

## VANKOMİSİNE BAĞLI NÖTROPENİ VE ARDIŞIK FUSİDİK ASİT TEDAVİSİ: BİR OLGU SUNUMU

İlhami ÇELİK<sup>1</sup>, Mustafa CİHANGİROĞLU<sup>1</sup>, Kutbettin DEMİRDAĞ<sup>1</sup>,  
İsmail AKDEMİR<sup>2</sup>, Aydın ÖZKAN<sup>1</sup>

### ÖZET

Beyin absesi nedeniyle ampirik vankomisin+metronidazol+sefotaksim tedavisi başlanan 11 yaşındaki erkek hastada, tedavinin 24. gününde nötropeni, salivasyon artışı, ateş ve döküntü gözlenmiştir. Vankomisin tedavisi sona erdirilip, febril nötropeni nedeniyle seftazidim, netilmisin ve ayrıca immünomodülatör etkisinden dolayı levamizol başlanmıştır. Hasta beş gün sonra nötropenik tablodan çıkmıştır. Eş zamanlı olarak salivasyon artışı da kaybolmuş, ancak döküntüler yedi gün daha devam etmiştir. Nötropeni düzeldikten sonra beyin absesine yönelik olarak fusidik asit tedavisi başlanmıştır. Fusidik asit tedavisi ile hastanın klinik ve radyolojik bulgularında düzelme gözlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Vankomisine bağlı nötropeni, beyin absesi, fusidik asit

### SUMMARY

*Vancomycin-induced neutropenia and fusidic acid treatment consecutively: a case report.*

Neutropenia, hypersalivation, fever and eruption were observed at the day of 24<sup>th</sup> of the treatment at 11 years old boy who had brain abscess, and began to treatment with vancomycin plus metronidazole and cefotaxime. Vancomycin had discontinued and ceftazidim, netilmicin and amikacın had been started for the cause of febrile neutropenia and further levamisole was added as an immunostimulant. On day five, the patient's neutropenia and the salivation increase were resolved simultaneously, but eruptions continued further seven days. Fusidic acid was started for treating brain abscess after improving neutropenia. Clinical and radiologic findings of the patient recovered with this treatment.

**Key words:** Vancomycin-induced neutropenia, brain abscess, fusidic acid

### GİRİŞ

Vankomisin, dirençli Gram pozitif mikroorganizmalara bağlı infeksiyonlarda sıklıkla kullanılan bir antibiyotiktir. Vankomisin tedavisini tolere edemeyenlerde alternatif antimikrobiyal ajanların sayısı da oldukça azdır. Ototoksisite, nefrotoksisite ve infüzyon hızına bağlı olarak gelişen "Kırmızı adam sendromu" vankomisinin en çok bilinen yan etkileridir. Vankomisine bağlı olarak gelişen nötropeni ise bir kaç olguda bildirilmiştir (8,17).

Vankomisine bağlı nötropeni genellikle tedavinin 15 ile 40. günleri arasında gelişir ve ilacın serum konsantrasyonundan bağımsızdır (13). İlacın kesilmesiyle genellikle 2-5. günlerde olmak üzere nötrofil sayısı normale döner. Vankomisine bağlı olarak gelişen nötropeni ve ateşin immünolojik mekanizmayla oluştuğu kanaati mevcuttur (6,11,15). Bu çalışmada vankomisine bağlı nötropeni gelişen bir olgu sunulmaktadır.

### OLGU

Onbir yaşında erkek hasta, 20 gün önce başlayan sürekli baş ağrısı ve kusma şikayetleriyle Fırat Tıp Merkezi Acil Servisi'ne getirildi.

