



"Türkiye'nin çağdaş Cumhuriyet Üniversitelerinden biri olan Kocaeli Üniversitesi, 21.yüzyılın bilgi değerlerine sahip bir üniversite olmak için çalışıyor.."

ATEŞLİ NÖTROPENİK HASTAYI NASIL İZLİYORUZ?

RİSK-PROFİLAKSİ-TANI (OLGU)

*FEBRİL NÖTROPENİ KURSU
2012- İSTANBUL*

*PROF. DR. BİRSEN MUTLU
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ABD*

- C. K, 42 y, erkek, işçi, İstanbul'da yaşıyor.
- **Yakınması:** Baş ağrısı, yüksek ateş ve boyunda şişlik
- **Öyküsü:** Yaklaşık 15 gün önce gün içinde sürekli devam eden ve medikal tedaviye yanıt vermeyen dirençli baş ağrısı nedeniyle nöroloji polikliniğine başvurmuş,
- Hastaya kraniyal BT çekilmiş, görüntüleme herhangi bir patolojiye rastlanmamış.
- Son bir haftadır " **ateş yüksekliği ve boynunun sol ön kısmında ele gelen ağrılı kitle**"nin ele gelmesi ile iç hastalıkları polikliniğine başvurmuş,
- Tetkiklerinde "**akut lökoz**" saptanması üzerine,
- İleri tetkik ve tedavi amacı ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji bölümüne sevk edilmiş.

- **Özgeçmiş** : On yıl önce appendektomi (+)
- **Soygeçmiş**: Anne HT, baba akut MI nedeni ile ex
- **Alışkanlıklar**: Sigara, alkol, ilaç kullanımı yok

- **Fizik Muayene:**
- **Ateş : 37,5 °C**, Nabız : 81 atım/dak, Solunum: 22/dak, TA:110/70mmHg
- Genel Durum : İyi, bilinç açık, oryante ve koopere
- Deri ve ekleri : Turgor ve tonus doğal; ödem, ikter, siyanoz, peteşi, purpura ve pigmentasyon bozukluğu yok.
- Baş-boyun : Saç ve saçlı deri doğal, "sol ön servikal zincirde hassas, mobil ve yaklaşık 2x1 cm. boyutunda palpable LAP", tiroid non-palpable
- Solunum sistemi : Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor, dinlemekle ral, ronküs ve ekspiryum uzunluğu yok.
- KVS : S1 (+), S2 (+), üfürüm ve ek ses yok.
- GİS: Batın doğal bombelikte, barsak sesleri doğal, defans ve rebound yok, hepatosplenomegali yok, traube açık.
- GÜS: KVAH -/-, suprapubik hassasiyet yok.
- Lokomotor sistem : Doğal
- Nörolojik sistem : Doğal

- Yatışının ilk günü;
- **BK :94 000 /uL** **Nötrofil:Görülmedi.**
- **ESH :40 mm/h** **CRP :3.5 mg/dl**
- **Glu : 110 mg/dl** **Üre :43 mg/dl** **BUN :20 mg/dl**
- **ALT :34 U/L** **AST : 39 U/L**
- **TİT : Doğal**

- **EKG ve PA akciğer grafisi doğal.**
- **Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Flowsitometri ve kemik iliği biyopsi sonucu "AML-M2" ile uyumlu geldi.**
- **Hastaya yatışının 7.gününde Ida+ARA-C ile indüksiyon, 3+7 kemoterapi başlandı.**

- **Sol servikal ön zincirde yeralan LAP'ına yönelik yüzeysel USG yapıldı, "19x11mm boyutlu solid,hipoekoik lezyon" saptandı.**

SORU: Ateşli nütropenik hastaya tedavi planlanması için hastanın değerlendirilmesi nasıl yapılmalıdır?

