

Kanser hastalarında fırsatçı enfeksiyonlar

Opportunistic infections in cancer patients

Özlem ALICI,¹ Enver AKBAŞ,² Süleyman ALICI²

¹Fatih Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı; ²Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Enfeksiyonlar kanser hastalarında mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Ateş, çoğu zaman bu tip hastalardaki tek somut belirti olabilmektedir. Enfeksiyona yol açan etkenlerin listesi ise her geçen gün uzamaktadır; konvansiyonel mikroorganizmalara fırsatçı ajanlarda eklenmektedir. Enfeksiyon epidemiyolojisi bir takım faktörlerden etkilenmektedir, şöyle ki; (1) nötropeni şiddeti ve süresi, (2) seçilen antineoplastik tedavi, (3) konağa bağlı faktörler, (4) kemoproflaksi ve ampirik antibiyotik tedavisi, (5) santral venöz katater kullanımı, (6) çevresel faktörler (7) hastanede kalma süresi. Bu makalede amaç dikkati bu konuya çekmektir.

Anahtar sözcükler: Ateş; enfeksiyon; kanser.

Infections are the most common complication and major cause of morbidity and mortality in patients with cancer. Fever remains the only indicator of infection in this group of patients. The list of potential pathogens includes both conventional microorganisms and opportunistic agents. The epidemiological pattern of infections in patients with cancer is influenced by the following factors: 1) the severity and duration of neutropenia, 2) the nature of antineoplastic therapy, 3) host related factors, 4) the use of chemoprophylaxis and/or empirical antibiotic therapy, 5) the use of external medical devices such as central venous catheters, 6) environmental factors, and 7) duration of hospital stay. This article will focus on current challenges associated with opportunistic infections.

Key words: Fever; infection; cancer.

Enfeksiyonlar kanser hastalarında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir.^[1] Kanser hastalarında görülen immünsupresyon enfeksiyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlayan en önemli nedendir. Uygulanan kemoterapi ve bazen de hastalığın kendisi immün yetmezliğe yol açan unsurların başında gelmektedir. Kemoterapinin süresi ve yoğunluğunun enfeksiyon riski ile doğrudan ilişkili olduğunu da unutmamak gerekir.^[1]

Kanser hastalarında görülen yüksek ateşin nedeni genellikle enfeksiyonlardır, ancak hastalığın kendisi (lenfoma), sitozin arabinozid gibi kemoterapötiklerle tedavi, kan transfüzyonu ve pulmoner emboli gibi enfeksiyon dışı nedenler akılda tutul-

malıdır.^[1,2] Genellikle enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenler arasında ayırım yapmak zordur. Bununla beraber, granülositopenisi olan hastalarda enflamatuvar yanıt yetersiz kalabileceği için çoğunlukla enfeksiyonun en sabit ve tek göstergesi ateş olmaktadır.^[1]

Kanser hastalarında enfeksiyona zemin hazırlayan bir takım predispozan faktörler vardır. Şöyle ki;

Risk faktörleri

1. Nötropeni: Bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar için önemli bir risk faktörüdür.^[1,2] Mutlak nötrofil sayısı 500 mm³'ün altına düştüğünde enfeksiyon riski belirgin biçimde artmakta, bu sa-

yı 0-100 mm³ arasında olduğunda ise ciddi enfeksiyon ve bakteriyemi veya septisemi görülme sıklığı çok yükselmektedir.^[3] Nötropenin derecesi kadar, süresi de önemlidir.^[3] Hastalık etkeni mikroorganizmaların en önemli kaynağı hastaların kendi floralarıdır.^[3] Bu hastalarda kemoterapinin yanı sıra santral kataterlerin sık kullanılmaya başlaması ve kinolon profilaksisi Gram pozitif bakterilerin Gram negatiflere göre daha sık enfeksiyon etkeni olmasına yol açmıştır.^[4] Yine bu hastalarda kandidemi ile filamentöz mantarlar (küfler) ve *Herpes simplex* virüsü (HSV) gibi virüsler de önemli enfeksiyon etkenlerindedir.^[5]

2. Mukozal bariyer: Gastrointestinal, sinopulmoner ve genitoüriner sistemi döşeyen mukoza bir çok patojen için konağın ilk savunma sistemidir.^[1] Mukotoksik rejimlerin kullanılması ile (akut lösemide kullanılan sitarabin bazlı rejimler gibi) oluşan mukozal hasar, intestinal sistemde kolonize olmuş koliformlar, *Pseudomonas aeruginosa*, streptokoklar ve *Candida* gibi mikroorganizmaların invazyonunu kolaylaştırır ve neticesinde bakteriyemi gelişebilir.^[1,5] Mukoza hasarına bağlı ortaya çıkan diğer bir klinik tablo da nötropenik enterokolitir (tiflit).^[1]

3. Splenektomi ve fonksiyonel aspleni: Splenektomi *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *Neisseria meningitidis* gibi kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyonlara zemin hazırlar. Fonksiyonel aspleni ise allojenik insan kök hücre alıcılarında geç ortaya çıkan komplikasyonlardan biridir.^[6]

