

NÖTROPENİK HASTADA DİARE ve DİĞER GASTROİNTESTİNAL SORUNLAR

Doç. Dr. Kadri YAMAÇ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

ÖZOFAJİT

Nötropenik olmayan kişilerde enfeksiyöz nedenli özofajitler görülmez. Nötropenik hastalarda ise *Candida*, Herpes simpleks virüs (HSV), aspergillozis ajanlarıyla enfeksiyöz özofajitler oluşabilir. Özellikle uzun antibiyotik kullanılanlarda *Candida* en önemli ajan patojendir. Kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda CMV özofajitleri görülebilir. Klinik semptom ağrı ve yutma güçlüğüdür. Kemoterapi veya radyoterapi almış nötropenik hastalarda, enfeksiyon olmaksızın da, mukozit nedeniyle retrosternal bölgede ağrı duyulabilir. İnfeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenlerin klinik olarak ayrımı mümkün değildir. Kesin tanı endoskopik morfoloji, alınan doku örneklerinin incelenmesi, etkenin saptanmasıdır. Ancak bu koşullar her zaman sağlanamayabileceği için ve sıklıkla trombositopenik olmalarının yaratabileceği kanama riskleri nedeniyle genel olarak başlangıçta ampirik yaklaşım uygulanmaktadır. Bu amaçla önce olası bir *Candida* enfeksiyonuna karşı flukonazol verilir. *Candida* özofajitleri flukonazol tedavisine genellikle kısa sürede iyi yanıt verir. Yanıtı göre bu tedavi sürdürülür veya amfoterisin B eklenir. Anifungal tedaviye yanıt alınamayan durumlarda olası bir HSV enfeksiyonu düşünülerek asiklovir başlanır. Uygun koşullar sağlanabiliyorsa doğru yaklaşım kesin tanı için endoskopi ve biyopsi yaparak etkenin saptanması olmalıdır.

DİYARE

Nötropenik kanserli hastalarda enfeksiyöz ya da noninfeksiyöz kaynaklı diarelere çok sık rastlanır. Bu hastalarda diarenin sık görülmesinin başlıca nedeni gastrointestinal (GI) kanal epitel hücrelerinin hızlı proliferasyon olma özellikleri ve GI kanalın normalde de çok yoğun bakteri ile dolu olmasındandır. GI kanal bu özellikleriyle bakteremilerin de önemli kaynağını oluşturur.

Diareesi olan nötropenik hastada tek neden enfeksiyöz olmayabilir. Hatta sıklıkla görüldüğü şekilde multiple faktörler rol oynamış olabilir. Bu olasılık ayırıcı tanı ve tedavi planı yapılırken mutlaka akılda tutulmalıdır. Nötropenik hastada ortaya çıkan diare klasik anlamda bir nozokomiyal diare olabilir, kullanılan bir antibiyotiğin oluşturabileceği psödomembranöz kolit olabilir ya da bunlardan tamamen bağımsız olarak sadece kullanılan antineoplastik tedavi ajanının etkisiyle ortaya çıkmış olabilir.

Noninfeksiyöz Nedenler

1. Antineoplastik ilaçlara bağlı diareler: “5-Fluorourasil + lökovorin” kombinasyonu en sık diare yaratan ilaç programıdır. Diare yapabilen antineoplastik ilaçların listesi Tablo 1’de verilmiştir. Kemoterapi uygulanan hastalarda oluşan sistemik toksik etkilerin klinik olarak evrelemesi National Cancer Institute (NCI) kriterlerine göre yapılmaktadır. Bu kriterlere göre diare ile ilgili evreleme şu şekildedir:

Derece 0: Diare yok,

Derece I: 2-3 dışkı/gün,

Derece II: 4-6 dışkı/gün,

Derece III: 7-9 dışkı/gün veya dışkıyı tutamama (inkontinans),

Derece IV: >10 dışkı/gün veya kanlı dışkılama veya parenteral tedaviye gereksinim olması.

2. Tümör infiltrasyonları: Nötropenik hastadaki diarenin nedeni bazen doğrudan altta yatan hastalığın GIS’deki kitle etkisi olabilir. Bu durum lösemi ve lenfoma gibi hematolojik tümörlerde bazen de GIS’i tutan solid tümörlerde ortaya çıkar. En iyi örneklerden birisi malabsorbsiyon ve diareyle seyreden ince barsak lenfomalarıdır.

