

PEDİATRİK MALİGNANSİLİ FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA AMPİRİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE MEZLOSİLİN+AMİKASİN VE SEFTAZİDİM+AMİKASİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Celal DEVECİOĞLU, Kenan HASPOLAT, M Metin DONMA,
İbrahim YAKUT

ÖZET

Onkolojik febril nütropenisi olan 26 hastanın 14'üne mezlosilin+ amikasin, 12'sine seftazidim+amikasin tedavisi uygulanmıştır. Başarılı sonuç alınan olgularda ateş birinci grupta 2.8 ± 0.9 (2-4) günde, ikinci grupta 3.0 ± 0.8 (2-4) günde düşmüştür. Çalışma sonunda birinci gruptaki 14 olgudan onu (% 71), ikinci grupta ise 12 olgudan dokuzu (% 75) düzelmiş ve başarılı sonuç alınmıştır. Her iki gruptaki başarı oranları arasındaki fark istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur ($p > 0.05$). Sonuç olarak, her iki antibiyotik kombinasyonunun da pediatrik malignansili febril nütropenik hastalarda etkili olduğu saptanmıştır.

SUMMARY

Comparison of clinical efficacies of mezlocillin+amikacin and ceftazidime+amikacin combinations in empirical antibiotic therapy of febrile neutropenic pediatric patients with malignancy.

Mezlocillin+amikacin and ceftazidime+amikacin combinations were given 14 and 12 out of 26 patients, respectively. Taking the cases who responded favourably to the empirical antibiotic therapy into consideration, fever subsided within 2.8 ± 0.9 days and 3.0 ± 0.8 days in Groups 1 and 2, respectively. At the end of the study; in Group 1, ten cases out of 14 (71 %) and in Group 2, nine cases out of 12 (75 %) had a good response. Difference between the responses of these two groups was not statistically significant ($p > 0.05$). As a result, it is suggested that both antibiotic combinations are effective combinations in the treatment of infections in febrile neutropenic pediatric patients with malignancy.

GİRİŞ

Malign hastalığı olanlarda altta yatan hastalığa veya uygulanan tedaviye bağlı olarak gelişen nütropenik dönemlerde ortaya çıkan infeksiyon başta gelen ölüm sebebidir. Ayrıca bu nütropenik dönemlerde kemoterapi kesildiği için onkolojik relapslar da meydana gelebilmek-

tedir. Bu olgularda deri-mukoza bariyerinin bozulması, bakterisidal gücün azalması, beslenme bozukluğu, immünitenin bozulması, splenektomi ve daha önemlisi nötropeniden ötürü savunma sisteminin bozulması nedeniyle hastalar enfeksiyona meyillidirler. Ağır nötropenilerde hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ortaya çıkmakta ve bu da prognozu etkileyebilmektedir (6). Bir çok onkolog ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı, total nötrofil sayısı (TNS) $< 1000/\text{mm}^3$ olduğunda beklenmeden antibiyoterapi önermektedirler (2). Febril nötropenik hastalarda hızlı bir klinik değerlendirmeden sonra erken başlanan antibiyoterapi, enfeksiyonla mücadelede başarılı olmuş ve prognozu olumlu yönde etkilemiştir. Genelde tercih edilen antibiyotik, beta-laktam+aminoglikozid kombinasyonu olmaktadır. Bu çalışmada febril nötropenik hastalarda ampirik olarak mezlosilin+amikasin ve seftazidim+amikasin kombinasyonlarının etkinliği incelenerek birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1988-1989 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yatırılarak izlenen onkolojik febril nötropenisi olan 26 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruba mezlosilin (225 mg/kg/gün) ve amikasin (15 mg/kg/gün); ikinci gruba seftazidim (100 mg/kg/gün) ve amikasin (15 mg/kg/gün) intravenöz yolla verilmiştir.

