

KANSERLİ ÇOCUKLARDA İNFEKSİYON EĞİLİMİ YARATAN RİSK FAKTÖRLERİ

Işık YALÇIN

Kanserli çocuklarda gerek malignite, gerekse uygulanan tedaviler nedeni ile bağışıklık sistemi baskılanır ve infeksiyon riski yüksektir(6,11,15).

Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma hastalarında çeşitli viral ve fungal infeksiyon riskini arttıran hücrel bağışıklık sisteminde bozukluklar bildirilmiştir(1,3,4,5,10). Lösemili hastalarda kalitatif ve kantitatif granülositopeni nedeniyle Gram-negatif bakteriyel infeksiyon sıklığı yüksektir(11). Beyin tümörü, kemik ve yumuşak doku sarkomu saptanan çocuklarda da tanı sırasında hücrel bağışıklık testlerinde depresyon bildirilen çalışmalar vardır(7,8,9).

Kanser tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi çeşitli kombinasyonlarda uygulanır. Kanser kemoterapisinde kullanılan birçok ilaç immünsüpresyona neden olur. Bu özelliklerini hem hücrel, hem de humoral immünite üzerinde gösterebilirler. Alkileticiler, antimetabolitler, vinca alkaloidleri, sitosin arabinosid ve kortikosteroidler immünsüpresif ilaçların başında gelmektedir(6,11).

Radyoterapi de hücrel bağışıklık parametrelerinde azalmaya neden olur(2). Anestezi ve cerrahinin de kısa süreli olarak immün değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir(13,14).

İnfeksiyon riski yaratan diğer faktörler aşağıda sıralanmıştır:

- 1- Deri ve mukoza bariyerlerinin bozulması
- 2- Hastanın kolonizasyonunun değişmesi
- 3- Hastanın nutrisyonel durumu
- 4- Yabancı cisim varlığı
- 5- Solid tümörlerin doğal pasajlarda obstrüksiyon yaratması
- 6- Beyin tümörlerinde santral sinir sistemi disfonksiyonu (solunum sistemi ve idrar yolu infeksiyonlarına sık rastlanır)
- 7- İnvazif işlemler (kemik iliği aspirasyon ve biopsisi, intratekal tedavi, intravasküler kateter kullanımı, idrar sondaları kullanımı, aspiratör, ventilatör kullanımı gibi).

Deri ve mukozalar hem endojen hem eksojen mikroorganizmalara karşı kişinin primer savunmasını sağlarlar. Deri ve mukoza bariyerinin tümörün lokal invazyonu, cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi ile yıkılması infeksiyon riskini artırır.

Sağlıklı kişilerde mukozal bölgelerde çoğu aerob Gram pozitif ve bazı anaerob organizmalardan oluşan normal flora vardır. Hospitalizasyondan 24 saat sonra ağır hastalarda mikroflorada aerob Gram negatif organizmaların hakim olduğu gösterilmiştir(6,11,15). Bunun nedeni tam bilinmese de hastalığın ve kullanılan antibiyotiklerin bakteri adezyon ve kolonizasyonunda değişiklikler yaratabileceği bildirilmiştir. Kanserli hastalarda infeksiyonların bir kısmı endojen mikroflorayı oluşturan mikroorganizmalara, bir kısmı ise hastanede edinilen (nosokomial) patojenlere bağlıdır.

İmmün cevabı oluşturan hücreler polimorfonükleer lökositler (PMN), T ve B lenfositleri, doğal öldürücü hücreler, monositler ve doku makrofajlarıdır. Hastalık ve tedavi en çok PMN, lenfosit ve monositleri etkiler. Retikuloendotelial sistem hücreleri anti-neoplastik tedaviye daha az hassastır. İmmün sistem hücrelerinin kalitatif veya kantita-

tif bozukluğu hastanın infeksiyon riskini artırır.

Nötropeni, kanserli çocuklarda infeksiyon riskini arttıran en önemli faktördür. Nötropeni hastalık nedeni ile olabileceği gibi kemoterapi ve radyoterapiye bağlı olarak da gelişebilir.

Nötropeni granülosit ve bandların toplamının $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması olarak tanımlanır. A.B.D.'de Ulusal Kanser Enstitüsü'nde (NCI; National Cancer Institute) 324 kanserli çocuk ve adolesanda, 1001 ateşli atak değerlendirilmiş ve nötropenik dönemde hastaların %40'ının en az bir ateşli atak geçirdikleri saptanmıştır(12). Nötropenin derinliği (özellikle $<100/\text{mm}^3$) ve süresi (>7 gün) infeksiyon riskinin yüksekliğini belirleyen faktörlerdir.

Ateşli nötropenik hastalardan infeksiyonu dökümanite edilemeyen, empirik mikrobiyal tedaviye hızlı yanıt veren ve ateş başlangıcından 1 hafta içinde nötropenisi düzelenler "düşük riskli" kabul edilirler. Bu tür hastalarda infeksiyon dökümanite edilse de, gidiş iyidir. Bir haftadan uzun süren nötropenili hastalarda yeni veya tekrarlayan bakteriyel veya fungal infeksiyon riski yüksektir.

Hastalığa ve tedaviye bağlı olarak nötrofil fonksiyonlarında kalitatif bozukluklar (kemotaksis, fagositoz, bakterisid aktivitede bozukluk) görülebilir.