4. Kortikosteroid tedavisi: Kortikosteroidler enfeksiyonların lokal bulgularını ve ateşi baskılayabilir. *Aspergillus fumigatus* hiflerinin nötrofil aracılığıyla öldürülmesini engeller ve büyük bir ihtimalle mantarlardaki sterol bağlayan proteinlere etki ederek doğrudan hiflerde büyümeye yol açar. Yüksek doz kortikosteroid kullanımına bağlı olarak *Pneumocystis jiroveci* (önceden *Pneumocystis carinii*), *Nocardia* türleri, mikobakteriler ile fırsatçı mantar ve virüs enfeksiyonları daha sık görülür.^[7]

İmmün sistemi baskılanmış kanser hastalarında enfeksiyona yol açabilecek patojenlerin yelpazesi oldukça genişdir; konvansiyonel mikroorganizma-

lara ilave olarak fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilen etkenler de göz önünde bulundurulmalıdır. Fırsatçı enfeksiyonlar için net bir tanım yoktur. Ayrıca bu hastalarda konvansiyonel patojenlerin normal seyirleri dışında daha yaygın ve atipik seyirli enfeksiyonlara yol açabilecekleri unutulmamalıdır.^[6]

İnvaziv fırsatçı enfeksiyonların tanısında doku biyopsisi hala en güvenilir yöntem olmakla beraber invaziv bir işlem olduğu için çok sık başvuru olan bir yöntem değildir. Non-invaziv yöntemlere bakıldığında ise immün yetmezlikli hastalarda enfeksiyonlara karşı antikor teşekkülü yeterince olmadığından, tanı koymada antikor saptanması faydalı olamamaktadır. Diğer yandan *Cryptococcus* türleri, *Cytomegalovirus* (CMV), *Candida* ve *Aspergillus* türlerinin tayininde antijen saptama yöntemlerindeki ilerlemeler ilgi çekicidir. *Mycobacteriae* gibi yavaş üreyen mikroorganizmaların erken teşhisinde *Polymerase Chain Reaction* (PCR) yönteminin kullanılması katkı sağlayacak gibi durmaktadır.^[7,8]

Bu yazıda, fırsatçı enfeksiyonlar hematojen, pulmoner ve merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları olmak üzere üç ana grupta incelendi.

Hematojen Enfeksiyonlar

Granülositopenik hastalarda konvansiyonel patojenlere bağlı bakteriyemi ve septisemi oldukça sık görülen bir klinik tablodur. Son yıllarda kateterlerin daha sık kullanılması, oral mukozit, profilaktik ve ampirik tedavide kinolonların sıkça kullanılmaya başlanması nedeniyle etken olarak karşımıza Gram pozitif bakteriler daha sık çıkmaktadır.

Kandidiyazis ve Fungemi

Kandidalar iki farklı klinik tablo ile karşımıza çıkarlar;^[5]

- 1) Akut Hematojen Kandidiyazis
- 2) Kronik Dissemine Kandidiyazis

Akut Hematojen Kandidiyazis (AHK): En yaygın görülen klinik formudur. Olguların büyük kısmında etken *C. albicans*'dır. *C. tropicalis* daha az sıklıkta etken olmasına rağmen, zaman zaman *C. albicans* ile yer değiştirdiği görülmektedir. *C.*

crusei son zamanlarda önem kazanmaya başlayan etkenlerdendir, bunda flukonazol kullanımının rolü olduğu birçok araştırmacı tarafından ileri sürülmektedir. Bununla birlikte, *C. crusei* enfeksiyonunun flukonazol tedavisi almamış hastalarda da görülmesi, insidans artışının tek sorumlusunun bu ilaç olmadığını göstermektedir. *C. parapsilosis* enfeksiyonu ise total parenteral nütrisyonla (TPN) ilişkilidir.^[9] *C. guilliermondii*, *Torulopsis glabrata* ve *C. lusitaniae* ise nadiren fungemi yaparlar. Multipl kandidal fungemi ise yaygın değildir.

Tanıda laboratuvar testlerinin faydası sınırlıdır. Otopsi ile kandidiyazis olduğu kanıtlanmış hastaların yalnızca 1/3'ünde kan kültürlerinde pozitiflik saptanmıştır. Nötropenik hastalarda kan kültürünün bir kere pozitif olması, mortalitenin üç veya daha fazla pozitiflik olduğu durumlardan daha düşük olmaması nedeni ile, anlamlı kabul edilmelidir. Farklı şekillerde yorumlamak mümkünse de kandidemi, özellikle nötropenik hastalarda dissemine kandidiyazisin bir işareti olarak kabul edilebilir.^[10]

Bu nedenle nötropenik hastalarda klinik bulguların yorumlanması çok önemlidir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen ateşin düşmemesi veya tekrar yükselmesi, hipotansiyon, miyalji ve makülopapüler deri lezyonlarının ortaya çıkması AHK'yi düşündürmelidir. AHK'nin majör komplikasyonlarından biri orbital ağrı, görme bulanıklığı, skotoma, fotofobi ve görme kaybı ile seyreden endoftalmitdir. Roth lekelerine benzer ve vitroz sıvı içine yayılan lezyonlar oldukça anlamlıdır.

Kronik Dissemine Kandidiyazis (KDK): Hasta nötropeniden çıkıncaya kadar fark edilmez.^[10] Erken bulguları tekrarlayan yüksek ateş ve alkalin fosfatazdaki artıştır. Hepatik, splenik, renal veya pulmoner apseler bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ile gösterilebilir. Teşhis karaciğer biyopsisinde mantarın histolojik olarak gösterilmesi esasına dayanırsa da biyopsi dokusundan yapılan kültürde genellikle üreme olmaz.