Hastalara başlangıçta rutin hematolojik, biyokimyasal, mikrobiyolojik ve radyolojik tetkikler yapılmış; klinik ve hematolojik tetkikleri enfeksiyon işaretleri gösteren, ancak bakteri izole edilemeyen olgular orijini belirlenemeyen ateş olarak kabul edilmiştir. Antibiyoterapinin üçüncü günü sonunda hastalar klinik ve laboratuvar olarak yeniden değerlendirilmiş ve ateşi düşmeyen olgular başarısız kabul edilmiştir. Keza tedavi sırasında ölen hastalar da yanıtız kabul edilmiştir. Antibiyotik tedavisinde değişiklik yapılmaksızın ateşin düşmesi, enfeksiyonun klinik bulgularında gerileme olması ve mikroorganizmanın eradike edilmesi hali olumlu yanıt olarak değerlendirilmiştir. Antibiyoterapinin yan etkileri yönünden hastalar klinik ve biyokimyasal olarak izlenmiştir.

İstatistiksel analizler Student's t testi kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Önceden belirlenen protokol çerçevesinde febril nötropenik 14 hasta (Grup 1) ampirik olarak mezlosilin+amikasin (M+A), 12 hasta ise (Grup 2) seftazidim+amikasin (S+A) tedavisine alınmıştır. Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları sırasıyla 7.7 ± 4.7 yıl; % 7 kız, % 93 erkek ve 8.1 ± 3.2 yıl; % 25 kız, % 75 erkek olarak hasaplanmıştır. Birinci gruptaki olguların primer hastalıkları % 71 akut lösemi, % 29 nonhodgkin lenfoma, ikinci grubtakilerin ise % 62 akut lösemi, % 38 nonhodgkin lenfoma şeklinde özetlenebilir. Her iki gruptaki olguların % 50'sinde ağır nötropeni gözlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların total nötrofil sayılarına göre dağılımı.

Gruplar	Total nötrofil sayısı/mm ³			Toplam
	≤100	101-500	501-1000	
Grup 1 (M+A)				
Olgu sayısı	0	7	7	14
Oran	% 0	% 50	% 50	
Grup 2 (S+A)				
Olgu sayısı	1	5	6	14
Oran	% 8	% 42	% 50	

Birinci grupta % 50, ikinci grupta ise % 42 oranında ateş ve infeksiyonun klinik bulguları olmasına rağmen bakteri izole edilememiştir. Birinci gruptaki yedi hastadan üçünden Gram pozitif, dördünden Gram negatif; ikinci gruptaki yedi hastadan ikisinden Gram pozitif, beşinden Gram negatif bakteri izole edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Olgulardan izole edilen bakteriler.

Bakteri	Grup 1 (M+A)	Grup 2 (S+A)
Proteus	2	2
E.coli	1	2
Klebsiella	1	-
Pseudomonas	-	1
S.pneumoniae	2	-
Beta-hem.streptokok	1	2

Birinci gruptaki hastaların dördü nötropenik sepsis, dördü akciğer infeksiyonu, dördü üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYİ), ikisi idrar yolu infeksiyonu (IYİ); ikinci gruptaki hastaların dördü nötropenik sepsis, dördü akciğer infeksiyonu, üçü ÜSYİ, biri bakteriyel menenjit olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Olgularda infeksiyon dağılımı.

İnfeksiyon	Grup 1 (M+A)		Grup 2 (S+A)	
	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%
Nötropenik sepsis	4	28.5	4	33.3
Akciğer infeksiyonu	4	28.5	4	33.3
Üst sol.yolu infeksiyonu	4	28.5	3	25
İdrar yolu infeksiyonu	2	14.5	-	-
Menenjit	-	-	1	8.4
Toplam	14		12	

Birinci grupta 7-17 gün (ortalama 12±4) olarak saptanan tedavi süresi, ikinci grupta 7-15 gün (10±2) olarak gözlenmiştir. Başarılı sonuç alınan olgular gözönüne alındığında ateşin birinci grupta 2.8±0.9 (2-4) günde, ikinci grupta ise 3.0±0.8 (2-4) günde düştüğü görülmüştür. Olguların hiçbirinde tedavinin kesilmesine neden olabilecek ciddi yan etkiye rastlanmamıştır. Çalışma sonunda birinci gruptaki 14 olgudan onu (%71), ikinci grupta ise 12 olgudan dokuzu (% 75) düzelmiş ve başarılı sonuç alınmıştır. Her iki gruptaki başarı oranları iki bağımsız oran farkını karşılaştıran Student's t testi kullanılarak karşılaştırılmış ve aradaki fark istatistiksel açıdan önemsiz bulunmuştur (p>0.05).