A- Fizik muayene tekrarlanmalı

B- Viral seroloji ve kültür sonuçları beklenmeli

C- Görüntüleme (PA AC ve AC BT) mutlaka yapılmalı

D- Risk skorlaması değerlendirilmeli

E- Klavuzlara uygun tedavi başlanabilir

Nötropenik hastada risk değerlendirilmesi

- Hastaların düşük ve yüksek riskli gruplar olarak ayrılması önemli çünkü....
- Tedavi planlanması ve hastalığın prognozunu belirlemek için gerekli

Nötropenik hastalarda infeksiyonlara karşı düşük risk olasılığını destekleyen faktörler

- Mutlak nötrofil sayısı $>100 \text{ h/mm}^3$
- Mutlak monosit sayısı $>100 \text{ h/mm}^3$
- Normal PA AC grafisi
- Normal veya normale yakın KC ve böbrek fonksiyonları
- Nötropeni süresi <7 gün
- Nötropenin 10 gün içinde düzelme beklentisi
- İntravenöz kateter infeksiyonunun olmaması
- Malignitede remisyon
- Ateş yüksekliği $<39^\circ\text{C}$
- Nörolojik veya mental değişiklik olmaması
- Hastalık belirtisi olmaması
- Karın ağrısı olmaması
- Eşlik eden komplikasyon olmaması (şok, hipoksi, pnömoni, derin organ infeksiyonu, kusma veya ishal)

Nötropenik hastalarda infeksiyonlara karşı yüksek risk olasılığını destekleyen faktörler

- **Atak başlangıcında**
 - Septik şok ve organ yet.
 - <10 günden nötropeni
 - Ateşin $>39^{\circ}\text{C}$
 - Barsaklarda veya IV kateterde enfeksiyon
- **Atak sırasında**
 - CRP $>90\text{mg/ml}$
 - Trombosit sayısı 10-50.000/ mm^3
 - Monosit sayısı <100
 - Organ disfonksiyonunda artış

- **"The Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASSC)"** skorlama sistemi hazırlanmıştır.
- Yararları;
 - Hastaların hastaneye yatırılmadan ayakta tedavi edilebilmesi
 - Hastaneden erken taburcu edilebilmeleridir.

MASSC skorlaması

En yüksek skor 26'dır.

Risk indeks skorunun >21 olması komplikasyon ve morbite açısından düşük riski belirler.

Özellik	Skor
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
KOAH olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal infeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
Yaş < 60**	2

* Sadece birini seçiniz.
** 16 yaş ve altı için geçerli değildir.

- Tedavi planlanması için hastanın MASSC skoru saptandı.
- **Skor 26 idi.(düşük risk)**
- Nötropenik olan hastaya kemoterapinin 1. gününden itibaren
- piperasilin/tazobaktam 4 x 4.5 gr/g IV
- **profilaktik antifungal olarak posakonazol 3x200 mg/g oral süspansiyon** başlandı.

SORU:Hastada antifungal profilaksi endikasyonu hangisi idi?

A- AML tanısı

B- MASCC skoru

C- On günden uzun sürecek nötropeni

D- A+ B

E- Hepsi

Antifungal profilaksi

- İmmunsuprese hastalardaki profilaksi
- Morbiditeyi mi
- Mortaliteyi önleme mi

.....açısından tartışmalıdır.

Antifungal Profilaksi için seçilmiş yayınlar

- **J A Maertens, MarcioNucci, and Peter Donnelly** *The role of antifungal treatment in hematology Hematologica 2012;97(3)325-27*
- **Corrado Girmeia et al** *Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: a single-center, real life experience Hematologica 2012;97(4)560-67*
- **Hicheri Y, Cook G, Cordonnier C** *Antifungal prophylaxis in haematology patients: the role of voriconazole Clin Microbiol Infect 2012 Apr;18 Suppl 2:1-15*
- **Marie-Christie Nicolle et al** *Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: Incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009 Hematologica 2011;96(11)1685-91*
- **Marks DI et al** *Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation Br J Haematol 2011 Nov;155(3);318-27*
- **Thomas R Rogers et al** *Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignancies: are we there yet? British Journal of haematology 2011 ;153,681-697*

- Solid tm %5, hematolojik maligniteli %11
- Gr(-)bakteremi %18, Gr(+)bakteremi%5
- MASCC skoru >21.....Mortalite %3
<15..... Mortalite %36

