı odalar, çevre ile temasın kesilmesi ve HEPA filtrelerinin kullanılması eksojen patojenlere karşı özellikle kış aylarında yararlı olabilir. Hastanın daha önceki dönemlerde geçirdiği infeksiyonlar ve viral durumu da yaklaşımda yararlı olabilir.

Bu hastalarda alınması gereken en önemli önlemin EL YIKAMA olduğu unutulmamalıdır. Sabun veya klorheksidin tabanlı jeller aynı derecede etkilidir. Eldiven kullanımı her hastada değiştirildiği zaman uygun olabilir. Maske takılması ise doktorlar için değil sadece çevrede influenza benzeri salgınlar olduğu zaman hastalara uygulandığı zaman işe yarayabilir.

KAYNAKLAR

1. CDC Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem. Cell transplants. MMWR October 2000; 20:49 (RR-10).
2. Evaluation and management of fever in the neutropenic hematopoietic stem cell transplant patient. James C Wade Textbook of febrile neutropenia. Martin Dunitz 125-149 Eds, kenneth VI Rolston, Edward B Rubinstein 2001.
3. Van Burik JH, Weisdorf DJ. Infections in recipients of blood and marrow transplantation. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13: 1065-1089.
4. Michael Boeckh, Kieren A. Marr. Infection in hematopoietic Stem Cell Transplantation Clinical Approach to infection in the Compromised Host. Fourth Edition. Eds Robert H. Rubin, Lowell S. Young, Kluwer Academic/ plenum publishers 2002; 527-562.