

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَالْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا وَمَا كُنَّا لِنَشْكُرَهُ لَوْلَا رَحْمَةُ اللَّهِ عَلَيْنَا لَكُنَّا مِنَ الْخَاسِرِينَ

صدق الله العظيم

## الأقرباء

إلى من جعل اللهم الجنة تحت أقدامها وملأ قلبها سمنافا يكفي العالم بأسره.....

أمي الغالية

إلى من غرس في نفسي حب العلم والعمل فطوى عنفي بالفضل في كل لحظة.....

أبي العزيز

إلى الورود الزاهرة التي أخصت علمي الجوجبفا وبمالة.....

نوال روهي إبناس

إلى الطيبة اللامساعية في جسد الطيب القاس.....

اخمي محوود

إلى آخر العنود ومسك الختام في إخموتي.....

طبيب المستقبل أنوس

# كلمة شكر

في نهاية مرحلة من العلم والعمل أتقدم بالشكر الجزيل لإيادكم من ساعدني في سنوات

دراستي من أساتذة أفاضل ومترفين أكفاء

وفي نهاية هذا البحث لأبغى إلقاء الشكر لكل من كان لي سنداً في كل لحظة من هذا

البحث ، وأخص بالذكر

الأستاذ الدكتور موفق نوفل والأستاذ الدكتور نزار الضاهر اللذين كانا خير

مرشدين ومعلمين في كل الأوقات ، ولولا جهودهم لما تمت الدراسة بهذا الشكل

د. نصرين صبيح سليمان

## الفهرس

### الصفحة

١	<u>الدراسة النظرية</u>
٢	تعريف الحمى & نقص العدلات .....
٤	العوامل المؤهبة .....
٨	طيف العوامل الممرضة .....
٨	الجراثيم .....
١٢	القطور .....
١٣	الفيروسات .....
١٤	التشخيص .....
٢٠	تقييم الخطورة .....
٢١	المعالجة .....
٢١	الأدوية المضادة للجراثيم .....
٢٣	الأدوية المضادة للقطور .....
٢٤	الأدوية المضادة للفيروسات .....
٢٤	المعالجة بالصادات الحيوية .....
٢٥	معالجات أخرى .....
٢٥	نقل المحبيات .....
٢٥	استخدام حاثات النقي .....

٢٦	متابعة الحالات و تدبيرها
٢٧	إيقاف المعالجة بالصادات الحيوية و إنهاء الاستشفاء
٢٧	دور الوقاية من الانتانات في مرضى نقص العدلات
٢٧	البيئة المحيطة
٢٨	إعاضة الغلوبولين المناعي
٢٩	الاستخدام الوقائي للصادات الحيوية
٢٩	التمنيع عند مرضى السرطان
<b>٣٥</b>	<b><u>الدراسة العملية</u></b>
٣٦	هدف البحث و أهميته
٣٦	المواد والطرائق
٣٦	الفترة الزمنية & مواصفات المرضى & المكان
٣٧	معايير قبول المرضى
٣٨	معايير استبعاد المرضى
٣٨	طريقة زرع الدم
٣٩	التحليل الإحصائي
٤٠	استمارة المريض
٤١	نتائج الدراسة
٥٠	المناقشة و المقارنة مع الدراسات الأخرى
٥٨	الخلاصة

# الدراسة النظرية

تضمنت الدراسة النظرية مراجعة منهجية **systematic review** للنقاط الأساسية في مقارنة مريض الحمى المترافقة بنقص العدلات **neutropenic fever/febrile neutropenia**

و شملت النقاط التالية:

تعريف حمى نقص العدلات

العوامل المؤهبة

العوامل الممرضة (الجراثيم، الفطور، الفيروسات)

التشخيص

تقييم الخطورة

المعالجة

متابعة الحالة و تدبيرها

ايقاف المعالجة بالصادات الحيوية، تخريج المريض

من المشفى

دور الوقاية من الانتانات في مرضى نقص العدلات.

## أهم العوامل المرضية لدى مرضى النباتات النسيجية الحشوية

كثيرا ما تكون الحمى هي العلامة الأساسية للإنتان لدى مرضى مثبتي المناعة وخاصة ناقصي العدلات وقد تكون الدليل الوحيد على الإنتان. ولذلك فإن جمعية مثبتي المناعة (*Immunocompromised Host Society*) حددت تعريف الحمى المترافقة بنقص العدلات بـ: (١, ٢, ٣, ٥)

١- حرارة فموية واحدة تصل إلى (٣٨.٣ م) فموية فما فوق.

