

Vankomisine bağlı nötropeni gelişen enfektif endokarditli bir çocukta teikoplanin kullanımı

Ali Bay¹, Ahmet Faik Öner², Abdurahman Üner², Murat Doğan³, Yaşar Cesur²

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Araştırma Görevlisi

SUMMARY: Bay A, Öner AF, Üner A, Doğan M, Cesur Y. (Department of Pediatrics, Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Van, Turkey). Teicoplanin administration in a case of endocarditis with vancomycin-induced neutropenia. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 36-38.

Neutropenia is an uncommon adverse effect associated with prolonged vancomycin therapy. The vancomycin-induced neutropenia is believed to be immunologically based and independent of drug concentrations. Neutrophil counts normally recover after discontinuation of vancomycin in this situation, but treatment options are needed for those patients who require ongoing antibiotic therapy. We report an eight year-old boy with infective endocarditis and vancomycin-induced neutropenia in which the neutropenia resolved after vancomycin was replaced by the structurally related compound teicoplanin. Patients should have periodic assessment of white blood cell and neutrophil counts and discontinuation of vancomycin should be considered if neutropenia develops.

Key words: vancomycin, neutropenia, teicoplanin.

ÖZET: Nötropeni uzamış vankomisin tedavisi ile ilişkili nadir yan etkilerdendir. Vankomisinind indüklediği nötropenin immunolojik temele dayandığına inanılmaktadır ve ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. Vankomisin tedavisi kesildikten sonra nötrofil sayısı normale döner, fakat antibiyotik tedavisine devam edilmesi gereken hastalarda tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmelidir. Bu makalede enfektif endokarditli, vankomisinind indüklediği nötropeni olan ve nötropenin vankomisin yerine yapısal olarak ilişkili bir bileşik olan teikoplanin kullanımı ile düzelen sekiz yaşında bir erkek çocuk sunulmuştur. Vankomisin tedavisi alan hastaların nötrofil ve lökosit sayısı periyodik olarak değerlendirilmeli ve nötropeni gelişirse, tedaviye devam edilmemelidir.

Anahtar kelimeler: vankomisin, nötropeni, teikoplanin.

Vankomisin Streptomyces orientalis den türetilen ve özellikle metisiline dirençli Staphylococcus aureus ve koagulaz-negatif stafilokoklara karşı kullanılan glukopeptit yapısında bir antibiyotiktir. Ek olarak vankomisin penisiline allerjik veya dirençli gram pozitif bakterilerle oluşan bakteriyel endokardit tedavisinde hâlâ en önemli alternatiftir¹. Vankomisin tedavisine bağlı olarak görülen başlıca yan etkiler "red man sendromu" nefrotoksisite ve ototoksisitedir. Nötropeni, vankomisin kullanılmasına bağlı seyrek olarak gelişen fakat potansiyel olarak ciddi bir komplikasyondur². Nötropeni normalde

vankomisin tedavisinin kesilmesinden sonra düzelir, fakat ara vermeden antibiyotik tedavisine devam edilmesi gereken hastalarda alternatif antibiyotiklerin belirlenmesi gerekmektedir. Burada vankomisin tedavisine bağlı olarak nötropeni gelişen bir hastada glukopeptit yapısı bakımından vankomisine benzer olan teikoplanin kullanılması ile kısa sürede nötropenin düzeldiği bir hasta sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Sekiz yaşında erkek hasta, ateş, diz, kalça, el bileklerinde ağrı ve şişlik nedeniyle getirildi. Hastanın öyküsünden daha önce hiçbir

şikayetin olmadığı, eklemlerindeki ağrıların üç ay önce başladığı, bir ay önce bademciklerinin şiştiği, 10 gün önce gittikleri doktor tarafından hastaneye yatırılarak tedavi edildiği daha sonra kalbinde delik var denilerek hastanemize gönderildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 39°C olup kalp taşikardikti ve tüm odaklarda III/VI şiddetinde sistolik üfürüm duyuluyordu. Diğer sistem bulguları normaldi. Hemoglobin 12.7 gr/dl, lökosit sayısı 29.000/mm³, trombosit sayısı 348.000/mm³ idi. Sedimentasyon hızı 74 mm/saatti. Periferik kan yaymasında polimorfonükleer hücre egemenliği olan hastanın biyokimyasal incelemesi LDH (laktik dehidrogenaz) yüksekliği (800 IU/L) dışında normal sınırlardaydı. TORCH, hepatit paneli ve HIV testi negatif olarak saptandı. EKG'de sağ dal bloğu, sağ ventrikül hipertrofisi bulunan hastanın telegrafisinde kardiyotorasik oran %50 olarak ölçüldü. Ekokardiografik incelemesinde ventriküler septal defekt (VSD), pulmoner stenoz, küçük ASD ve VSD'nin sağ tarafında 3.2 X 7.0 mm çapında vejetasyon saptandı. Kan kültüründe Staphylococcus epidermidis üredi.