Nötrofilleri kalitatif veya kantitatif defektili olan hastalar özellikle bakteriyel ve fungal infeksiyonlara açıktırlar. En sık rastlanan patojenler Gram pozitif ve negatif bakteriler ve invazif funguslardır.

Hastalığa veya tedaviye bağlı olarak humoral (B lenfositlere bağlı) veya hücre sel (T lenfositlere bağlı) bağışıklık yanıtı bozulabilir. Humoral bağışıklık bozukluğu olan hastalar kapsüllü bakteri infeksiyonlarına açıktırlar. Hodgkin hastalığı ve non-Hodgkin lenfomalı hastalarda hücre sel bağışıklık yanıtı bozulmuştur. T hücre sel içermeyen kemik iliği transplantasyonu geçirenlerde viral infeksiyonlar siktir. Hücre sel bağışıklığı bozuk hastalarda fungal, viral ve intrasellüler yerleşim gösteren bakteri infeksiyonları (*Listeria monocytogenes*, *Salmonella*) siktir.

Sitotoksik kemoterapi yardımcı T hücre (CD4) sayısında azalmaya yol açar(6). Kemoterapi kürleri sonrasında nötrofil, monosit, trombosit sayıları önce düşer, sonra tedavi öncesi değerlerinin %50'sinden fazlasına çıkar. Ancak lenfopeni uzun sürer. Kemoterapi sonrası CD4+T hücre jenerasyonu yaşla azalır. O nedenle büyük çocuk ve adolesanlarda T hücre depresyonu uzun sürer ve bu hastalarda *Herpes zoster* veya *P. carinii* pnömonisi gibi fırsatçı infeksiyonlar kemoterapi kesildikten sonraki aylarda da görülebilir.

Dalak ve retikuloendotelial sistemdeki hücreler mekanik bir filtre ve immün etkili bir organ gibi görev görürler. Splenektomili hastalarda *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *N.meningitidis* gibi kapsüllü bakteriler fulminan ve fatal septisemiye yol açabilir. O nedenle hastalar splenektomiye gitmeden en az 1 hafta, kemoterapidin en az 2 hafta önce bu patojenlere karşı aşılmalı ve penisilin profilaksisine alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Babacan E, İkinçioğulları A, Kansu A, Akar E, Gözdaşoğlu S, Yavuz G, Ünal E, Çavdar AO: T-lymphocyte subset and natural killer (NK) cells in pediatric Hodgkin's disease in Turkish children, *Med Pediatr Oncol* 21:578 (1993).
- 2- Baehner RL, Neiburger RG, Johnson DG: Transient bactericidal defect of peripheral blood phagocytes from children with acute lymphoblastic leukemia receiving craniospinal irradiation, *N Engl J Med* 289:1209 (1978).
- 3- Çavdar AO, Gözdaşoğlu S, Yavuz G, Babacan E, Ünal E, Uluoğlu Ö, Yücesan S, Magrath IT, Akar N: Burkitt's lymphoma between African and American types in Turkish children. Clinical, viral (EBV) and molecular studies, *Med Pediatr Oncol* 21:36 (1993).

- 4- Eckschlager T, Jira M, Strejcek J: Cell-mediated immunity in children with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, *Pediatr Hematol Oncol* 8:251 (1991).
- 5- Fisher RI, DeVita VT, Bostick F: Persistent immunologic abnormalities in long-term survivors of advanced Hodgkin's disease, *Ann Intern Med* 92:595 (1980).
- 6- Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA: Infectious complications in the pediatric cancer patient, "Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3.baskı" kitabında s.1069, JP Lippincott, Philadelphia (1997).
- 7- Kebudi R, Ayan İ, Darendeliler E, Ağaoğlu L, Ekmekçioğlu S, Yağcı T, Pişkin S, Bilge N: Immunologic status in children with brain tumors and the effect of therapy, *J Neurol* 24:219 (1995).
- 8- Kebudi R, Ayan İ, Darendeliler E, Ağaoğlu L, Yağcı T, Pişkin S, Bilge N: Immunologic changes in children with bone and soft tissues sarcomas, *Eur J Cancer* 29A(Suppl 6):1111 (1993).
- 9- Kebudi R, Ayan İ, Ekmekçioğlu S, Karamanlı L, Yılmaz G, Görgün Ö, Yağcı T, Pişkin S, Meral R: Pediatrik solid tümürlü hastalarda tanı sırasında immünolojik değişiklikler, *Türk Onkoloji Derg* 11:11 (1996).
- 10- Magrath IT, Simon RM: Immunosuppression in Burkitt's lymphoma. Peripheral blood lymphocyte populations related to clinical status, *Int J Cancer* 170:436 (1976).
- 11- Pizzo PA: Granulocytopenia and cancer therapy, *Cancer* 54:2649 (1984).
- 12- Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R et al: Fever in the pediatric and young adult patients with cancer: A prospective study of 1001 episodes, *Medicine* 61:153 (1982).
- 13- Roth JA, Galub SH, Grimm EA, Eilber FR, Morton DL: Effects of operation on immune response in cancer patients. Sequential evaluation of in vitro lymphocyte function, *Surgery* 79:46 (1976).
- 14- Salo M: Effect of anesthesia and surgery on the number and mitogen induced transformation of T and B lymphocytes, *Ann Clin Res* 10:1 (1978).
- 15- Scott DA, Schimpff SC: Prevention of infection in cancer patients, "Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ (eds): *Handbook of Supportive Care in Cancer*" kitabında s.45, Marcel Decker, New York (1995).