٢- أو حرارة مستمرة لمدة ساعة تتجاوز (٣٨ م) فموية.

٣- أو ارتفاع حرارة فموية إلى (٣٨ م) فما فوق لثلاث مرات أو

أكثر خلال ٢٤ ساعة بفواصل لا تقل عن ٤ ساعات.

أما مريض نقص العدلات (*Neutropenic Patient*) (٤, ٦, ٨)

فهو الشخص الذي يقل تعداد العدلات (ANC) لديه عن ٥٠٠ كرية/مل المطلق

أي مجموع عديدات النوى مع الخلايا المأطورة (الشريطية)

(*Band Forms & Polymorph nuclear cells*)



ويلحق بالتعريف نفسه من كان تعداد العدلات لديه بين (٥٠٠ & ١٠٠٠) كرية/مل

مع احتمال هبوط الرقم لديه بسرعة بسبب تلقي جرعة كيميائية.

مع ملاحظة مايلي:

-إن نموذج الحمى بوجود نقص العدلات غير نوعي وغير مشخص لأي نوع من الحالات الالتهابية سواء ترافقت بإنتان أو لا.

-كما أن الإنتان عند هؤلاء المرضى قد يقنع بتأثير بعض الأدوية الخافضة للحرارة كالستيروئيدات القشرية. (٥-٧)

-وعلى الرغم من أن الحرارة هي علامة للإنتان فيجب الأخذ بعين الاعتبار الأسباب الدوائية للحمى ومن أهمها (Cytosine Arabinoside)

ومنتجات نقل الدم والارتكاسات التحسسية. ولا ننسى الخباثة نفسها كسبب لارتفاع الحرارة.

ومع ذلك فقد لا ترتفع الحرارة كارتكاس للإنتان عند بعض المرضى ولأسيما المسنين منهم حيث قد يراجع هؤلاء بسوء حالة عامة أو بحالة صدمة

أو هبوط حرارة الجسم.

وهنا يجب التعامل مع الحالة كما لو أن الحمى موجودة ويكتسب هذا الموضوع أهميته من معدلات المراضة والوفيات العالية المرافقة.

حيث أن ٧٥% من وفيات مرضى حمى نقص العدلات تم عزوها للإنتان قبل عهد تطبيق العلاج الوريدي التجريبي بالصادات الحيوية. (١-٤)

## العوامل المؤهبة: (٩)

إن نقص العدلات في السرطانات عموماً والخباثات الدموية خاصة يحدث نتيجة الارتشاح النقوي أو العلاج الكيماوي أو الشعاعي.

ويحدث أكثر في مرضى الابيضاض ويشكل أقل في مرضى اللمفوما ومرضى الورم النقوي العديد وتزداد معدلات حدوث الإنتان عند مرضى نقص العدلات بوجود مؤهبات عديدة منها:

١- شدة نقص العدلات: وهو أهم عامل حيث تكون خطورة الإنتان عالية بتعداد عدلات مطلق أقل من ٥٠٠ كرية/ملم<sup>٣</sup> وتزداد أكثر بتعداد عدلات مطلق أقل من

١٠٠ كرية/ملم<sup>٣</sup> بينما تكون الخطورة منخفضة بتعداد عدلات مطلق أكثر من ٥٠٠ كرية/ملم<sup>٣</sup>

٢- الهبوط السريع في تعداد العدلات المطلق.

٣- طول فترة نقص العدلات وخاصة تجاوزها لـ (٧-١٠) أيام. (٦)

٤- وجود خباثة فعالة لم تدخل في مرحلة هوادة.

٥- وجود أمراض مشاركة يحتاج تدبيرها للاستشفاء.

٦- استخدام قناطر وريدية محيطية أو مركزية.

٧- العلاج بالأضداد وحيدة النسيلة (Anti-CD20). (٣٤)

٨- التهاب المخاطيات التالي للعلاج الكيماوي.

