

Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda Pnömoni (26 Olgu)

Özkan Kızgın¹, Emin Kaya², Gamze Türker¹, İrfan Kuku², Süleyman Savaş Hacıevliyagil¹, Hakan Günen¹, İsmet Aydoğdu²

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Malatya

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Hematoloji Bilim Dalı, Malatya

ÖZET

İmmünsüprese hastalarda pnömoni sık görülür ve mortalitesi yüksektir. Bu çalışma, hematolojik malignitesi (HM) olan hastalarda gelişen pnömoni insidansını, tanısını ve ampirik tedavi sonuçlarını değerlendirmek üzere planlanmıştır.

Hematoloji kliniğinde 1997-2000 yılları arasında izlenen 342 hastanın (83 NHL, 66 HL, 54 AML, 23 KML, 23 ALL, 51 KLL, 42 MM) dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bunlardan pnömoni gelişen 26'sı (%7,6) çalışmaya alındı.

Olguların yaş ortalaması 41.23±19.35 yıl olup, hastalık süreleri ortalama 19.40±24.30 aydı. En sık pnömoni ALL'li hastalarda saptandı (%39,1). Hastaların 11'i (%42) toplum kökenli pnömoni (TKP) ve 15'i (%58) hastane kökenli pnömoni (HKP) olarak değerlendirildi.

Nötropenili 9 hastanın (%34,6) nötrofil sayısı ortalama 262.50±15.59/mm³ olarak bulundu. HKP'li olguların 8'inde nötropeni varken, TKP'li olguların yalnızca 1'i nötropenikti. En sık radyolojik görünüm 26 olgunun 16'sında (%61,5) görülen lobar tutulumdu. Hastaların balgam ve kan kültürlerinden, 4 hastada koagülaz (-) stafilokok, 2 hastada A grubu β hemolitik streptokok, 1 hastada *Klebsiella pneumoniae* izole edildi. TKP'lerde en sık ampisilin-sulbaktam, HKP'lerde karbapenem grubu bir antibiyotik ve aminoglikozid kombinasyonu, nötropenin eşlik ettiği HKP'lerde ise karbapenem grubu antibiyotik, aminoglikozid, glikopeptid grubu antibiyotik ile bir antifungal ajan kombinasyonu uygulandı. Antibiyotik kullanım süresi ortalama 18.88±18.48 gün olarak bulundu. Febril nötropenili 3, toplam 5 hasta (%19,2) yaşamını yitirdi. Bu hastaların hepsi HKP'li olguları.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, başta ALL olmak üzere HM olan hastalarda pnömoni sık görülür ve mortalitesi yüksektir. Bu nedenle ampirik tedavinin erken ve geniş spektrumlu başlanması uygun olur kanısındayız.

Anahtar sözcükler: hematolojik malignite, pnömoni, tedavi

Toraks Dergisi, 2002;3(2):168-172

ABSTRACT

Pneumonia in Patients With Hematological Malignancies (26 Cases)

Pneumonia is frequently encountered in immunosuppressed patients and its mortality is very high. This study was planned to evaluate the incidence, the diagnosis and the outcomes of empirical antimicrobial therapy for pneumonia developing in patients with hematological malignancies (HM).

The charts of the 342 patients (83 NHL, 66 HL, 54 AML, 23 CML, 23 ALL, 51 CLL, 42 MM) who were on follow-up in the hematology clinic between 1997 and 2000 were reviewed retrospectively. 26 (7.6%) of these patients who also had pneumonia were included in the study.

The mean of the patients' ages was 41.23±19.35 years (16 men, 10 women) and the mean duration of illness was 19.40±24.30 months.