*Naurois Jde et al Management of febrile neutropenia:ESMO
Clinical Practice Guidelines Annals of Oncology 21(Supp5):
v252-56,2010*

Antifungal profilaksi verilecek gruplarda dikkat edilmesi gereken konular

- Hangi olgu gruplarında antifungal profilaksi verilmelidir?
- Verilecek antifungal ajanla hangi fungal etkenler kapsanacak?
- Profilaksinin zamanlaması
- Profilaksiye dirençli sekonder enfeksiyon gelişme riski
- Antifungal ajana bağlı yan etki profili
- İlaç etkileşimleri
- Yaşam ve hayat kalitesi üzerinde beklenen etki
- Maliyet

- Konağın immun yanıtının arttırılması için,
- Koloni stimule edici faktörlerin kullanımı ile nötropeni süresinin kısaltılması yöntemi gibi,
- Ek önlemlere her zaman gerek olmaktadır.

- *Candida* türlerinin kontrolünde
 - _ Antifungal profilaksi
 - Standart önlemler



- *Aspergillus* türlerinin kontrolünde
 - Havalandırma sistemlerine önem verilmesi
 - Yapım-onarım çalışmaları sırasında alınacak önlemler
 - Antifungal profilaksi



Bu görüşler doğrultusunda;

- **Posakonazol 600 mg/g AML/MDS hastalarında veya GVHH olan All. kök h. alıcılarında (AI)**
- **Flukonazol 400mg/g All. kök h. alıcılarında sadece GVHH gelişinceye kadar (AI)**
- **Aerosolize Lip Amp.B Uzamış nötropeni durumunda (BII) önerilmekte**

ECIL

(Lösemi hastalarında
antifungal profilaksi)

- All. kök h.alıcılarında
- **Flukonazol** 400 mg/g IV(AI)
- **Posakonazol** 3X 200 mg/g oral (AI)
- **Itrakonazol** 200 mg/g IV başlangıç;200 mg/g oral (BI)
- **Mikafungin** 50mg/g IV (CI)
- **Polienler** IV (CI)
- Akut löseminin indüksiyon kemotrapisi
- **Posakonazol** 3X200 mg/g oral (AI)
- **Flukonazol** 50-400 mg/g IV/oral(CI)
- **Itrakonazol** oral susp 2X2,5 mg/kg/g(CI)
- **Kandinler ?**
- **Polienler** IV (CI)

Günümüzde her hastanın gerek tedavisi gerek antifungal profilaksisi

- Kendi şartları içinde değerlendirilmeli,
- Hastane olanakları
- Hastanenin enfeksiyon etkenlerinin direnç profilleri göz önüne alınarak
.....planlanmalıdır.

- Piperasilin/tazobaktam tedavisinin altıncı ve teikoplanin tedavisinin ikinci gününde ateş yüksekliği devam ediyordu.
- **BK: 244/uL, MNS:5, CRP:15 mg/dL,**
- **MASSC skoru:16** olarak hesaplandı.
- Hipotansiyonu, takipnesinin başlaması ve ateş yüksekliğinin devam etmesi (sepsis bulguları)
- kan kültüründe **ESBL (+) *E.coli*** üremesi nedeni ile.....