\* إضافة لما سبق هناك عوامل خطورة للإنتان تتبع الخباثة وما

يرافقها من خلل مناعي ويمكن تلخيصها بما يلي: (١٣، ٢٢)

١- في حالات استئصال الطحال تكثر الإنتانات بالجراثيم ذات

المحفظة)العقديات الرئوية-المستدميات النزلية-النيسريات السحائية)و

*Babesia* (البابيسيا). (١٢)

٢- في داء هودجكن: يتزامن نقص المناعة الخلوية "بسبب خلل في الخلايا

التائية" مع الإنتانات بالعوامل الممرضة داخل الخلايا مثل الليستريا

والسالمونيللا والمستخفيات المحدثه والمتفطرات السلية. (٤)

٣- في ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد و أورام الجملة العصبية المركزية

المعالجة بجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية تزداد خطورة الاصابة

بالمتكيس الرئوي الكاريني (*pcp*) سابقا والمسمى حاليا:

*(Pneumocystis Jiroveci)*

والجدول التالي يفصل في أشيع اضطرابات وسائل الدفاع عن الجسم لدى

مرضى الخباثات الدموية مع أشيع العوامل الممرضة لديهم:

Disease	Most common defense impairment	Most common pathogens
<b>Acute myeloid leukemia</b>	Neutropenia/neutrophil dysfunction Altered mucosal and skin integrity Altered cellular and humoral immunity(treatment related) Thrombocytopenia(poor wound healing)	Gram-positive(Staphylococci,Streptococci)and gram negative(Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae,Pseudomonas aeruginosa)bacteria Fungi(Candida , Aspergillus) Viruses[Herpes simplex(HSV), varicella-zoster(VZV)viruses;decreased incidence owing to prophylaxis] Parasites and pneumocystis carinii pneumonia(PCP)(rare)
<b>Acute lymphoblastic leukemia</b>	Neutropenia Altered skin and muscular integrity Altered cellular and humoral immunity(treatment-related) Thrombocytopenia(poor wound healing)	Gram-positive(staphylococci,streptococci)and gram-negative bacteria (E.coli,K.pneumoniae,P.aeruginosa) Fungi(Candida, aspergillus )
<b>Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma</b>	Altered cellular immunity Neutropenia and altered humoral immunity (less frequent and treatment-related)	Viruses (HSV,VZV-decreased incidence owing to prophylaxis) Parasites and PCP(rare,may be more common than that in AML owing to steroids and radiation). Bacteria(gram-positive ,gram-negative)and fungi(mostly treatment-related)
<b>Chronic lymphocytic leukemia</b>	Altered humoral immunity Altered cellular immunity (end-stage and treatment- related- e.g. steroids, fludarabine , cyclophosphamide) Neutropenia (end-stage and treatment-related)	Encapsulated bacteria(Streptococcus pneumoniae,Haemophilus influenza, Neisseria ssp.) Gram-negative bacteria(end-stage and treatment-related) Viruses, parasites, and PCP infections(end-stage and treatment-related)
<b>Multiple myeloma</b>	Altered humoral immunity Neutropenia(end-stage and treatment-related)	Encapsulated bacteria (S.pneumoniae , H.influenzae , Neisseria ssp.) Gram- negative bacteria(end-stage and treatment- related)

*Table1*-Common host defense impairment and pathogens encountered in patients with hematological malignancies

حيث يبدو من الجدول أن مرضى الأبييضاض الحاد ذوو خطر أكبر من غيرهم للإصابة بانتانات بجراثيم سلبية الغرام نتيجة نقص العدلات وسوء

وظيفتها بينما مرضى الإبيضاض اللمفاوي المزمن و (MM) معرضون أكثر لإنتانات غازية من العنقوديات والعقديات وخاصة الرئوية أما مرضى اللمفومات فلهيهم اضطراب بالمناعة الخلوية يؤدي إلى زيادة الإنتانات الفيروسية الخطرة وأهمها فيروس الحلا البسيط (HSV) و الإنتانات الفطرية بالمستخفيات.

إن الاجراءات العلاجية كالمستيريونيدات القشرية والعلاج الكيماوي وزرع النقي والتشعيع، كلها تؤدي لضعف الآليات المناعية لدى مرضى الخباثات الدموية.

وإن نقص العدلات التالي للعلاج الكيماوي يعد أكبر عامل خطر للإصابة بإنتان جرثومي خطير لدى هؤلاء المرضى كما ذكر أنفا.