Fizik muayenede; genel durum iyi, bilinç açık, koopere ve oryante idi. Ateş 36.5°C, kalp atım hızı 100/dakika, tansiyon arteriyel 120/80 mmHg, pupiller izokorik, meninks iritasyon bulguları negatif, derin tendon refleksleri normoaktifti. Motor defisit ve patolojik refleks yoktu. Postnazal akıntı, sağ göz kapağında hassasiyet ve ödem mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin (Hb) 12.5 g/dL, beyaz küre (BK) 16,400/mm<sup>3</sup>, trombosit (PLT) 462,000/mm<sup>3</sup>, sedimantasyon hızı (ESR) 60 mm/saat, CRP 52 mg/L, ASO 1/400 IU/mL idi. Periferik kan yaymasında % 80 polimorfonükleer lökosit (PNL), % 15 lenfosit, % 5 monosit saptandı. Toksik granülasyon yoktu. Eritrositler normokrom normositerdi.

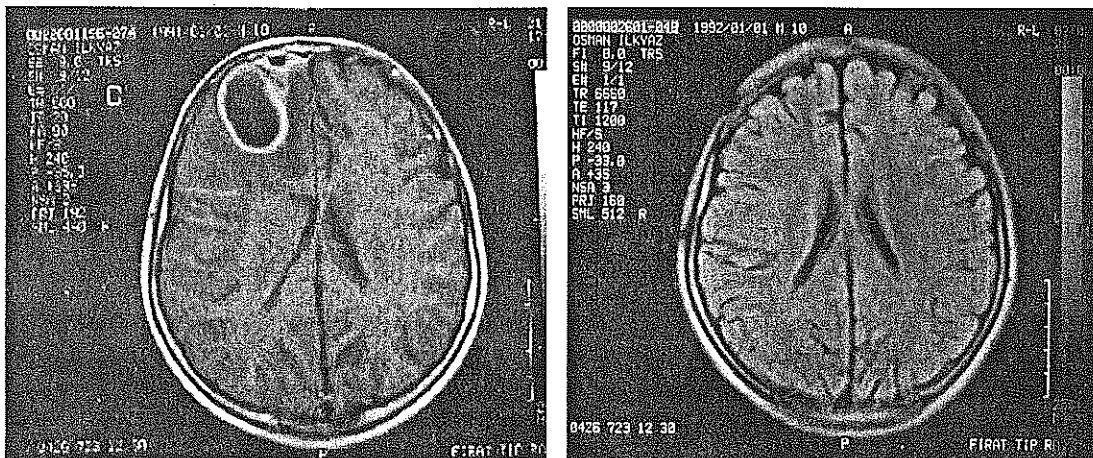
Kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntülemesinde, sağ frontal lob anteriorda, bazale yakın 2.5x2.5x2.5 cm<sup>3</sup> ve 2x2.5x1.5 cm<sup>3</sup> boyutlarında yuvarlak, multiple abse ile uyumlu hipodens lezyonlar gözlendi. Sağ frontal lob anterior bölgede ise epidural abse ile uyumlu 3x2x2 cm<sup>3</sup> ebatlarında görünüm vardı. Bu lokalizasyonda falks cerebri ve orta hat sola shift yapmıştı. Sağ lateral ventrikül kısmen komprese idi.

Beyin absesi tanısıyla Nöroşirurji Kliniğine yatırılan hastaya, frontal lob abselerinde etiyolojik ajanların streptokoklar, *Bacteroides* türleri, *Enterobacteriaceae* ve *Staphylococcus aureus* oldukları göz önüne alınarak ampirik olarak metronidazol 3x7.5 mg/kg/gün IV, vankomisin 40 mg/kg/gün IV, sefotaksim 150 mg/kg/gün IV başlandı (16). Takiplerinde ateşi olmayan hasta, yatışının 3. gününde sağ frontal abseyi drene etmek için operasyona alındı. Yaklaşık 15 ml abse materyali boşaltıldı. Abse materyalinin direkt incelenmesinde silme PNL ve Gram pozitif koklar görüldü. Abse materyalinden yapılan kültürde *S.aureus* üredi. *S.aureus* metisiline dirençli, fusidik aside duyarlı olarak saptandı. Bu nedenle başlanan ampirik antibiyoterapi değiştirilmedi. Postoperatif ikinci günde tekrarlanan beyin tomografisinde rezidüel abse saptanması nedeniyle hasta yatışının sekizinci gününde tekrar opere edildi ve yaklaşık 5 ml rezidüel abse materyali boşaltıldı. Postoperatif ikinci gün 39°C'yi bulan intermittan tarzda ateşi oldu. Rezidüel abse materyalinde üreme tesbit edilemeyen hastanın antibiyoterapisinde herhangi bir değişiklik yapılmadı. Antibiyoterapinin 24. gününde 40°C'ye varan remittan karakterde ateş ve beraberinde salivasyon artışı başladı. Göğüs ön kısmından başlayan ve tüm vücuda yayılan 0.5-1 cm çaplı, basmakla solan, kaşıntılı makülopapüller