Pneumonia was most frequently detected in patients with ALL (39.1%). In 11 (42%) of the cases, it was diagnosed as community-acquired pneumonia (CAP) and in 15 (58%) of them as hospital-acquired pneumonia (HAP), respectively. The mean neutrophil count was 262.50±15.59/mm³ in 9 (34.6%) neutropenic patients. 8 of the patients with HAP had neutropenia, though only one with CAP was neutropenic. The most commonly encountered radiological sign was lobar infiltration, observed in 16 patients out of 26 (61.5%). Blood and sputum cultures revealed coagulase (-) staphylococcus in 4 cases, group A β hemolytic streptococcus in 2 cases and *Klebsiella pneumoniae* in one case. The most commonly used antimicrobials were sulbactam-ampicillin in CAP patients, carbapenem plus an aminoglycoside in nonneutropenic HAP patients or carbapenem plus an aminoglycoside plus a glycopeptid plus an antifungal in neutropenic HAP patients. The mean duration of antimicrobial agent use was 18.88±18.48 days. In total, 5 patients (19.2%), 3 of whom had febrile neutropenia died due to pneumonia.

With respect to the results of our study, pneumonia is a frequently encountered infection in patients with HM, primarily with ALL, and has a high mortality. We think that a broad spectrum ampirical treatment should be started early.

Key words: hematological malignancy, pneumonia, treatment

Tablo I. Hematolojik maligniteli olgularda pnömoni sıklığı

Tanı	Sayı (n)	Pnömonili olgu sayısı (n)	Yüzde (%)
Non-Hodgkin Lenfoma	83	4	6.02
Hodgkin Lenfoma	66	4	6.06
Akut Miyeloblastik Lösemi	54	7	12.96
Kronik Miyelositer Lösemi	23	-	-
Akut Lenfoblastik Lösemi	23	9	39.13
Kronik Lenfositer Lösemi	51	1	1.96
Multipl Miyelom	42	-	-

GİRİŞ

İmmünsüprese hastaların sayısı kortikosteroid ve kemoterapötik ajanların yaygın kullanımı, hematolojik malignitelere (HM) ve solid organ tümörlerinde yaşam süresinin uzaması, organ transplantasyonlarının yaygınlaşması nedenleriyle son yıllarda artmıştır [1].

Pnömoni, hem malignitenin kendisinin, hem de tedavisinde kullanılan kemoterapötik rejimlerin bağışıklık sistemini olumsuz etkilemesi nedeniyle HM'lerde gelişen enfeksiyonların önemli bir kısmını oluşturur. Bununla birlikte, akciğer grafilerindeki infiltrasyonların, enfeksiyon dışında hemoraji, ödem, infarktüs, ilaç ve radyasyona bağlı olma olasılığı, tanıda zorluğa neden olur [2].

İmmünsüprese hastalarda toplum kökenli pnömoni (TKP) ya da hastane kökenli pnömoni (HKP) gelişebilir ve özellikle HKP'lerde mortalite yüksektir. Bu hastalarda klinik ve laboratuvar bulguların tanı koydurucu olmaması, etiyolojik ajanın tespitinin güç ve zaman alıcı olması, ampirik tedaviyi zorunlu kılmaktadır [1,3].

Bu çalışma, HM'si olan hastalarda pnömoni tanısını, gelişme sıklığını, pnömoni tedavisinde kullanılan ampirik antibiyotik rejimlerini ve sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde, 1997-2000 yıllarında takip edilen 342 hastanın (83 NHL, 66 HL, 54 AML, 23 KML, 23 ALL, 51 KLL,