كما أن هذه العلاجات تؤدي إلى تبدل المستعمرات الجرثومية الموجودة بشكل طبيعي على الجلد والأغشية المخاطية وتتداخل مع التغذية مما يؤدي لزيادة خطر الإنتان بالإضافة إلى أنها تؤدي إلى التهاب الأغشية المخاطية وتعرضها للغزو الجرثومي من قبل الجراثيم الموجودة بالسبيل الهضمي. (٥-٨)

## طيف العوامل الممرضة لدى مرضى الخباثات الدموية:

عموما لا يكشف مصدر الإنتان عند مرضى حمى نقص العدلات إلا في أقل من ٣٠% من الحالات وغالبا ما يكون تجرثم الدم هو التظاهرة الوحيدة لهذا الإنتان دون معرفة المصدر الأولي، والذي لا يكشف في أقل من ٢٥% من المرضى.

ويعتقد أن ٨٠% من الانتانات تكون بسبب عضويات من النبيت الجرثومي (Flora) على الجلد وفي الأمعاء (١, ٢, ٣, ٧)

أولا- الجراثيم: خلال العقود الثلاث الماضية كان هناك تغير كبير بطيف العوامل الممرضة لدى المثبتين مناعيا ومنهم مرضى الابيضاض الحاد مع أو بدون نقص العدلات.

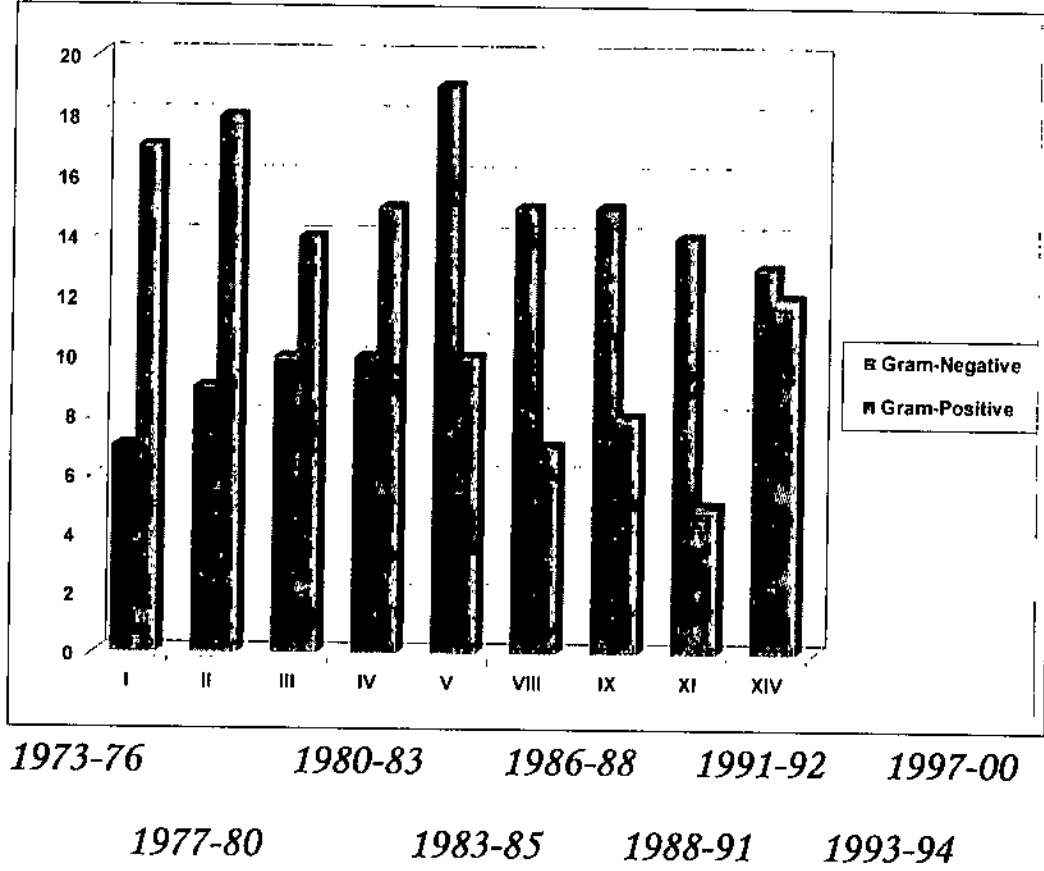
ففي بدايات الخمسينات والستينات كانت العنقوديات المذهبة هي الجرثومة التي أمكن عزلها في معظم حالات الحمى لدى المثبتين مناعيا.