3. Radyoterapiye bağlı diareler: Özellikle ince barsaklara yönelik radyoterapi sonrası bulantı, kusma

Tablo 1. Diare yapabilen antineoplastik ilaçlar

Amsakrin
Aktinomisin D
Azasitidin
Sitarabin
Daktinomisin
Daunorubisin
Doksorubisin
Floksuridin
5-Fluorourasil
5-Fluorourasil + lökovorin
6-Merkaptopurin
Metotreksat
Plikamisin
İnterlökin-2

ve diare oluşabilmektedir. RT'ye bağlı akut toksisite olarak oluşan diareler prostat, mesane, jinekolojik kanserler için yapılan pelvik radyoterapiler sonrası da sık görülür. Klinik olarak diareyle beraber tenezmus ve rektal kanama oluşabilir.

4. Akut “graft versus host” hastalığı: Kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılan hastalarda karşılaşılan bir komplikasyondur. Cilt döküntüsü (özellikle el ayası ve ayak tabanı), karın ağrısı, belirgin diare ve sarılık (intrahepatik kolestaz) ile seyredir. KİT hastalarındaki diarelerde ayırıcı tanıda daima akıld tutulmalıdır.

5. Diğer nedenler: Antiasitler, laksatifler, enteral hiperalimentasyon ve laktüloz kullanımı da diare yapabilir.

İnfeksiyöz Diareler

1. E. coli ve Salmonella: Diare yapan mikroorganizmalar arasında önemli yer tutarlar. Ateş, bulantı, kusma, karın ağrısıyla seyreden diare oluşur. Nötropenik, immünsüpresif hastalarda klinik seyir çok ağır olabilir. Kanserli hastalarda *Salmonella* infeksiyonlarının seyri sırasında %30 oranında bakteremi gelişir.

2. Clostridium difficile: Psödomembranöz kolit olarak adlandırılan özel bir klinik tablo yaratır. Aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

3. Aeromonas hydrophilia: Özellikle hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda sık karşılaşı-

lan bir gastrointestinal patojendir. Nötropenik olmayan kişilerde genelde hafif bir diare yaparken, nötropenik hastalarda çok ağır seyreden kanlı diarelere yol açabilir.

4. Candida: İnsanlarda normalde saprofitik olarak bulunan *Candida* türleri bazen patojen hale gelebilmektedir. Bu hastalarda sulu ve kansız bir diare, kramp şeklinde karın ağrılarıyla seyreden bir tablo oluşur. Hematolojik malignitesi olan hastalarda *Candida* diareleri özellikle tanıdaki gecikmeler nedeniyle önemlidir. *C. albicans* önde gelen etkidir. Nötropeni ve uygulanan antimikrobik tedaviler *Candida* diarelerine predispozisyon yaratır (4). Tanıdaki gecikme doku invazyonuna ve dissemine kandidiazise yol açar. İnce barsak duvarında ülserasyon oluşur, tabanı nekrotiktir ve bu bölgeler *Candida*'nın dolaşıma geçmesi için uygun ortamdır. Nekrotik bölgeler perforasyona, kanama ve ölümlere yol açabilir. Bu durumlarda gerçek tanı postmortem konulabilmektedir. *Candida* dışındaki mantarlara bağlı enteritler çok nadiren bildirilmektedir.

5. CMV: AIDS hastalarında görece sık rastlanan bir enterit etkeni olmasına karşın nötropenik hastalarda sık görülmez. Kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapan hastalarda ise enterit nedeni olarak daha sık görülür.

6. Parazitler: Nötropenik hasta diarelerinde sık görülen etken değildirler. İntestinal nematodlardan *Strongyloides stercoralis*'in yol açtığı bir hastalık tablosu hiperinfeksiyon sendromu olarak bilinir.

HİPERİNFEKSİYON SENDROMU

Strongyloides stercoralis'in yol açtığı bir hastalıktır. Larvaların mukozaya invazyonuyla ortaya çıkar. Mukozda ülserasyonlar oluşur. Bu ülserasyonlar polimikrobik sepsislere neden olabilir. Klinik olarak ateş, bulantı, kusma, diare ve karın ağrısı yapar. Bu semptomlarla, diareyle seyreden diğer intraabdominal infeksiyonlardan klinik bulgulara göre ayırımı olanaksızdır. Subtropikal iklimlerde ve endemik bölgelerde tanıda akla gelmelidir.

Tanı: Dışkıda veya duodenum sıvılarında larvaların görülmesiyle konur.

Tedavi: Tiabendazol 25 mg/kg, günde iki kere.