Tablo II. Hastaların kullandıkları antibiyotikler

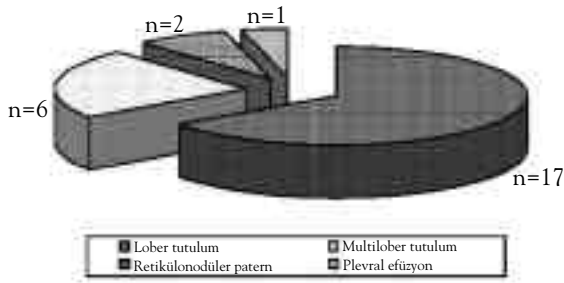
Pnömoninin türü	Kullanılan antibiyotik	Olgu sayısı
Toplum kökenli pnömoni	Ampisilin + Sulbaktam	7
	Siprofloksasin	1
	Karbapenem	1
	Üçüncü kuşak antipsödomonal Sefalosporin + Aminoglikozid	1
Hastane kökenli pnömoni	Karbapenem + Aminoglikozid	2
	Üçüncü kuşak antipsödomonal Sefalosporin + Aminoglikozid	1
	Karbapenem + Aminoglikozid + Antifungal antibiyotik*	2
	Üçüncü kuşak antipsödomonal Sefalosporin + Aminoglikozid + Makrolid	1
	Karbapenem + Aminoglikozid + Glikopeptid antibiyotik	1
	Antifungal antibiyotik*	1
Febril nötropeni + Hastane kökenli pnömoni	Glikopeptid antibiyotik + Aminoglikozid	1
	Karbapenem + Aminoglikozid	1
	Karbapenem + Aminoglikozid	1
	Karbapenem + Aminoglikozid + Glikopeptid antibiyotik + Antifungal antibiyotik*	4
	Karbapenem + Aminoglikozid + Antifungal antibiyotik*	1
	Üçüncü kuşak antipsödomonal Sefalosporin + Aminoglikozid + Glikopeptid antibiyotik	1
Febril nötropeni + Toplum kökenli pnömoni	Üçüncü kuşak antipsödomonal Sefalosporin + Aminoglikozid + Glikopeptid antibiyotik	1

* Antifungal antibiyotikler tedaviye sonradan ilave edilmiştir.

42 MM) dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalardan pnömoni gelişmiş olan 26'sı (%7.6) çalışmaya alındı.

Pnömoni tanısı akciğer filminde pnömonik konsolidasyon ile birlikte öksürük, balgam çıkarma ve ateş gibi majör ölçütlerden en az birinin veya dispne, plöretik göğüs ağrısı, muayenede konsolidasyon bulguları ve beyaz küre sayısının 12.000/mm³'den yüksek olması gibi minör ölçütlerden en az iki tanesinin varlığında konuldu [4].

Pnömoni etkeni olabilecek herhangi bir mikroorganizma için enkübasyon döneminde olmadığı bilinen hastalarda, hastaneye yatıştan 48 saat sonra veya hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde gelişen pnömoniler HKP olarak kabul edildi. TKP ise, kişinin günlük yaşamı sırasında ortaya çıkan pnömoni



Şekil 1. Hastaların akciğer grafisi bulguları

olarak tanımlandı. Febril nötropeni, bir kez 38.3°C 'den yüksek veya bir saat süre ile 38°C ya da üzerinde olan ateşle birlikte nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ altında olması şeklinde tanımlandı [1,5].

Hastaların anamnezleri, fizik muayene bulguları, akciğer grafisi bulguları, lökosit sayımları, ateş durumları, balgam ve kan kültürlerinde üreme ile antibiyotik kullanımı özellikleri dosyalarından kaydedildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 41.23 ± 19.35 yıl olup 16'sı erkek, 10'u kadındı. Hastalara HM tanısı ortalama 19.40 ± 24.30 ay önce konmuştu ve pnömoni 3 hastada, hastaneye ilk başvurduğu sırada mevcuttu. Hastaların 11'i (%42) TKP ve 15'i (%58) HKP olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama lökosit sayısı $3984 \pm 4884/\text{mm}^3$ ($200-23600$), ortalama ateş düzeyi $38.6 \pm 1.09^{\circ}\text{C}$ bulundu. Dört hastada subfebril ateş vardı. 342 hastada toplam 166 febril nötropeni atağı gelişmişti ve 26 pnömoni olgusunun 9'u (%34,6) pnömoni tanısı aldığı anda nötropenikti. Bunlardan 8'i HKP, 1'i TKP olgusuydu. Nötropenik olguların nötrofil sayıları ortalama $262.50 \pm 15.59/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Nötropenik olmayan 18 olgunun yalnızca 1'inde lökosit sayısı normal değerin üzerindeydi. ALL'li 23 hastanın 9'unda (%39,1) pnömoni vardı. Hematolojik malignitelereki pnömoni sıklığı Tablo I'de, hastaların radyolojik görünümüne göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir.