döküntüler ortaya çıktı. Laboratuvar incelemesinde beyaz küre 800/mm<sup>3</sup> (% 13.4 PNL, % 66 lenfosit, % 16.8 monosit, % 3.8 eozinofil), Hb 10 g/dL, Hct % 29.3, trombosit 219,000/mm<sup>3</sup>, AST 136 U/L, ALT 59 U/L, CRP 103 mg/L, ESR 49 mm/saat idi. İdrar, boğaz, balgam, dışkı ve kan kültürleri alındı.

Vankomisine bağlı geç dönem komplikasyonu olarak gelişen febril nötropeni düşünüldü. Vankomisin ve sefotaksim tedavinin 24. gününde kesildi ve antibiyoterapi seftazidim 3x50 mg/kg/gün, netilmisin 7.5 mg/kg/gün ve metronidazol 3x7.5 mg/kg/gün şeklinde düzenlendi. İmmünostimülan etkisinden dolayı levamizol 100 mg/gün P.O. başlandı. Ayrıca döküntüler için hidrokisizin hidroklorür 2x10 mg/gün P.O. başlandı. Tedavide yapılan değişikliklerden sonra remittan tarzdaki ateş 3 gün daha devam etti. Vankomisinin kesilmesinden iki gün sonra beyaz küre sayısı 1,400 /mm<sup>3</sup> ve PNL oranı % 19.9'a çıktı. Bir gün sonra ateşi 39.5 °C'nin altına indi. Yatışının 28. günü, (febril nötropeni sonrası dördüncü günde) beyaz küre sayısı 2,700/mm<sup>3</sup> ve PNL oranı % 29.5 değerlerine yükseldi. 29. günde geldiğinde beyaz küre sayısı 3,800 mm<sup>3</sup>, PNL oranı % 47.1'e yükseldi, ateşi subfebril seviyelere indi, salivasyon artışı kayboldu. Onuncu gün (yatışının 32.günü) beyaz küre sayısı 7,300 mm<sup>3</sup> ve parçalı % 37.7, Hb 10.5 g/dL, Htc % 31.2, platelet 354,000/mm<sup>3</sup>, C-reaktif protein 52 mg/L, sedimantasyon hızı 50 mm/saat olarak bulundu. Döküntüler 12. günde kayboldu.

Yatışının 31.gününde (nötropeniden sonraki yedinci günde) seftazidim, netilmisin ve levamizol kesilerek beyin absesine yönelik olarak tedavi fusidik asit 3x1g/gün P.O. ve metronidazol 3x500 mg/gün P.O. şeklinde düzenlendi. Yeni antibiyoterapi sonrası beş gün ateşsiz olarak takip edilen ve herhangi şikayeti olmayan hasta, yatışının 36.gününde antibiyotiklerini 60 güne tamamlaması önerilerek taburcu edildi. Hastanın altıncı ayda yapılan beyin manyetik rezonans görüntülemesinde beyin absesinin tamamen düzeldiği ve klinik bulgularının normale döndüğü ve sekelsiz olarak iyileştiği gözlendi (Şekil).



Şekil. Hastanın başvuru anında ve tedaviden 6 ay sonraki beyin manyetik rezonans görüntüleri.