PSÖDOMEMBRANÖZ KOLİT (ANTİBİYOTİK KULLANIMIYLA OLUŞAN KOLİT) (Antibiotic associated colitis)

Antibiyotik kullanımı sonrası oluşan; ağır diare, karın ağrısı ve ateşle seyreden, *Clostridium difficile* etkeninin yol açtığı bir hastalıktır (1). Patolojisi kolon

mukozası üzerine tutunmuş eksudatif plaklar ve psödomembran yapmasıyla karakterizedir. Bu hastalık için 3 farklı terim sinonim olarak kullanılmaktadır. Bunlar “psödomembranöz kolit (PMK)”, “Antibiotic associated colitis” ve “*C. difficile* associated diarrhea”dır.

Hastalık zorunlu anaerob bir mikroorganizma olan *Clostridium difficile*'nin majör toksinleri (A ve B olarak adlandırılır) ile oluşur. *C. difficile* kolon lümenine iki eksotoksinini bırakır. Toksin A bir enterotoksinidir. Toksin B sitotoksin olarak adlandırılır. Her iki toksinin de hastalık oluşmasında önemli rolü vardır.

Patogeneizde kolon flora değişiklikleri önemli rol oynar. Kolon lümeninde *C. difficile*'nin çoğalarak toksin üretmesinde antibiyotiklerin rolü çok kesin olmamakla beraber olasılıkla kolon florasının “kolonizasyon rezistansı”nın kırılması sözkonusudur. Kolon florasında oluşan değişiklik sonrası *C. difficile* toksinleri epitel hücresi üzerindeki reseptörlere bağlanır. Ardından sitoplazmik proteinleri inaktive eder, aktin mikrofilamanlarında disgregasyona yol açarak hücre hasarı ortaya çıkarır. Toksin A intestinal sekresyon ve inflamasyona da neden olur. PMK oluşumunda bakterinin doğrudan epitele invazyonu hemen hiç rol almaz. Toksin üretmeyen *C. difficile* tipleri kolit ve diare yapmaz.

Etyolojisinde hemen hemen tüm antibiyotikler suçlanmaktadır. Uzun yıllardır psödomembranöz kolit yapan antibiyotikler arasında adı sık geçen klindamisin olmakla beraber, belki de daha sık kullanılmaları nedeniyle, günümüzde en sık sefalosporinler ve penisilinler etken olmaktadır. Ampisilin, eritromisin, aminoglikozidler, tetrasiklinler ve trimetoprim-sulfametoksazol de daha az sıklıkta olmakla beraber suçlanan ilaçlar arasındadır. Antibiyotik kullanmayan kanserli bazı hastalarda kemoterapiden sonra da *C. difficile* kolitleri gelişebilir. Yine antibiyotik kullanımına bağlı olmadan bazı hastalarda ameliyatlar sonrasında da rastlanabilmektedir.

Klinik Özellikler

Genellikle antibiyotik kullanımından bir hafta sonra diare başlar. Hemen bir gün sonra rastlananlar olduğu gibi bazen de antibiyotik bırakıldıktan 6 hafta sonra ortaya çıkan diareler olabilir. Bol miktarda ve sulu diare vardır. Dışkıda gözle görünen kan ve mukus yoktur. Hastaların çoğunda kramp şeklinde karın ağrısı, karında duyarlılık ve ateş vardır. Ateş çok yüksek değildir ama bazen 40 dereceyi bulan ateşler olabilir. Ancak klinik tablo hastadan hastaya çok

farklılık gösterir. Ağır vakalarda dehidratasyon, ciddi elektrolit bozuklukları, toksik megakolon, kolon perforasyonu gibi komplikasyonlar olabilir. Ayırıcı tanıda diare yapabilen diğer enterik patojenler, diare yapabilen antineoplastik ilaçlar başta olmak üzere tüm infeksiyöz ve noninfeksiyöz faktörler düşünülmelidir.

Patoloji

Psödomembranöz olarak adlandırılmasının nedeni fibrino-pürülan nekrotik debris materyalinin kolon mukozasına tutunarak plak benzeri bir görünüm oluşturması nedeniyledir. Cerrahi materyallerin incelenmesinde eritemli kolon mukozası üzerine tutunmuş inflamatuvar debris ile sarı fibrin plaklar görülür. Mikroskopik incelemede de yalancı membran görüntüsü veren fibrin, mukus ve inflamatuvar debris vardır. Sub-endotelyal ödeme eşlik eden mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Ancak her olgu psödomembran oluşturacak şiddette olmayabilir. Kolon görünümüne göre hastalar 4 kategoriye ayrılır:

1. Kolon mukozası normal görünenler,
2. Hafif eritem ve ödemle birlikte olanlar,
3. Mukoza granüler ve hafif hemorajik olanlar,
4. Psödomembran oluşturanlar.