Kan kültürü; ESBL (+) *E.coli*

Sefaperazon/sulbaktam S <8

Netilmisin R >32

Imipenem S <1

Ceftazidime R >64

Meropenem S <0.25

Ciprofloxacin R >4

Piperasilin/tazobaktam I <16

Levofloxacin R >8

Sefepim I <1

Trimethoprim/Sulfa R >320

Gentamisin R >16

Colistin S <0.5

Amikasin S <4

Tigecycline S <0.5

Tetrasiklin R >16

Amp/Sulb R >32

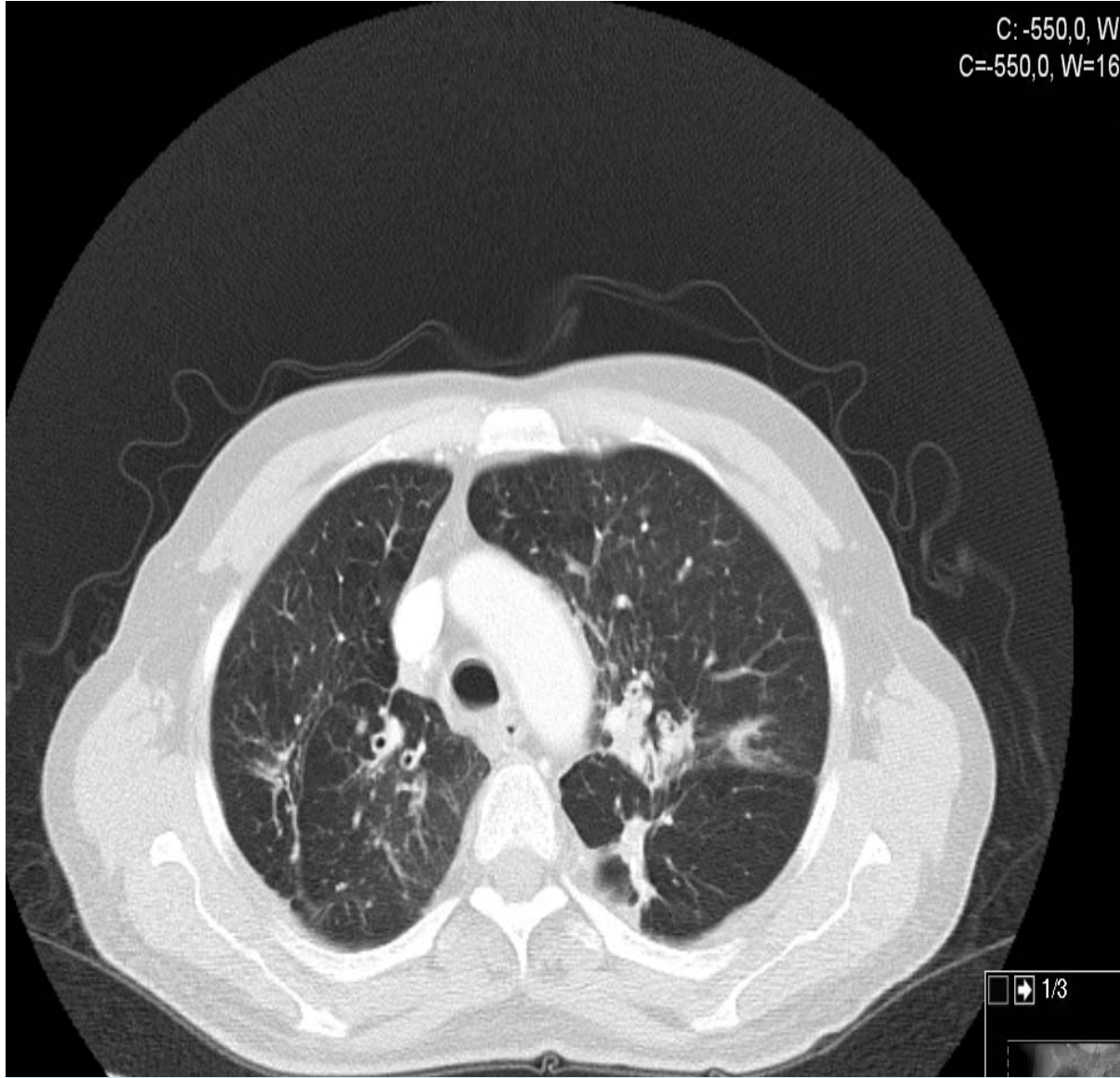
2011 yılı hastane geneli enfeksiyon hız raporu

- Erişkin Hematoloji ünitesi 30 yataklı
- Lab. kanıtlanmış bakteremi: 48 (%18)
- Pnömoni: 20 (%7,6)
- Yumuşak doku: 19(%7,2)
- Etken sayısı:82
 - *E.coli* 28 (ESBL+ 10)(%35)
 - *Klebsiella pneumoniae* 18 (ESBL+ 13)(%72)
 - *Stenotrophomonas maltophilia* 5
 - *Acinetobacter baumannii* 4

- Piperasilin/tazobaktam tedavisi kesilerek; **imipenem 4x 500 mg/g IV**
- Tedavi;
 - posakonazol 3 x200 mg/g oral suspansiyon
 - imipenem 4 x 500 mg/g IV
 - teikoplanin 1 x 400 mg/g IV şeklinde devam etti.
- Haftada iki kez serum galaktomannan değerleri çalışıldı. cut off değeri : 0.5 index
- Elimizde toplam 15 GM sonucu vardı.