## TARTIŞMA

Vankomisine bağlı nütropeni yaklaşık % 2 oranında görülmektedir, ilacın serum konsantrasyonlarıyla ilişkili değildir ve genellikle geri dönüşümlüdür. Literatürde vankomisine bağlı nütropeni gelişimi birkaç olguda bildirilmiştir (1). Bu olgularda nütropenin vankomisinin kesilmesinden sonra genellikle 2-5. günlerde düzeldiği bildirilmektedir (9).

Her ne kadar mekanizma bilinmese de, vankomisin tedavisine bağlı gelişen nütropeni uzun süreden beri bilinen ve immünolojik mekanizmalara bağlı geliştiği düşünülen nadir bir komplikasyondur (13,14). Bu komplikasyon genellikle uzun süreli vankomisin tedavisine bağlıdır. Bu olguların çoğunda tedaviye başlandıktan sonra 15 ile 40 gün içinde nütropeni geliştiği gözlenmiştir. İstisnai olmakla beraber vankomisin tedavisinin kesilmesi ile nütropenin birkaç günde kendiliğinden düzeldiği bildirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda alerjik mekanizmaya bağlı deri döküntüsü ve eozinofili üç olguda bildirilmiştir (9,17). Olgumuzda da döküntü ve eozinofili saptanmıştır.

Vankomisine bağlı gelişen ateş olgusu literatürde % 5 olarak bildirilmiştir (4). Yapılan çalışmalarda ateş ve eozinofilinin immünolojik mekanizmalara mı yoksa bir enfeksiyona mı bağlı olduğunu ayırt etmenin güç olduğu belirtilmektedir. Başka bir çalışmada, vankomisin alan 92 hastanın % 62'sinde ateş görüldüğü, % 41'inin hektik, % 28'inin remitan karakterde olduğu, % 18 olguda raş, % 22 olguda eozinofili görüldüğü bildirilmiştir (12).

Olgumuzda remitan karakterde ateş, döküntü ve eozinofili görülmüş ve ateş etiyojisi araştırmak için yaptığımız kültürlerde herhangi bir patojen mikroorganizma ürememiştir. Bu ateşin vankomisine bağlı ilaç reaksiyonu olduğu düşünülmüştür.

Nütropeni gelişen olgularda tedavinin nasıl yapılması konusunda yeterli veri yoktur. Koo ve ark. (8) nütropeni gelişen bir hastada düşük doz vankomisin ile tedaviye devam etmişler ve hastada tekrar nütropeni gelişimi gözlemediklerini bildirmişlerdir. Ancak doz azaltılması sonrası tedavi beş gün sürdürülmüştür. Lai ve ark. (9) vankomisine bağlı nütro-

peni gelişen hastalarda vankomisin ile birlikte haftada iki veya üç doz 300 µg subkutan Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) uygulamışlar ve iki hastada nütrofil sayısı vankomisin tedavisinin başlangıcındaki sayıya ulaşmıştır. Olgumuzda immünostimulan etkisi nedeniyle levamizol başlanmıştır.

Fusidik asidin beyin abseleri içine geçişi oldukça iyidir. Vankomisin tedaviye girmeden önce yapılan çalışmalarda, özellikle *Staphylococcus aureus*'un etken olduğu beyin abselerinde fusidik asidin tercih edilecek ilaç olduğu belirtilmiştir (2). Liu ve ark. (10) oksasiline dirençli *S.aureus* suşlarında fusidik asit MIC değerlerini 0.06-4 mikrogram/mL olarak bulmuşlar, 106 suştan yalnızca bir izolatan fusidik aside dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Sepsisli hastalarda vankomisin tedavisini takiben oral fusidik asitle yapılan tedavide sonuçların tatmin edici olduğunu vurgulamışlardır.