ومع تطور البنسلينات المقاومة للببتا لاكتاماز بدأت تظهر العصيات سلبية الغرام على أنها السبب الأشيع وخاصة الايشيريشيا كولي و الكلبسيلا و الزوائف الزنجارية

### **E.Coli & Klebsiella & Pseudomonas aeruginosa**

ولكن بعد الثمانينات من القرن الماضي أظهرت دراسات عديدة عودة انزياح الطيف الجرثومي باتجاه ايجابيات الغرام.

of febrile  
episodes



{المخطط رقم (١) يبين تغير توزع الجراثيم المسببة للإنتان  
عند مرضى الحمى المترافقة بنقص العدلات مع الزمن.}

ويفسر هذا الانزياح بالأسباب التالية: (٧، ٥، ١٠)

١- الاستخدام الواسع للقنطرة الوريدية المركزية خاصة قبل حدوث نقص  
العدلات بفترة طويلة.

٢- استخدام أنظمة العلاج الكيماوي الشديدة السامة لمخاطبة السبيل الهضمي

33. Gaytan-Martinez J, Mateos-Garcia E, Sanchez-Cortes E, et al. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000; 31:388-92.
34. Mathur, P, Chaudhry, R, Kumar, L, et al. A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. *Med Oncol* 2002; 19: 267.
35. Lopez Dupla M, Martinez JA, Vidal F, et al. Clinical characterization of breakthrough bacteraemia: a survey of 392 episodes. *J Intern Moo* 2005; 258: 172-80.
36. Klastersky, J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia—more rational and less empirical?. *N Engl J Med* 2004;301:1445.
37. Heussel, CP, Kauczor, HU, Heussel, GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:796.
38. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25:247-59.
39. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. *Lancet Onco* 2003; 4:595-604.
40. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl1 :S32-7.
41. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* 2004; 12:555-60.
42. Adam B. Infections in patients with cancer. 2005; 139-49.
43. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebocontrolled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1295-301.
44. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactamamino glycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2003; 326: 1111.
45. Miguel A. Sanz , et al. Antimicrobial therapy and prevention in febrile neutropenia. *European onc. Disease* 2006; 81-4.
46. Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia—more rational and less empirical? *N Engl J Med* 2004; 351:1445-7.
47. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-9.
48. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Moo* 2002; 347:408-15.
49. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108:282-9.
50. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients



- with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003; 89:43-9
51. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341 :305-11.
  52. Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:312-8.
  53. Stanworth S, Massey E, Hyde C, et al. Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:CD005339
  54. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:4198-214.
  55. Aviles A, Guzman R, Garcia EL, et al. Results of a randomized trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with infection and severe granulocytopenia. *Anticancer Drugs* 1996; 7:392-7.
  56. Ozer, H, Armitage, JO, Bennett, CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18:3558.
  57. R. Sapolnik. Intensive care therapy for cancer patients. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:S231-S42.
  58. Suliman S., Hakoora A . The role of human G-CSF after induction chemotherapy in adults with AML. 2006; 51-5.
  59. Sipsas NY, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21 st century. *Cancer* 2005; 103: 11 03-13.
  60. Lehmebecher T, Stanescu A, Kuhl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection* 2002; 30: 1721.
  61. Penack O, Keilholz U, Thiel E, et al. Value of surveillance blood cultures in neutropenic patients—a pilot study. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 171-3.
  62. Buchheidt D, Bohme A, Comely OA, et al. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients—recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl2:S127-32.
  63. Tamura K. Initial empirical antimicrobial therapy: duration and subsequent modifications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl1 :S59-64.
  64. Douard MC, Arlet G, Longuet P, et al. Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1197-202
  65. Johansson E, Bjorkholm M, Bjorvell H, et al. Totally implantable subcutaneous port system versus central venous catheter placed before induction chemotherapy in patients with acute leukaemia—a randomized study. *Support Care Cancer* 2004; 12:99-105.

66. Viscoli C, Paesmans M, Sanz M, et al. Association between antifungal prophylaxis and rate of documented bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1532-7.
67. Glasmacher A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 Suppl 1:i23-i32.
68. Hess U, et al. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 1998 Jul;6(4):402-9.
69. D. Pectasides, et al. Piperacillin/tazobactam monotherapy versus combination ceftazidime plus amikacin for the treatment of febrile neutropenia in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006; Vol 24,18S: 18590.
70. Penack O, Keilholz U, Thiel E, et al. Value of surveillance blood cultures in neutropenic patients – a pilot study. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58:171-3.

772707