Hastalardan alınan kültürlerden 7'sinde (5 kan kültürü, 2 balgam kültürü) üreme oldu. Bunların 4'ünde koagülaz (-) stafilokok, 2'sinde A grubu hemolitik streptokok, 1'inde *Klebsiella pneumoniae* üredi.

TKP ve HKP'ler ile febril nötropenin eşlik ettiği

pnömonilerin tedavileri Tablo II'de görülmektedir. Hastalar ortalama 18.88 ± 18.48 gün antibiyotik tedavisi almıştır. Febril nötropenili 3, nötropenisi olmayan 2, toplam 5 hasta (%19.2) yaşamını yitirmiştir.

TARTIŞMA

Pnömoni HM'li hastalarda önemli bir morbidite ve morta-lite nedenidir. Özellikle, birincil hastalığın nötropenik dönemlerinde pnömoni sıklığı artarken, bu dönemde klinik belirtilerin ve radyolojik bulguların tipik olmaması tanı ve tedaviyi geciktirmektedir [1-3,6,7]. Febril nötropenik hastaların %48-60'ında, saptanmış ya da gizli enfeksiyon söz konusudur [8]. Febril nötropenili hastalarda yapılan çalışmalar, ateşin kaynağının %20 sıklıkla akciğer enfeksiyonları olduğunu ortaya koymaktadır [1]. Bu çalışmada toplam 342 hastanın 26'sında (%7.6) pnömoni saptandı. Hastalarda 166 kez febril nötropeni atağı gelişmişti ve bunların yalnızca 9'unda (%5.4) pnömoni ateşin kaynağı olarak bulundu. Bu düşük oranlar tanı konulmasındaki zorluktan, hematoloji kliniğinde yatan hastaların iyi izolasyonundan ve çalışmanın geriye dönük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

İmmünsüprese hastalarda konsolidasyona ait tipik muayene bulguları ve radyolojik bulgular olmayabilir. Ayrıca hastalarda balgam çıkarma öyküsü, ateş ve lökositoz bulunmayabilir. Bu çalışmada sadece 4 hastada ateş subfebrildi ve nötropenik olmayan olguların (n=18) yalnızca birinde lökosit sayısı normal değerlerin üzerindeydi.

İmmünsüprese hastalarda ampirik tedavi başlanmadan önce mümkün olan mikrobiyolojik çalışmalar yapılmalıdır. Tüm hastalardan bakteri ve mantarlar için en az iki adet kan kültürü örneği alınması önerilmektedir [8]. Bronkoskopik olarak korunmuş fırça yöntemi ve bronkoalveolar lavaj (BAL) ile korunmuş BAL veya transbronşiyal biyopsi, transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulamalarından alınan örneklerin kantitatif kültürlerini yapmak oldukça değerlidir. Bazen bu hastalarda örneklerin açık akciğer biyopsisi ile alınması gerekebilir [1,9-11]. Bu çalışmada, hastaların kan kültürleri ve balgam çıkarabilenlerin balgam direkt mikroskopik incelemesi ve kültür antibiyogramı yapılmıştır. Febril nötropenili hastaların yaklaşık %16-20'sinde bakteriyemi vardır. Nitekim bizim çalışmamızda da kan kültüründe üreme olan 5 hastanın 3'ü nötropenikti. Etken mikroorganizmanın izole edilebilmesi ilerleyen günlerde tedavi rejiminin yeniden düzenlenmesi için imkan sağlayacağı gibi ampirik tedavi-

lere dayanak oluşturacak mikrobiyolojik veri tabanlarının da oluşturulmasına katkıda bulunacaktır. Çalışmamız, pnömoninin tanısına yönelik invazif mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin hastanemizde yeterince kullanılmadığını göstermiştir