<u>TARİH</u>	<u>GALAKTOMANNAN DEĞERİ</u>
• 25.10.2011	0.11
• 01.11.2011	0.07
• 03.11.2011	0.08
• 10.11.2011	0.30
• 21.11.2011	0.21
• 24.11.2011	0.11
• 28.11.2011	0.12
• 05.12.2011	0.17
• 06.12.2011	0.11
• 12.12.2011	0.09
• 15.12.2011	0.36
• 21.12.2011	0.42
• 26.12.2011	0.36
• 29.12.2011	0.16
• 03.01.2012	0.12
• Tüm sonuçlar negatif değerde idi.	

- Imipenem tedavisinin üç, teikoplanin tedavisinin beş ve posakonazol tedavisinin 12. gününde yüksek rezolusyonlu toraks BT'si çekildi.
- Toraks BT'de " sol akciğer apikoposteriorda 5 cm çaplı içerisinde yumuşak doku dansitesi olan kaviter lezyon saptandı" " aspergillom" olarak değerlendirildi .



Üst mediastinal damar yapılar ve kalp odacıkları normaldir.

Mediastende patolojik boyuta ulaşmayan birkaç adet kalsifik lenf nodu izlendi.

Trakea, her iki ana bronş ve bronş ağacı açıktır.

Akciğer parankim alanlarının değerlendirilmesinde; bilateral akciğer üst lobda özellikle apekte daha belirgin olmak üzere yoğun parankimal fibrozis izlenmektedir.

Sol akciğer apikoposteriorde 5 cm çaplı içerisinde yumuşak doku dansitesi olan kaviter lezyon izlenmiş olup **aspergillom olarak değerlendirilmiştir.**

Bilateral majör fissürde fibrozise sekonder yer yer çekintiler dikkati çekmektedir.

Her iki akciğer alt lobda peribronşial sekel kalınlaşmalar mevcuttur.

Bilateral akciğerde amfizematöz hiperareasyon dikkati çekmiştir.

Soru: Sizce posakonazol profilaksisi altında gelişen Aspergillom'un tanısında galaktomannan neden erken tanıya yardımcı olamadı?

A- Yeterli sayıda örnek gönderilmedi

B- BAL'da incelenmeli idi

C- Erken başlanan antifungal tedavi

D- Bilinmiyor

E- C+D

Nötropenik hastada fungal enfeksiyon tanısı

- Kültüre dayalı tanı yöntemleri
- Doku-vücut sıvıları kültürleri
- Kan, BAL, balgam, idrar, apse direnaji, cilt, derin doku-organ biopsileri
- Kültüre dayanmayan tanı yöntemleri
- Serolojik ve moleküler tanı yöntemleri
- Galaktomannan,
- B- glukan,
- PCR,
- Mannan, enolaz vb
- Diğer
- YRBT
- Patolojik inceleme

Galaktomannan testi

- Aspergillus türlerinin içinde olduğu küf mantarlarının hücre duvar yapısında bulunan bir moleküldür.
- İnvaze olduğu damarsal yapılardan ürettiği ortama antijen salgılanır.
- Lateks agg. veya ELISA yöntemi ile kanda yada vücut sıvılarında (BAL, trakeal sekresyon) araştırılabilir.
- Test duyarlılığı %67-100, özgüllüğü %81-99
- Düzenli aralarla (gün aşırı veya haftada iki kez)
- Pulm ASP gelişmesinden ort. 3-4 gün önce serumda pozitifleşebilmektedir.
- Yalancı pozitiflik; Pip/tazo kullanımı, bazı besinler, tahıl ürünleri