0,5-1 mg/kg günlük IV amphoteresin B, *C. lusitaniae* dışındaki diğer kandida türlerinin yol açtığı AHK'de bir tedavi seçeneğidir. Flukonazol,

vorikonazol, kaspofungin veya amfoterisin B'nin lipid formülasyonları diğer tedavi seçenekleridir ve klasik amfoterisin B tedavisinin yan etkilerinin olduğu durumlarda kullanılırlar. *C. lusitaniae* enfeksiyonunda flukonazol 6-12 mg/kg dozunda kullanılır. Kandida endoftalmitinde vitrektomi ve 5-10 mg/kg amfoterisin B'nin lokal uygulanması gerekir.

KDK'de lipozomal amfoterisin B ve flukonazol daha iyi tolere edilir ve amfoterisin B'den daha az toksiktir.

Malassezia furfur lipofilik kütanöz bir saprofitir, özellikle total parenteral nütrisyon ile beslenen debil hastalarda fungemiye yol açabilir. TPN solüsyonlarına zeytinyağı ilavesi *M. furfur* izolasyonunu kolaylaştırmıştır. İzlenecek yol enfekte kateterin çıkarılması, TPN'nin kesilmesi ve amfoterisin B ile tedavi başlanmasıdır. Fatal olgularda pulmoner tutulum bildirilmiştir.^[11]

Trichosporonosis başlıca *T. beigelii*'ye bağlı olup deri lezyonları nekrotik ülserlerle karakterizedir, bunun dışında oluşturduğu tablo kandidiyazis'e çok benzer. Renal tutulum sıklıkla görülür ve bunu renal yetmezlik takip eder.^[12] Kriptokok anti-jen testi düşük titrede (1/32'den küçük) pozitifdir ve bu tanıda yardımcı olabilir. Nötropenik hastalarda genellikle ölümcül seyredir. *T. beigelii* sıklıkla amfoterisin B'ye *in vitro* dirençlidir.^[13] Triazolollerin yalnız veya amfoterisin B veya 5-flusitozinle kombine kullanımını ile ilgili deneyimler sınırlıdır.

Fırsatçı Bakteriyemi

Bakteriyemi antineoplastik sitotoksik kemoterapiye bağlı ortaya çıkan en yaygın komplikasyondur. Nötropeni süresi dominant risk faktörüdür. Kan kültürlerinde üreyen koagülaz-negatif *Staphylococcus* türleri ve *Corynebacterium* türleri (difteroidler) genellikle kontaminasyon olarak kabul edilse de, intravenöz kateterler bu bakteriler için giriş kapısı olabileceğinden etken olarak kabul edilebilmektedirler. İleri yaş, malnütrisyon, maligniteler, AIDS, kortikosteroid kullanımı ve diğer immünsüpresyon yapan tedaviler gibi nedenlerle hücrel immünitesi bozulmuş hastalarda *Salmonella* enfeksiyonları görülebilir ve ciddi

seyreder. Tek başına bakteriyemi veya bakteriyemi ile birlikte seyreden lokal enfeksiyonlar, enterit gibi tablolar yapabilir. Tedavide birinci seçenek florokinolonlardır, *in vitro* duyarlılığa rağmen üçüncü kuşak sefalosporinler ile tedavi yetersiz kalabilir,^[14] %15 mortalite, %15 nüks görülebilir.

Corynebacterium jeikeium rektal, inguinal ve aksiller bölgede kolonize olan lipofilik saprofit bir bakteridir. En sık hematolojik malignite olmak üzere malignitesi olan, hastanede uzun süre kalan ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi olan kişilerde kolonize olur. *C. jeikeium* sepsisi enfekte perianal fissür, kemik iliği biyopsisini takiben gelişen selülit ve kateter takılan bölgeden kaynaklanabilir. Kateter uygulamasına bağlı gelişen sepsis granülositopenik hastalarda daha yaygındır. Hemorajik veya eritematöz papüler döküntüler, nekrotik lezyonlar ve yumuşak doku apseleri *C. jeikeium* sepsisine sekonder gelişen cilt lezyonlarıdır.^[15] *C. jeikeium* penisilin ve sefalosporinlere yüksek oranda dirençlidir, fakat glikopeptidlere duyarlıdır. Tedavi enfekte kateterin çıkarılması ve vankomisin verilmesidir.^[16]

Bacillus türleri ve *Mycobacterium fortuitum* kanser hastalarında kateterle ilişkili diğer fırsatçı enfeksiyonlardır.^[17] *Rothia dentocariosa*, *Capnocytophaga* türleri, *Leptotrichia buccalis*, *Eikenella corrodens* ve *Stomatococcus mucilaginosus* normal ağız florasında bulunan bakterilerdir ve oral mukozitis ve ülserasyonu olan nötropenik hastalarda bakteriyemi yapabilirler.

Tablo 1 predispozan faktörler, immün defektler, enfeksiyon kaynakları ve tedavi önerilerini özetlemektedir.