Tanı

Tanıya yardımcı olabilecek çok çeşitli yöntemler vardır (2). Dışkı kültüründe *C. difficile* saptanması çok önemli değildir. Çünkü toksijenik olan ve olmayan suşlar arasında ayırım yapamaz. Kesin tanı dışkıda *C. difficile* sitotoksininin gösterilmesiyle konur. Bu amaçla yapılacak testlerden sitotoksin testi zor ve zaman alıcıdır. Toksin A ve B için yapılacak enzim immünoassay (EIA) testi ise 2-4 saat içinde sonuç verebilmektedir, kolaydır ve ucuzdur. EIA testi çok spesifik olmakla beraber sensitivitesi sitotoksin testine göre düşüktür. Endoskopik incelemeler tanıda çok değerlidir. Ancak hem pahalı olması hem de hastalar için ciddi rahatsızlık yaratması nedeniyle kullanımı çok özel durumlarda sınırlıdır.

Tedavi

Hafif klinik gösteren hastalarda antibiyotik kesilmesiyle diare gerileyebilir. Hafif diarelerde hemen spesifik tedaviye girişmek gerekmez. Barsak hareketlerini azaltıcı ilaçlar kesinlikle verilmemelidir. Bu ilaçlar yaratacakları atoni ile barsak lümeninde toksin birikimi yaparak tabloyu ağırlaştırabilirler. Hafif seyreden olgularda anyon deşitiriciler de etkilidir.

Tablo 2. Psödomembranöz kolit tedavisi

Hafif olgular	Antibiyotiği kes Kolestiramin 1-4 gram, günde 2 kere, 5-10 gün
Ağır olgular	İlk seçenek Metronidazol 4 x 250 mg/gün veya 3 x 500 mg/gün
	İkinci seçenek Vankomisin 4 x 125 mg/gün veya 4 x 500 mg/gün
	Üçüncü seçenek Rifampisin + vankomisin

Bu amaçla kolestoramin 1-4 gram, günde 2 kere, 5-10 gün verilebilir.

Daha ciddi seyreden olgularda spesifik tedavi başlanmalıdır. PMK vankomisin ve metronidazole iyi yanıt verir. İki ilaç arasında etkinlik yönünden belirgin fark yoktur. Ancak yaklaşık %25 olguda relaps olabilmektedir.

Vankomisin oral yoldan iyi emilmeyen bir ilaç olduğu için amaca uygundur ve dışkıda yüksek konsantrasyona ulaşır. Mikroorganizma barsak duvarına invaze olmadığı için sistemik bir vankomisin etkisi hedeflenemez, dolayısıyla ilaç oral yoldan verilir. Sık kullanılan doz; günde 4 kere 125 mg, 7-10 gün. Ağır olgularda bu doz yine oral olarak 4 x 500 mg/gün verilir. Metronidazol günde 4 x 250 mg veya 3 x 500 mg olarak verilebilir.

Her iki ilacın eşit derecede etkili olması, metronidazolün daha ucuz oluşu ve oral vankomisin kullanan hastalarda vankomisin dirençli enterokoklar oluşma riskleri nedeniyle ilk tedavi seçeneği olarak metronidazol önerilmektedir. Diare kontrol altına alınmazsa vankomisine geçilir. Bazı olgularda her iki ilaca da yanıt alınmayabilir. Bu durumda rifampisin + vankomisin verilmelidir. Tek başına rifampisin kullanımı direnç olacağı için önerilmez.

Tedavi kesildikten 3-10 gün sonra relaps olabilir. Bu hastalara ilk tedavinin tekrarlanması başarılı olur. Bazen sık sık relaps görülebilmekte olup bu nedenle tedavinin 1-2 ay sürmesini önerenler de vardır.

Teikoplanin de PMK tedavisinde alternatif bir ilaç olarak önerilmektedir.

NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

Eski adıyla *Typhlitis* olarak da bilinir. En sık lösemi-li granülositopenik hastalarda kemoterapi sonrasında görülür, ancak yoğun kemoterapi uygulanan tüm hastalar risk grubu içine girerler. Bunlar arasında lenfoma ve bazen de solid tümörlü hastalar yer alabilir. Aplastik anemili hastalarda da rastlanabilir.

Hastalık terminal ileum, çekum ve sağ kolonu tutar. Bu bölgelerin sık tutulma nedeni kanlanmalarının az olması olarak düşünülmektedir. Hastalığın patogenezinde kemoterapiye bağlı mukoza hasarı gelişimi ve bu bölgeye bakteri invazyonuyla başlayan olaylar sorumlu tutulmaktadır. Patolojik olarak barsak duvarında inflamasyon ve ödemle karakterizedir. Mukoza hasarına, sekonder infeksiyon katılır. Enterik bakteriler hasarlı dokuya kolayca invaze olur, bakteremiye yol açar. En sık izole edilen mikroorganizma *Pseudomonas aeruginosa*'dır.