İmmünesüpresyonda infeksiyonlara yatkınlık nötropeniyle daha da artar. Febril nötropenili kanser hastaları, infeksiyonla ilişkili morbidite ve mortalite yönünden değişen risk profilleri ile heterojen bir grup oluştururlar ve bu nedenle aynı şekilde tedavi edilemezler. Bununla birlikte, ampirik antibiyotik rejimleri, esas olarak Gram negatif enfeksiyonların, özellikle de *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının kontrolüne yönelik olmalıdır. Bunun nedeni, Gram negatif bakteriyemilerden kaynaklanan erken mortalitede oranın %15-30 olmasıdır [9]. Bu çalışma, ALL'li hastaların diğer HM'lere göre daha sık pnömoni olduklarını ve bu hastalarda pnömoninin daha yüksek mortaliteyle seyrettiğini göstermiştir. Bunun sebebi ALL'li hastalarda daha sık nötropeni gelişmesi ve steroid kullanımı olabilir. Nötropeni ve akciğer enfeksiyonu %45'lere varan mortaliteyle seyrederek. Bizim çalışmamızda febril nötropenili 9 hastanın 3'ü (% 33,3) yaşamını yitirdi. Yaşamını yitiren 5 olgunun hepsi HKP'liydi. HM'lerle ilgili olarak; HKP'li, ALL'li ve nötropenik hastaların mortalite açısından daha dikkatli izlenmesi gerekir. Yedi günden daha kısa süreli nötropenilerde ve eşzamanlı morbidite veya kontrol edilemeyen malignite bulunmayan hastalarda mortalite daha düşüktür. Bu hastalar, genellikle solid tümörlü veya lenfomalı hastalardır [9].

Antibiyotik tedavisi uygulanırken, infeksiyondan başka nedenler dışlandıktan sonra, radyolojik bulguların özellikleri, hastanın nötropenide olup olmadığı, servis veya yoğun bakım florasının özellikleri ve antibiyotik duyarlılığı dikkate alınmalıdır [6,7,12,13]. İmmünesüprese hastalarda gelişen pnömonilerin tedavisinde, pnömoni toplum kökenli ise beta-laktam, beta laktamaz inhibitörü ya da 2. kuşak sefalosporin (makrolid ilave edilebilir); hastane kökenli ise, 3. kuşak antipsödomonal sefalosporin ya da 4. kuşak sefalosporinle aminoglikozid ya da kinolon kombinasyonu önerilmektedir [1]. Kuku ve arkadaşları, febril nötropeninin ampirik tedavisinde seftazidim ve meropenemin etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmada, iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir [14]. Akan ve arkadaşları, -laktamaz direncinin sık görüldüğü hastanelerde, febril nötropenik hastalarda sulbaktam-sefaperazon kombinasyonunun uygun

bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir [15]. Bununla birlikte, hastanemizin kendisine ait mikrobiyolojik veri tabanları yoktur. Bu çalışmada, ampirik başlanan antibiyotiklerin tedavideki başarısını ölçmeye yetecek subgruplar oluşturulamamıştır.