Pulmoner Enfeksiyonlar

Lokal ve sistemik savunma mekanizmalarında hasar oluşması inhale edilen mikroorganizmalara karşı akciğerleri savunmasız hale getirir. Bu nedenle immün sistemi baskılanmış hastalarda pulmoner enfeksiyonlar oldukça sık görülür. Granülositopenik hastalarda öksürük ve balgam gibi pulmoner enfeksiyonlara özgü semptomlar yoktur ve 1/3'ünden fazlasında raller ve konsolidasyon bulguları olmaz. İmmünsüprese hastada başlıca *Aspergillus fumigatus* ve *Aspergillus flavus*'a bağ-

lı invaziv *Aspergillozis* en sık görülen mortal seyirli enfeksiyonlardandır. Enfeksiyon riski nötropeninin süresine bağlı olarak artar.^[18] *Aspergillozis*'in görüldüğü iki ana bölge akciğerler ve paranasal sinüslerdir. İnvaziv *Aspergillozis* epidemilerinin çoğunun hastanedeki inşaat çalışmaları ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Klinik bulgular geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen dirençli veya nükseden ateş, plöritik göğüs ağrısı ve kuru öksürüktür. Dispne ve hipoksemi daha geç ortaya çıkar ve geniş çaplı invazyon ile birlikte kötü prognozun göstergesidir; nazal akıntı, epistaksis, yüzde şişme ve hassasiyet de sinüs tutulumunu göstermektedir. BT standart radyografiden üstündür ve ilk şüphede yapılmalıdır. Radyolojik bulgular kaviteasyon ve diffüz pulmoner tutulumu eğilimle birlikte soliter veya multipl nodüler lezyonları ve üçgen şekilli (triangüler) periferik infiltrasyonları içerir. Bunların dışında en sık (%10-15) MSS tutulur.^[19]

Aspergillozis'in önlenmesi için hasta çevreden izole edilmeli ve kemoprofilaksi verilmelidir. Profilakside aerosol amfoterisin B ve itraconazol kullanılabilir. Tedavide IV amfoterisin B günlük 1 mg/kg'dan, toplam doz 2 gr kullanılır. Vorikonazol ve kaspofungin de diğer tedavi alternatifleridir. Kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda mortalite %80'den fazladır.

*Mucormycosis Aspergillozis*e benzer klinik bulgular gösterir, ancak daha nadir görülür ve daha ölümcül seyreder; amfoterisin B tedavisine rağmen yaşam beklentisi çok düşüktür.

Coccidioidomycosis, *Histoplasmosis* ve *Blastomycosis* Kuzey Amerika ve Afrikada coğrafi olarak iyi tanımlanmış bir alanla sınırlıdır. Endemik bölgelere seyahat veya bu bölgelerde yaşama öyküsü önemlidir. Çünkü pulmoner enfeksiyon uzun süre sessiz seyrederken immün süpresyon durumunda reaktif olabilir. Tek tedavi seçeneği amfoterisin B'dir.

Fusariosis ve *Pseudallescheriasis* türleri *Aspergillozis* ve *Mucormycosis*'e çok benzer bir fırsatçı pnömoni meydana getirirler, fakat üç temel farklılık vardır: deri makülopapüler lezyonları daha sıktır ve nekrotik ülserler meydana getirebilir.

Bu organizmalar amfoterisin B'ye dirençlidir. *P. boydii* 80-90 mg/kg dozunda IV mikonazole tedavi edilirken, *Fusarium* enfeksiyonları için amfoterisin B ve flukonazole kombine tedavi önerilmektedir.

P. jiroveci pnömonisi hücrel immün yetmezlikli kanser hastalarında gittikçe daha sık görülmektedir. Dispne, ateş ve kuru öksürük sık görülen semptomlardır; hastada hipoksemi saptanır.^[20] Akciğer radyografisinde, lokalize infiltrasyonlar ve pnömatoseller de görülebileceği gibi klasik olarak diffüz interstisyel pulmoner infiltrasyon görülür. Bronkoalveoler lavaj teşhis için güvenli

ve duyarlı bir yöntemdir. Tedavide TMP 20 mg/kg ve SMX 100 mg/kg, günlük doz dörde bölünerek 14 gün boyunca verilmelidir. Pentamidin 4 mg/kg/gün, 250 ml %5 dekstroz içinde 60 dakikada verilmesi etkin bir alternatif tedavidir, fakat kardiyak aritmi, hipotansiyon, hipoglisemi, hipokalsemi ve azotemi gibi ciddi yan etkileri vardır. Pentamidinin aerosol olarak verilmesinin sistemik bir toksisitesi yoktur, fakat yüksek oranda erken nüks ve ekstrapulmoner *Pneumocystis*'e yol açtığından terkedilmiştir.^[21] Primer profilaksi allojenik kemik iliği transplant alıcılarında transplantasyondan sonraki ilk 6 ay içinde, TMP-SMX haftada üç

Tablo 1

Hematojen enfeksiyonlara yol açan patojenler, predispozan faktörler, enfeksiyon kaynakları ve önerilen tedaviler