Klinik

Semptomlar karında sağ alt kadranda ağrı ile başlar. Ateş ve sulu bir diare gelişir. Diare kanlı olabilir. Karında distansiyon vardır. Hastalığın seyri hafif bir çekum inflamasyonundan gangrene kadar değişen geniş bir spektrum gösterir. Perforasyon yaparak bakteriyel peritonit ve ölüme yol açabilir.

Laboratuvar

Radyolojik incelemelerde paralitik ileus belirtileri görülür. Bilgisayarlı tomografide barsak duvarında ödem ve kalınlaşma saptanır.

Tedavi

Nekrotizan enterokolit gelişen hastalarda tedavi her hasta için ayrı ayrı olacak şekilde hastanın koşullarına göre kararlaştırılır.

Medikal Tedavi

Hastalar yoğun bakım koşullarında izlenmelidir. Oral beslenme kesilir. Barsak dekompresyonu yapılır. Sıvı-elektrolit tedavisi ve antibiyotik başlanır.

Cerrahi Tedavi

Nötropenik hastalarda akut batın nedeniyle cerrahi girişim uygulanan tüm olgular arasında yaklaşık %50'si nekrotizan kolit tanısıyla ameliyata alınmaktadır. Ancak cerrahi girişim uygulanan hastalarda mortalite çok yüksektir. Durumu hızla bozulan has-

talara, kontrol edilemeyen GIS kanaması gelişenlere, tam barsak obstrüksiyonu oluşanlara veya perforasyon saptananlara cerrahi girişim uygulanmalı, diğer hastalar mümkün olduğu oranda medikal tedavi ile kontrol altında tutulmaya çalışılmalıdır (5).

Prognoz

%50 oranında mortalitesi vardır. Düzelen hastalarda daha sonraki kemoterapilerde tekrarlama riski yüksektir (3).

CLOSTRİDİAL PERİTONİT

Seyrek görülmekle beraber çok ağır ve fatal bir seyir gösterebilmesi nedeniyle tanısı önemli bir komplikasyondur. Ateş, taşikardi, karın ağrısı yapar. Karın duvarında ekimozlar oluşur, krepitasyon tespit edilir. Hemolizle seyredebilmesi bir başka özelliğidir. Sıklıkla etken olan tipler *Clostridium perfringens* ve *Clostridium septicum*'dur.

PERİANAL İNFEKSİYONLAR

Perianal bölge, özellikle akut lösemili hastaların nötropeni periyodlarında bakteriyel infeksiyonların sık görüldüğü bir yerdir. Kontrol altına alınamayan infeksiyonlar kolaylıkla ilerleyerek nekrozlara yol açabilir.

Pseudomonas aeruginosa, *Klebsiella pneumonia*, *E. coli* nötropenik kanserli hastalarda perirektal infeksiyonların en sık etkenleridir. Kolon anaerobları da etken olabilir.

Klinik olarak rektal bölgede tanımlanan ağrı ilk semptomdur. Kontrol altına alınamayan bir perirektal sellülit kolaylıkla apseleşebilir.

Klinik olarak kuşku duyulan durumlarda gecikmeden tedaviye başlanmalıdır. *Pseudomonas*'ları içerecek geniş spektrumlu bir antibiyotikle kombine olarak anaerob etkili bir ilaç protokolü başlanır. Günde 3-4 kere sıcak oturma banyosu ve dışkı yumuşatıcı medikasyonlar antibiyotikler yanında ihmal edilmemelidir.

Tedavide cerrahi yaklaşımın rolü tartışmalıdır. Hastaların genel durumlarının bozuk olması ve sıklıkla birlikte bulunan trombositopeni cerrahi girişimi zorlaştıran faktörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al. Antibiotics-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing *Clostridia*. N Eng J Med 1978;298:531.
2. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. Am J Gastroenterol 1997;92:739.
3. Keidan RD, Fanning J, Gatenby RA, Weese JL. Recurrent typhlitis: A disease resulting from aggressive chemotherapy. Dis Colon Rectum 1989;32:206-9.
4. Krick JA, Remington JS. Opportunistic invasive fungal infections in patients with leukemia and lymphoma. Clin Haematol 1976;5:249-310.
5. Moir CR, Scudamore CH, Benny WB. Typhlitis: Selective surgical management. Am J Surg 1986;151:56.