Nötropenik hastalarda antibiyotik tedavisi sonlandırılmadan önce nötrofil sayısının 500/mm³'den yüksek olması istenir. Etken mikroorganizma saptanamadığında, ampirik antibiyotik tedavisine, ilk 2 günü parenteral olmak üzere en az 7 gün devam edilmelidir. Geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedaviye rağmen ateşi devam eden hastalarda, özellikle nötrofil sayısı 500/mm³'ün üzerinde ise tedaviye antifungal ajan ilave edilmelidir [8,16,17,18]. Bu çalışmada da ateşi düşmeyen 8 olgunun tedavisine bir antifungal ajan ilave edilmiştir. Bu nedenle ortalama antibiyotik tedavi süresi uzamıştır

İmmünesüprese hastalarda pnömoni mortalitesi %45'lere dek çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda mortalitenin daha düşük bulunmasının (%19,2) nedeni pnömoni tanısının atlanması, hastaların ancak %30.8'ine nötropeninin eşlik etmesi, %42'sinin TKP olması ve ampirik tedaviye erken başlanması olabilir.

Sonuç olarak, HM'li hastalarda pnömoni sık gelişir, tipik bulgularla seyretmediği için pnömoninin tanısı zordur, etken mikroorganizmanın izolasyonu güç olduğundan ampirik antibiyotik tedavisi kaçınılmazdır. Ayrıca, HM'si olup ALL tanısı alanlarda, nötropenik hastalarda ve HKP'lerde mortalitenin yüksek olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Uçan ES, Sayiner A, Akan H ve ark. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni tanı ve tedavi rehberi. Toraks Bülteni 1998; 3: 26-45.
2. Rosenow EC III, Wilson ER, Cockeril FR III. Pulmonary disease in the immunocompromised host. Mayo Clin Proc; 1985;60: 473-87.
3. Fishman AP, Rubin RH. Pneumonia in the organ transplant patient. In: Fishman AP; ed. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. New York, McGraw-Hill Company; 1998: 2153-64.
4. Weingarten SR, Riedinger MS, Hobson P et al. Evaluation of a pneumonia practice guideline in an interventional trial. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 1908-14.
5. Biberoglu K, Kılıç O, Çakır N ve ark. Hastane kökenli pnömoniler tanı ve tedavi rehberi. Toraks Bülteni 1998; 3: 15-25.
6. Yüce A, Çakır N. Bağışıklık Yetmezliği Pnömonileri. Numanoğlu N, Willke Topçu A, eds. Güncel Bilgiler Işığında Pnömoniler'de Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2000: 229-58.
7. Akova M. Nötropenik Ateş ve Akciğer. Uçan ES; ed. Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı. İzmir: Saray Tıp Kitapevi; 1996:147-59.

8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis.* 1997; 25:551-73.
9. Menichetti F. Nötropenik kanser hastalarında ampirik antibiyotik tedavisi. *Günümüz Enfeksiyon Hastalıkları.* 2001; 1 : 6-9.
10. Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis R et al. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax.* 2001;56:115.
11. Rubin RH, Greene R. Clinical approach to the compromised host with fever and pulmonary infiltrates. In Rubin RH, Young LS; eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*, 3rd ed. New York: Plenum; 1994: 121-61.
12. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *New Eng J Med.* 1993;328:1323-32.
13. Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, et al. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med.* 1992;117:415-31.
14. Kuku İ, Kaya E, Turan N ve ark. Febril nötropenilerin ampirik tedavisinde seftazidim ve meropenem'in etkinliklerinin karşılaştırılması (abstract). XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi.2-4 Kasım 2000 İzmir, P-279, 303.
15. Akan H. Febril nötropenik hastalarda sefoperazon-sulbaktam kullanımı: Türkiye deneyimi. 4. febril nötropeni sempozyumu program ve özet kitabı. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara: 2001: 55-6.
16. Aoun M, Klustersky J. Respiratory infections during chemotherapy-induced aplasia. *Rev Mal Respir.* 2001;18:125-35.
17. Escamilla R, Hermant C. Pneumoniae in immunocompromised patient. *Eur Respir. J.* 1997;3:189-208.
18. Özkocaman V, Özkalemkaş F, Ali R ve ark. Hematolojik maligniteli yüksek riskli febril nötropenili dört olguda invaziv pulmoner aspergilloz. (abstract). XXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi.2-4 Kasım 2000 İzmir, P-289, 313.