Patojen	Predispozan faktörler	Kaynak	Önerilen tedavi
<i>Salmonella spp.</i>	Bozulmuş hücrel immünite, kortikosteroid, antasit	GİS	Florokinolonlar, pefloksasin / siprofloksasin
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Nötropeni, hematolojik malignite, kateter, uzun süren hospitalizasyon	Deri (rektal, inguinal, aksiler)	Vankomisin, kateterin çıkarılması
<i>Rothia dentocariosa</i>	Oral mukozitis, nötropeni	Ağız florası	Penisilin G
<i>Capnocytophaga spp.</i>	Oral mukozitis, nötropeni	Ağız florası	Penisilin G
<i>Eikenella corrodens</i>	Oral mukozitis, nötropeni	Ağız florası	Ampisilin
<i>S. mucilaginosus</i>	Oral mukozitis	Ağız florası	Ampisilin G / dirençli suşlar için vankomisin
<i>Leuconostoc spp.</i>	Önceden antibiyotik kullanımı, kateter uygulanması, invaziv girişimler	GİS	Yüksek doz penisilin G veya klindamisin, kateterin çıkarılması
<i>Bacillus spp.</i>	Nötropeni, TPN kateteri uygulanması	Deri	Penisilin G veya dirençli suşlar için vankomisin
<i>Candida spp.</i>	Nötropeni, mukozitis, TPN	Ağız florası, deri, GİS	Amfoterisin B (<i>C. lusitaniae</i> hariç) /flukonazol (<i>C. krusei</i> hariç), kateterin çıkarılması
<i>Torulopsis glabrata</i>	Nötropeni, mukozitis, TPN kateteri uygulanması	Ağız florası, deri, GİS	Amfoterisin B, kateterin çıkarılması
<i>Trichosporon spp.</i>	Nötropeni	Deri, GİS	Standart tedavi yok
<i>Malassezia furfur</i>	TPN	Deri	Amfoterisin B + flukonazol ? Amfoterisin B, TPN'nin kesilmesi, kateterin çıkarılması

kez sırasıyla 320 mg ve 1600 mg, oral olarak günlük dozda verilmesini içerir.

CMV pnömonisi kemik iliği tranplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık %15'inde gelişir.^[22] Risk transplantasyondan sonra yaklaşık 120 gün boyunca devam eder ve ortalama 60. gün civarında maksimum düzeydedir. Özellikle seropozitif vericilerden Kİ alan seronegatif alıcılar CMV pnömonisi açısından yüksek risk taşıyan gruptur. Öksürük, ateş ve difüz pulmoner infiltrasyon sık görülen bulgulardır. Bronkoalveoler lavaj sıvısında CMV pozitifliğini gösteren kahverengi-sarı tabakanın görülmesi (*buffy-coat*) önemli bir bulgudur. CMV interstisyel pnömonisi, pansitopeni, hepatit ve gastrointestinal ülserasyonu içeren klinik bir sendromun parçası olabilir. Antijen tayini ve PCR gibi daha yeni yöntemler ile daha hızlı tanı konulabilmektedir. Yeni çalışmalarda CMV'nin idrar ve boğazda saptanması ve/veya bronkoalveoler lavajda kahverengi-sarı tabaka varlığında gansiklovir kullanımı önerilmektedir. Gansiklovir IV, 5 mg/kg günde 3 kez, iki hafta boyunca verilmelidir, takiben idame tedavisi 5 mg/kg günde bir kez haftada 5 gün, 120 gün süreyle verilmelidir. CMV immünglobülininin tedavi ve profilaksiste etkinliği tartışmalıdır.

Adenovirus pnömonisi kemik iliği transplantasyonu (KİT) ile tedavi edilen hastaların %5'inde bildirilmiştir. Genellikle bilateral ve interstisyel tutulum olup %20 vakada plevral effüzyon vardır.^[22] Difüz tutulumda fatal hepatit görülebilir.^[23] Kojuktivit tanıda bir ipucu olabilir. Hematüri görülebilir.^[24]

HSV ve *Herpes zoster*'e bağlı pnömoni asiklovirin tedaviye girmesinden beri çok nadir görülmektedir. %90 olguda pnömoninin başlangıcında mukokütanöz lezyonlar vardır. Endotrakeal entübasyonlu hastalarda enfeksiyonun sekonder kontakt yayılımı ile fokal veya multifokal pnömoni meydana gelir. Difüz interstisyel pnömoni sistemik HSV enfeksiyonunun bir parçası olarak ortaya çıkar. *Herpes zoster* pnömonisi^[25] döküntülerin başlangıcından 1-6 gün sonra meydana gelir.

İmmün yetmezlikli hastalarda respiratuvar *syncytial* virüs'e (RSV) bağlı ciddi ve ölümcül pnömoni meydana gelebilir ve mortalite KİT alı-

cıları arasında %66 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir.

AIDS epidemisiyle ilgili olarak geçen on yıl boyunca tüberküloz insidansı artmıştır. Kanser hastalarında genellikle reaktivasyonun daha sık görülmesine rağmen, enfeksiyonun başka bir kaynaktan yeniden alınması da olasıdır. Tüberküloz Hodgkin lenfoma ve akciğer kanserlerinde daha sık görülür.^[26] Şüphelenilen olguların çoğunda akciğer grafilerinde apikal infiltrasyonlar ve kavitasyona gidiş görülür. Nadiren yaygın granülomlarla ortaya çıkar ve yanlışlıkla metastaz zannedilebilir. Milier Tbc çok nadirdir ve lösemik hastalarda görülme eğilimindedir. İmmünsüprese hastalarda altı aylık tedavi yeterlidir.