Galaktomannan test deneyimlerimiz

- GM testi zaman zaman aksamalar olsa da genellikle haftada iki kez çalışılmaktadır.
- Hastalarımızın galaktomannan sonuçları;
 - Toplam 48 hastada 36 ardışık, 12 tek serum örneği çalışıldı.
 - Örneklerden 22 sinde pozitiflik saptandı.
 - Yüksek titrede pozitiflik saptanan 15 hastada antifungal kullanımı vardı ve tedavi başlanma süresi ortalama 5-7 günler idi.
 - Görüntüleme lezyonlar saptanmış idi. Olgulardan dördü kaybedilmişti.
 - Düşük titre ve negatif saptanan 14 olguda antifungal kullanımı 7-9 günler arasında başlanmıştı ve sekiz olgu kaybedilmişti.

S.A.K.Özcan,B.Mutlu.S.Aksoy.A.Hacıhanefioğlu İnvaziv aspergilloz kuşkulu hastalarda galaktomannan antijen testi sonuçlarının değerlendirilmesi ANKEM Derg 2010;(24):183-187

Galaktomannan test deneyimlerimiz

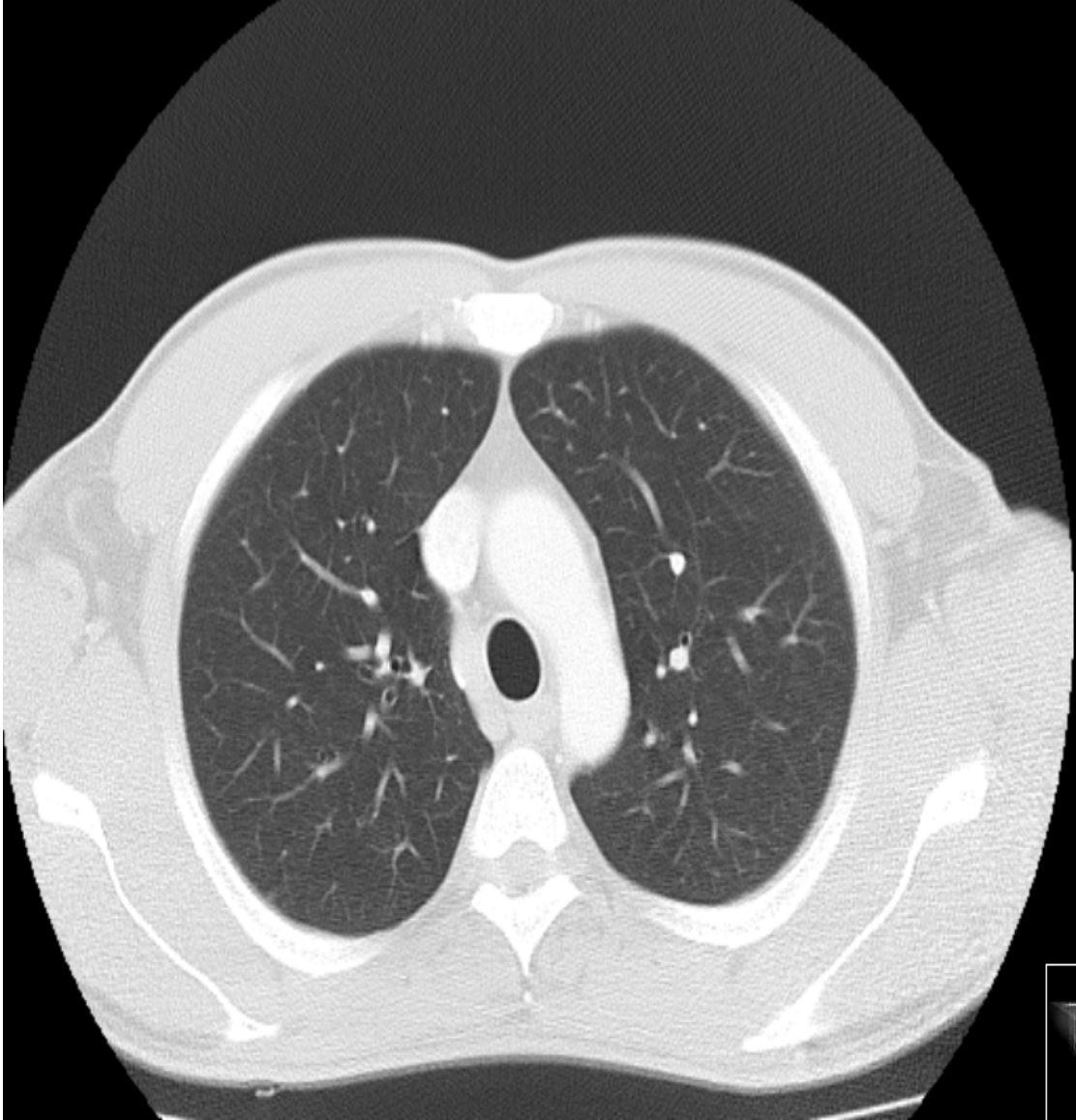
- *Bu sonuçlardan erken yüksek titre saptanan olgularda antifungal tedavinin erken başlanmış olduğunu gördük. Mortalite daha düşük saptandı.*
- Sonuç olarak,
 - Ardışık alınan serum örneklerinde GM antijen düzeylerindeki dinamik değişikliklerin,
 - İA şüpheli olguların antifungal tedavisinin planlanmasında laboratuvar ve klinisyen işbirliği içinde değerlendirilmesi gerektiğini,
 - Klinik verilerle uyumlu olduğunda GM testinin yüksek tanısal doğruluğu olduğunu ve klinisyene erken antifungal tedavi başlama imkanı vereceğini düşünmekteyiz.