Eykyn ve ark. (3) bakteriyemi ve endokardit gibi ciddi durumlarda fusidik asit kullanmışlar ve direnç oranının % 1 olduğunu ve 25 yıllık klinik deneyim sonucunda halâ antistafilokoksik antibiyotik olarak fusidik asidin en önemli ajanlardan biri olduğunu vurgulamışlardır. Yapılan birçok çalışmada stafilokoklarda fusidik aside karşı direncin sporadik olduğu belirtilmiş, literatürde en fazla direnç oranı da genellikle % 5'in altında bildirilmiştir (5)

Ülkemizde 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada disk difüzyon yöntemiyle MSSA suşlarının % 95'i, MRSA suşlarının % 92'si fusidik aside duyarlı bulunmuş; ilacın bu iki grup üzerindeki etkinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı vurgulanmıştır (7).

Sonuç olarak uzun süre vankomisin kullanımı gereken durumlarda periyodik olarak beyaz küre sayımı yapılmalıdır. Literatürde aynı infektif epizotta vankomisine bağlı nütropeni için levamizol tedavisi ve beyin absesinde de vankomisin yerine fusidik asit kullanılan ilk olgudur. Fusidik asidin özellikle metisiline dirençli stafilokok suşlarına bağlı enfeksiyonlarda ardışık tedavide kullanılabilir ucuz ve son derece etkin alternatif bir ilaç olabileceği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

- 1- Dangerfield HG, Hewitt WL, Monzon OT, Kudinoff Z, Blankman B, Finegold SM: Clinical use of vancomycin, *Pediatr Clin North Am* 8:1073 (1961).
- 2- de Louvois J, Gortvai P, Hurley R: Antibiotic treatment of abscesses of the central nervous system, *Br Med J* 2:1985 (1977).
- 3- Eykyn SJ: Staphylococcal bacteraemia and endocarditis and fusidic acid, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl B):33 (1990).
- 4- Geraci J, Nicholas DR, Wellman WE: Vancomycin in serious staphylococcal infections, *Arch Intern Med* 149:1425 (1989).
- 5- Gottlieb T, Mitchell D: The independent evolution of resistance to ciprofloxacin, rifampicin, and fusidic acid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Australian teaching hospitals (1990-1995). Australian Group for Antimicrobial Resistance (AGAR), *J Antimicrob Chemother* 42:67 (1998).
- 6- Johnson DH, Cunha BA: Drug fever, *Infect Dis Clin North Am* 10:85 (1996).
- 7- Karadenizli AI, Katurcioğlu İ, Bingöl R: Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında fusidik asit duyarlılığının araştırılması, *Bursa Devlet Hast Bül* 2:139 (1999).

- 8- Koo KB, Bachand RL, Chow AW: Vancomycin-induced neutropenia, *Drug Intell Clin Pharm* 20:780 (1986).
- 9- Lai KK, Kleinjan J, Belliveau P: Vancomycin-induced neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor during home intravenous therapy, *Clin Infect Dis* 23:844 (1996).
- 10- Liu CP, Lee CM, Su SC, Li YT: Susceptibility testing and clinical effect fusidic acid in oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *J Microbiol Immunol Infect* 3:194 (1999).
- 11- Mackowiak PA: Southwestern internal medicine conference. Drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions, *Am J Med Sci* 294:275 (1987).
- 12- Machowiak PA, LeMaistre CF: Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts through an analysis of 51 episodes diagnosed in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature, *Ann Intern Med* 106:728 (1987).
- 13- Mandl DL, Garrison MW, Palpant SD: Agranulocytosis induced by vancomycin or ticarcillin/clavulanate, *Ann Pharmacother* 31:1321 (1997).
- 14- Smith PF, Taylor CT: Vancomycin-induced neutropenia associated with fever: similarities between two immune-mediated drug reactions, *Pharmacotherapy* 19:240 (1999).
- 15- Tabor PA: Drug-induced fever, *Drug Intell Clin Pharm* 20:413 (1986).
- 16- Tunkel AR, Wispelwey B, Scheld WM: Brain abscess, "Mandell GL, Bennett JE, Douglas R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Fifth ed" kitabında s. 1016, Churchill Livingstone, New York (2000).
- 17- West BC: Vancomycin-induced neutropenia, *South Med J* 74:1255 (1981).