TARTIŞMA

Çeşitli çalışmalarda kanserli hastalarda başta gelen ölüm nedeni olan infeksiyonlarla mücadele için en etkili ampirik antibiyotik rejiminin saptanmasına çalışılmaktadır (1). İnfeksiyon etkenleri ülkeden ülkeye göre değişmekte ve her merkezin kendi olgu grubunun özelliklerini araştırması gerekmektedir (5, 7). Bir antibiyotığın in vitro geniş antibakteriyel spektrumu olması tek başına nötropenik hastalarda kullanılmasına gerekçe olamaz. Ayrıca bakteriye karşı tek tek etkili olan iki antibiyotığın birlikte kullanılmasının daha çok başarılı olduğu gösterilmiştir (4, 7). Granulositopenik hastalardaki ciddi infeksiyonlarda nonsinerjistik kombinasyonlar % 42 oranında etkili bulunurken, sinerjistik kombinasyonlar % 74 oranında etkili bulunmuştur (7).

Gedikoğlu ve arkadaşları (3) 15 onkolojik febril nötropenik hastada mezlosilin+amikasin kombinasyonunu kullanmışlar ve % 73.3 oranında iyi cevap alındığını bildirmişlerdir. Bu oran çalışmamızda % 71 olarak bulunan başarı oranıyla paralellik göstermektedir.

Sungur ve arkadaşları (5) ise ateşli nötropenik hastalarda seftazidim+amikasin etkinliğini araştırmışlar ve tüm gruplarında, ampirik tedaviye yanıtı % 76 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ikinci gruptaki 12 hastanın seftazidim+amikasin etkinliği ise % 75 olarak bulunmuş olup, Sungur ve arkadaşlarının başarı oranına yakındır.

Çalışmamızda mezlosilin+amikasin ve seftazidim+amikasin mukayeseli etkinliği araştırılmış; seftazidim+amikasin kombinasyonunda Gram negatif infeksiyonların ağırlıklı olmasına ve başarı oranının biraz yüksek bulunmasına rağmen, iki grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamıştır. Her iki kombinasyonun da febril nötropenik hastalarda başarı ile kullanılacak birer antibiyotik rejimi olduğu kanısını taşımaktayız. Bununla beraber, en ideal antibiyotik kombinasyonunun her bölgenin kendi koşullarına göre çizilen protokolle saptanması gereği gözden uzak tutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Akova M, Akalın H E: Nötropenik hastalarda ateş, *Hacettepe Tıp Derg* 21: 71 (1988).
- 2- Brown A E: Management in febrile neutropenic patient with cancer: Therapeutic considerations, *J Pediatr* 106: 1035 (1985).
- 3- Gedikoğlu G, Zülfiyar B, Devocioğlu Ö: Febril nötropenik hastalarda

- mezlosilin + amikasin kombinasyonu etkinliği, *Ist Tıp Fak Mecm* 52: 199 (1989).
- 4- Klustersky J, Mannier-Carpentier F, Frevost J M, Staqt M: Clinical significance of in vitro synergism between antibiotics in Gram negative infections, *Antimicrob Agents Chemother* 2: 470 (1972).
 - 5- Sungur C, Akova M, Akalın H E, Kansu E, Tekuzman G: Ateşli nütropenik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisinde amikasin + seftazidim etkinliği, *ANKEM Derg* 3: 62 (1989).
 - 6- Tulcott J A, Finberg R, Mayer R J: The medical course of cancer patients with fever and neutropenies, *Arch Intern Med* 148: 2561 (1988).
 - 7- Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N: Kanserli hastalarda infeksiyon. II, *Katkı Peditr Derg* 9: 117 (1988).