- Erken tanı için BT temelli çalışmada,
- 99 All kök h alıcı hastası
- Ampirik olarak Caspofungin alan 72 saatten uzun ateşi olanlar (%54) ile BT'de pozitif lezyonları olan hastalar karşılaştırılmış.
- BT temelli izlemde antifungal kullanımında %68 azalma sağlanmış
- Negatif BT'li hastalarda 100 gün içinde IFE görülmemiş
- Bir hasta ex
- Non-ampirik tedavinin daha maliyet etkin ve caspofunginin etkili olduğu görüşüne varılmış

Dignan FL et al An early CT-diagnosis- based treatment strategy for invaziv fungal infection in allogeneic transplant recipients using caspofungin first line:an effective strategy with low mortality Bone marrow Transplant 2009 Jul;44(1):51-6

- Hastanın profilaktik dozdan başlanan posakonazol tedavisi, 2x 400 mg/g oral susp. tedavi dozu olarak değiştirildi.
- Hastada ateş yanıtı alındı.
- Kan kültürlerinde ve idrar kültürlerinde üreme olmadı.
- Hastanın ateşinin normale dönmesi, sepsis bulgularının ve nötropenisinin düzelmesi üzerine,
- imipenem ve teikoplanin tedavisi 14 güne tamamlanarak kesildi.
- Posakonazol tedavisi, **oral idame vorikonazol 2x200 mg/g** tablet şeklinde değiştirilerek hasta taburcu edildi.

- Hastanın altı hafta sonra çekilen kontrol toraks BT "sol akciğerdeki kaviter lezyonun gerilemesi ve sağ akciğer orta lob lateral segmentte sekel kalsifik nodül" olması nedeni ile antifungal tedavisi stoplandı.



Bilateral akciğer üst lob düzeyinde apekte daha belirgin olmak üzere yoğun parankimal fibrozis.

Bilateral majör fissürde fibrozise sekonder yer yer çekintiler

Her iki akciğer alt lobda peribronşial sekel kalınlaşmalar.

Mediastende patolojik boyuta ulaşmayan kalsifik lenf nodları.

Bulgular geçirilmiş Tbc sekeli ve sekonder konlüze olmuş aspergilloma ile uyumlu değerlendirilmiştir.

Kolelitiazis.

- Taburculuğunun ikinci ayında poliklinik kontrolüne gelen hastada nüks AML saptanması üzerine kemoterapi verilmek üzere tekrar yatırıldı.
- Yatışında genel durum bozukluğu gelişmesi nedeni ile hasta kaybedildi.

Teşekkür ederim