Nocardiosis, başlıca *Nocardia asteroides*'e bağlı oluşan nadir görülen bir pulmoner enfeksiyondur. Lösemi ve lenfomada daha sık görülmele beraber son zamanlarda solid tümörlü hastalarda da muhtemelen yoğun kemoterapiye bağlı olarak görülmektedir.^[27] Pulmoner *Nocardiosis*'in radyolojik görünümü değişkendir ve soliter veya multipl kavitasyonlar, difüz bronkopnömoni, retikülodüler infiltrasyonlar veya ampiyeme yol açabilir; genellikle üst lob tutulur. Pnömoni sırasında nodüler subkütan lezyonlar ve serebral apse bulunabilir, bu ihtimale karşı uyanık olmalıdır. Sülfonamidler IV 6-8 gr/günlük dozda veya TMP-SMX, 480 mg TMP ve 2400 mg SMX günlük dozunda oral veya IV verilmesi tedavi seçenekleridir.

Legionellosis nozokomiyal pnömonilerin yaklaşık %5,9'unu oluşturur ve bunların %3,5'i toplam kökenli pnömönilerdir. Genellikle hastanelerin kontamine soğuk hava depoları ve su depolarıdır. İmmün yetmezlikli hastalarda *Legionellosis*'e yakalanma riski yüksektir. Başlıca septomları, nisbi bradikardiyle beraber yüksek ateş, bulantı, ishal, baş ağrısı ve mental durum değişiklikleri gibi akciğer dışı bulgulardır. Radyolojik bulgular değişkendir ve tek veya multilober konsolidasyon, akciğer apseleri ve ampiyemi içerir. Laboratuvar bulguları hiponatremi, hipofosfatemi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, proteinüri ve mikroskopik hematüridir. Tanı balgam veya bronkoalveoler lavaj kültürü, floresan antikor testi, serum antikor

tayini veya üriner antijen tayini ile konur. Tedavi edilmezse immün yetmezlikli hastalarda mortalite yüksektir (%25-80). Tedavide eritromisin veya bir flourokinolon rifampisinle kombine edilir.

Rhodococcus equi, atlarda süpüratif akciğer enfeksiyonları, sığırlarda pyometri ve domuzlarda süpüratif adenitis yapan bir evcil hayvan patojeni-

dir. Ciddi hücrel immün defekti olan transplant alıcıları, lenfoma ve AIDS hastaları veya immün-süpresif tedavi alan hastalar evcil hayvanlarla temas ettiğinde bu tip pnömoni için risk taşırlar; hastalık üst lobların kaviteasyonu mikobakteriyel enfeksiyonu taklit eder. Mortalite oranı %20'dir. Organizma esas olarak intraselüler bir

Tablo 2

Pulmoner enfeksiyonlara yol açan patojenler, predispozan faktörler, klinik gidiş ve önerilen tedaviler

Patojen	Predispozan faktörler	Klinik gidiş	Önerilen tedavi
<i>P. carini</i>	Hücrel immünite b.	Subakut başlangıç, dispne, hipoksi, interstiyel pulmoner infiltrasyonlar	TMP-SMX pentamidin veya TMP-dapson
<i>Aspergillus spp.</i>	Nötropeni	Akut başlangıç, plöritik göğüs ağrısı, kutanöz ülserasyonlar, MSS apseleri, radyografide halo belirtisi veya kaviteasyonlarla birlikte soliter veya multipl nodüler lezyonlar	Amfoterisin B
<i>Mucorales</i>	Nötropeni	Akut başlangıç, fulminan seyir, palatal nekrotik ülser, radyografi bulguları <i>Aspergillus</i> 'a benzer	Amfoterisin B
<i>Coccidioides spp.</i>	Hücrel immünite b.	Endemik alana yolculuk, milier yayılımla birlikte akut progresif pnömoni	Amfoterisin B
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Hücrel immünite b.	Hepatosplenomegali, yama infiltrasyonlar, milier yayılım, akc. grafisi normal olabilir.	Amfoterisin B, ketokonazol veya itraconazol
<i>Fusarium spp.</i> ve <i>P. boydii</i>	Nötropeni	<i>Aspergillus</i> 'a benzer olarak kutanöz ülserasyonlar sıklıkla, her ikisi de kandan izole edilebilir.	İkisinde amfoterisin B'ye dirençli, <i>P. boydii</i> için mikonazol, <i>Fusarium</i> için standart tedavi yok
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Hücrel immünite b.	Geçirilmiş hastalık veya temas öyküsü, kronik gidiş, üst lob kaviteasyonları, nadir milier yayılım	İsoniyazid+rifampisin 6 ay, pirazinamid 2 ay
<i>Legionella spp.</i>	Hücrel immünite b.	Akut başlangıç, hipoksi, akc. dışı bulgular (diyare, konfüzyon gibi), unilobar veya multilobar konsolidasyon	Eritromisin+rifampisin veya kinolon+rifampisin kombinasyonları
<i>Nocardia spp.</i>	Hücrel immünite b.	Kronik başlangıç, nodüler subkutan lezyonlar, beyin apseleri, soliter veya multipl kaviteasyonlar, retikülodüler infiltrasyonlar ve ampiyem, sıklıkla üst lob tutulur.	TMP-SMX veya bir sülfonamid
<i>Rhodococcus equi</i>	Hücrel immünite b.	Hayvan temas hikayesi, üst lob kaviteasyonları	Eritromisin+rifampisin kombinasyonu
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Hücrel immünite b.	Ürtiker ve pruritis, GİS semptomları, difüz alveoler infiltrasyonlar, eozinofili immün-süprese hastaların %50'sinde olmayabilir	Tiabendazol
<i>Cytomegalovirus</i>	Hücrel immünite b.	Subakut başlangıç, hipoksi, interstiyel pnömoni, sıklıkla KİT alıcılarında görülür.	Gansiklovir
<i>Herpes simplex</i> ve <i>Herpes zoster varicella</i>	Hücrel immünite b.	Subakut başlangıç, pnömoniden önce mukoza ve cilt lezyonları olabilir (interstiyel, fokal veya multifokal)	Asiklovir
<i>Adenovirus</i>	Hücrel immünite b.	Subakut konjunktivit, hematüri, difüz interstiyel pnömoni, plevral effüzyon	Tedavi yok
<i>Respiratory syncytial virus</i>	Hücrel immünite b.	Subakut başlangıç, üst solunum yolu semptomları, bilateral difüz infiltrasyonlar	Ribavirin?