Bu bulgularla enfektif endokardit tanısı konan hastaya vankomisin (60 mg/kg/gün, dört dozda intravenöz) ve gentamisin (7.5 mg/kg/gün, üç dozda intravenöz) başlandı. Tedavi ile genel durumu düzelen hastanın düzenli olarak yapılan tam kan sayımı ve biyokimya takibinde vankomisin tedavisininin 18. gününde hemoglobin ve trombosit sayısı normal sınırlarda iken lökosit sayısının belirgin şekilde düştüğü saptandı (hemoglobin 13.2 gr/dl, trombosit sayısı 151.000/mm³, lökosit sayısı 900/mm³ ve mutlak nötrofil sayısı 300/mm³). Genel durumu iyi olan, ateşi ve septik bulguları da olmayan hastaya nötropenin nedenini araştırmak üzere kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliğinin normoselüler olduğu ve myeloid seride artma olduğu görüldü. Vankomisin kullanımı ile beraber literatürde nötropeni bildirildiği için nötropenin nedeninin vankomisin kullanımına bağlı olabileceği düşünüldü ve vankomisin kesildi. Hastanın endokardit nedeniyle antibiyotik tedavisine devam edilmesi gerektiğinden teikoplanin ve gentamisin olarak tedavisine devam edildi. Vankomisin kesildikten dört gün sonra beyaz küre sayısı G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) kullanılmamasına rağmen yükselmeye başladı (lökosit sayısı:

2.500/mm³ ve mutlak nötrofil sayısı 1.000/mm³) ve altıncı günde 4700/mm³'e ulaştı. Antibiyotik tedavisi altıncı haftaya tamamlanan hasta kontrollere gelmek üzere taburcu edildi. Altı aylık takipte nötropeni görülmedi.

Tartışma

Nötropeni vankomisin kullanımına bağlı olarak gelişen seyrek bir komplikasyondur. Farber ve Moellering². tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada vankomisin kullanan 98 hastanın %2'sinde nötropeni geliştiği bildirilmiştir. Bu komplikasyon daha çok uzun süre vankomisin kullananlarda diğer ilaç toksisitesi belirtileri olmadan bildirilmiştir. İstisnalar dışında nötropeni ilaç kesildikten sonra spontan olarak düzeler. Bu düzelme genellikle birkaç gün içinde olmakla beraber hemodiyaliz hastalarında bu süre dört haftaya kadar uzayabilir³.

Nötropenin mekanizması günümüzde hala kesin olarak bilinmemektedir. Bu komplikasyon daha çok 15-40 gün gibi uzun süre vankomisin kullananlarda bildirildiği için doz ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle izlemde vankomisin kan düzeylerine bakılması önerilmektedir. Biz teknik yetersizlik nedeniyle kan ilaç düzeylerine bakamadık, fakat günlük dozu dört eşit dozda vererek riski azaltmaya çalıştık. Kemik iliği baskılanması diğer bir olası bir neden olarak görülmemektedir. Çünkü kemik iliği incelemelerinde granülositer seride hem hiperplazi hem de hipoplazi gözlenmiştir. Hastamızda da kemik iliği incelemesinde granülositer seride hiperplazi saptadık. Diğer bir olası neden olarak immün aracılıklı mekanizma ileri sürülmüştür. Nötrofillere karşı gelişen vankomisine bağlı antikörlerin gösterilmesi bu tezi desteklemiştir. Schwartz⁴. vankomisin kullanan bir hastada serumda antinötrofil antikörleri göstermiştir. Hastamızda teknik yetersizlik nedeniyle antinötrofil antikörleri gösteremedik.

Yeterli süre antibiyotik tedavisi almadan önce nötropeni gelişerek vankomisini kesilmesi gereken hastalarda antibiyotik seçenekleri konusunda az sayıda yayın vardır. Koo ve arkadaşları⁵. Nötropeni gelişen bir hastada vankomisin dozunu azaltığında nötropenin düzeldiğini Lai ve arkadaşları⁶. ise iki hastada vankomisini G-CSF ile birlikte kullandıklarında nötropenin düzeldiğini bildirmiştir. Sanche ve arkadaşları⁷. erişkin bir hastada vankomisin yerine teikoplanin kullanarak antibiyotik

tedavisine devam ettiklerini ve nötropenin yedi gün içinde düzeldiğini bildirmiştir. Hastamızda G-CSF kullanmadık. Antibiyotik tedavisine devam etmemiz gerektiği için vankomisin dozunun azaltılması yerine teikoplanin ile devam edilmesi kanısına varıldı.

Teikoplanin glikopeptit yapısında vankomisin ile yapısı ve etki spektrumu bakımından benzerlik gösteren bir antibiyotiktir. Literatürde vankomisin yerine teikoplanin kullanılan iki rapor vardır. Birincisinde vankomisine bağlı nötropeni gelişen bir hastada bir süre sonra başka bir enfeksiyon geliştiğinde teikoplaninin başarı ile kullanıldığı, diğerinde ise erişkin bir hastada aynı enfeksiyon sırasında teikoplaninin kullanımı bildirilmiştir^{7,8}.

Sunduğumuz bu hasta ile vankomisin kullanıldığı durumlarda lökosit sayısının izlenmesi gerektiği ve nötropeni gelişen çocuk hastalarda antibiyotik tedavisine devam edilmesinin gerekli olduğu durumlarda teikoplaninin iyi bir alternatif olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Infective endocarditis: a review of the best treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1899-1916.
2. Farber BF, Moellering RC Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 138-141.
3. Mandl DL, Garrison MW, Palpant SD. Agranulocytosis induced by vancomycin or ticarcillin/clavulanate. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1321-1324.
4. Schwartz MD. Vancomycin-induced neutropenia in a patient positive for an antineutrophil antibody. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 783-788.
5. Koo KB, Bachand RL, Chow AW. Vancomycin-induced neutropenia. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 780-782.
6. Lai KK, Kleinjan J, Belliveau P. Vancomycin-induced neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor during home intravenous infusion therapy. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 844-845.
7. Sanche SE, Dust WN, Shevchuk YM. Vancomycin-induced neutropenia resolves after substitution with teicoplanin. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 824-825.
8. Schlemmer B, Falkman H, Boudjadja A, et al. Teicoplanin for patients allergic to vancomycin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1127-1128.