Hücrel immünite b.: Hücrel immünite baskılanması.

Tablo 3

MSS enfeksiyonlarına yol açan patojenler, predispozan faktörler, klinik gidiş ve önerilen tedaviler

Patojen	Predispozan faktörler	Klinik gidiş	Önerilen tedavi
<i>Listeria monocytogenes</i>	Hücrel immünite b.	Menenjit, meningoensefalit	Ampisilin tek veya gentamisin veya TMP-SMX ile kombine
<i>Toxoplasma gondii</i>	Hücrel immünite b.	Meningoensefalit, beyin apseleri	Primetamin-sülfadiazin, klindamisin-primetamin veya dapson-primetamin
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Hücrel immünite b.	Menenjit, meningoensefalit, beyin apseleri	Amfoterisin B ile 5-fluorositozin veya flukonazol veya itrakonazol kombinasyonu
<i>Polyomavirus JC</i>	Hücrel immünite b.	Progresif multifokal lökoensefalopati	Tedavi yok

Hücrel immünite b.: Hücrel immünite baskılanması.

parazittir ve hücre içine penetre olan antibiyotiklerle tedavi edilmelidir; eritromisin ve rifampisin kombinasyonu en etkili kombinasyondur ve uzun süre kullanılmalıdır.^[28] Bu fırsatçı pnömoniler için klinik belirtileri ve tavsiye edilen tedavileri Tablo 2 özetlemektedir.

Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Altta yatan hastalık ve konak savunma mekanizmasındaki hasarın ne olduğunun bilinmesi, MSS enfeksiyonlarından sorumlu organizmaların tahminine imkan verir. Tablo 3 MSS fırsatçı ajanlarının klinik özelliklerini ve tavsiye edilen tedavileri özetlemektedir.

Hücrel immünite defekti olan hastalarda *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *C. neoformans*, *N. asteroides* ve *Polyomavirus*'ler, menenjit, meningoensefalit veya beyin apseleri yapabilen fırsatçı ajanlardır. Toxoplasmosis genellikle immünsüpresyona bağlı latent enfeksiyon reaktivasyonu olarak karşımıza çıkar. Serebrospinal sıvıdaki tek değişiklik proteinin orta derecede yükselmesi olabilir; mononükleer pleiositozis sıklıkla yoktur. Parazit, santrifüje edilmiş serebrospinal sıvıda giemsa boyamasıyla gösterilebilir. Ig G antikor titresindeki dört kat artış ve serebrospinal sıvı toxoplazma Ig G antikorlarının gösterilmesi aktif hastalık için bir göstergedir. Serebral BT taramasında genellikle nodüler "ring-enhancing" tipi lezyonlar görülür. Manyetik rezonans görüntüleme ile BT ile gösterilemeyen lezyonlar saptanabilir. Tedavi oral primetamin 50 mg/kg ve sülfadiazin 8 gr/günlük kombinasyondur. Mortalite yaklaşık %70'tir. Klindamisin-Pyrimetamin ve Dapson-Pyrimetamin gibi alternatif kombinasyonlar deneme aşamasındadır.

C. neoformans, kanserli hastalarda ikinci sıklıkta görülen fırsatçı MSS enfeksiyonudur ve başlıca lenfoma hastalarında görülür.^[29] Çini mürekkebi yöntemiyle serebrospinal sıvıda maya tomurcuklarının gösterilmesi, kültürde izolasyon ve *Cryptococcus* antijenlerinin saptanması tanının esas yöntemini oluşturur. İmmünsüprese hastalarda kombine amfoterisin B 0,5 mg/kg ve 5-fluorositozin 100-150 mg/kg günlük doz en az 6 hafta boyunca sürdürülmelidir.

L. monocytogenes kanser hastalarında en sık görülen fırsatçı MSS enfeksiyonu etkenidir. Gıda kaynaklı bir hastalıktır ve süt ürünleri (özellikle pastörize edilmemiş süt ve yumuşak peynir), et, yumurta ve bazı sebzeler suçlanmıştır.^[30] Menenjit, meningoensefalit ve daha az olarak da beyin apselerine yol açabilir. Bakteriyemi MSS enfeksiyonlu hastalarda sıklıkla vardır. Mikroorganizma serebrospinal sıvıda az miktarlarda bulunur, Gram boyama negatif olabilir. Tek başına yüksek doz ampisilin veya bir aminoglikozidle kombine edilmesi genellikle önerilen tedavi şeklidir. Tedavi süresi en az iki hafta olmalıdır. TMP-SMX'in de etkili olduğunu ve penisilin alerjisi olan hastalar için iyi bir seçenek olduğunu bildiren yayınlar vardır. Mortalite %30-62 arasında değişir.

Progressive Multifocal Leucoencephalopathy (PML), insan *Polyomavirus JC*'nin yol açtığı demiyelinizan bir hastalıktır. Başlıca Hodgkin hastalığı ve kronik lenfositler lösemide görülür. Hemi-anopsi, hemiparezi ve sukortikal hipodansitelerle ilgili olan demanstan oluşan klasik triad ile BT'de kontrast artışının olmaması ve hücrel immün defekti olan bir hastada virüse karşı Ig G antikorlarının varlığının gösterilmesi PML ihtimalini düşündürmelidir. Beyin biyopsisi ile kesin tanı konulabilir, prognozu kötü ve tedavisi olmayan bir klinik tablodur.

Kaynaklar

- Smiley S, Almyroudis N, Segal BH. Epidemiology and management of opportunistic infections in immunocompromised patients with cancer. *Abstr Hematol Oncol* 2005;8(3):20-30.
- Akova M. İmmünkompromize konakçıda enfeksiyonlar. www.medinfo.hacettepe.edu.tr/Ders/Tr/D3/1/1386.doc.
- Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 1:S44-8.
- Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 4:S246-52.
- Klastersky J, Aoun M. Opportunistic infections in patients with cancer. *Ann Oncol* 2004;15 Suppl 4:iv329-35.
- Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 1:S25-31.
- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):7-14.
- Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(2):521-49.
- Legendre AM, Rohrbach BW, Toal RL, Rinaldi MG, Grace LL, Jones JB. Treatment of blastomycosis with itraconazole in 112 dogs. *J Vet Intern Med* 1996;10(6):365-71.
- Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988;108(1):88-100.
- Flannery MT, Simmons DB, Saba H, Altus P, Wallach PM, Adelman HM. Fluconazole in the treatment of hepatosplenic candidiasis. *Arch Intern Med* 1992;152(2):406-8.
- Redline RW, Dahms BB. Malassezia pulmonary vasculitis in an infant on long-term Intralipid therapy. *N Engl J Med* 1981;305(23):1395-8.
- Evans HL, Kletzel M, Lawson RD, Frankel LS, Hopfer RL. Systemic mycosis due to *Trichosporon cutaneum*: a report of two additional cases. *Cancer* 1980;45(2):367-71.
- Heney C, Greeff M, Davis V. Hickman catheter-related protothecal algaeemia in an immunocompromised child. *J Infect Dis* 1991;163(4):930-1.
- Jacobson MA, Hahn SM, Gerberding JL, Lee B, Sande MA. Ciprofloxacin for *Salmonella* bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1989;110(12):1027-9.
- Dan M, Somer I, Knobel B, Gutman R. Cutaneous manifestations of infection with *Corynebacterium* group JK. *Rev Infect Dis* 1988;10(6):1204-7.
- Lipsky BA, Goldberger AC, Tompkins LS, Plorde JJ. Infections caused by nondiphtheria corynebacteria. *Rev Infect Dis* 1982;4(6):1220-35.
- Attal M, Schlaifer D, Rubie H, Huguet F, Charlet JP, Bloom E, et al. Prevention of gram-positive infections after bone marrow transplantation by systemic vancomycin: a prospective, randomized trial. *J Clin Oncol* 1991;9(5):865-70.
- Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;100(3):345-51.
- Conneally E, Cafferkey MT, Daly PA, Keane CT, McCann SR. Nebulized amphotericin B as prophylaxis against invasive aspergillosis in granulocytopenic patients. *Bone Marrow Transplant* 1990;5(6):403-6.
- Newsome GS, Ward DJ, Pierce PF. Spontaneous pneumothorax in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated with prophylactic aerosolized pentamidine. *Arch Intern Med* 1990;150(10):2167-8.
- Raviglione MC. Extrapulmonary pneumocystosis: the first 50 cases. *Rev Infect Dis* 1990;12(6):1127-38.
- Meyers JD. Infection in bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1986;81(1A):27-38.
- Krilov LR, Rubin LG, Frogel M, Gloster E, Ni K, Kaplan M, et al. Disseminated adenovirus infection

- with hepatic necrosis in patients with human immunodeficiency virus infection and other immunodeficiency states. *Rev Infect Dis* 1990;12(2):303-7.
25. Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC, Meyers JD, Corey L. Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. *Ann Intern Med* 1982;97(6):813-20.
26. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer* 1974;33(3):850-8.
27. Berkey P, Bodey GP. Nocardial infection in patients with neoplastic disease. *Rev Infect Dis* 1989;11(3):407-12.
28. Harvey RL, Sunstrum JC. *Rhodococcus equi* infection in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Rev Infect Dis* 1991;13(1):139-45.
29. Kaplan MH, Rosen PP, Armstrong D. Cryptococcosis in a cancer hospital: clinical and pathological correlates in forty-six patients. *Cancer* 1977;39(5):2265-74.
30. Farber JM, Peterkin PI. *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. *Microbiol Rev* 1991;55(3):476-511.

KARE
YAYINCILIK

`info@kareyayincilik.com.tr`