

# **Oxytetracycline'in Diyabetli Hastalarda Kan ve Insulin Düzeyine Etkisi**

**Doç. Dr. Kuddusi CENGİZ**

**Doç. Dr. Muhlise ALVUR**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Samsun.

## **Ö Z E T**

Bu çalışmada, tip I ve tip II diyabetes mellituslu 54 hasta ve 16 sağlıklı kişide Oxytetracycline'in (OTC) kan şekeri ve insulin seviyelerine etkisi araştırıldı.

Hastalara OTC verilmesiyle kan şekeri seviyelerinde belirgin bir azalma ( $P<0.01$ ) ile birlikte, tip I diyabetli hastalarda plasma insulin seviyesinde düşme, tip II diyabetli hastalarda da plasma insulin seviyelerinde yükselme gözlemlendi ( $P<0.01$ ). Kontrol grubunda da, OTC verilmesiyle kan şekeri seviyesinde azalma ve insulin seviyesinde artma mevcuttu ( $P<0.05$ ).

Geniş spektrumlu antibiyotik olan OTC tip I diyabetes mellituslu hastalarda plasma insulin seviyesini azaltıp, tip II diyabetes mellituslu hastalarda ise plasma insulin seviyesini artırıp, kan şekeri düşürmüştür. Böylece, OTC'nin diyabetli hastalarda tedaviye yardımcı olabileceği düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler :** Oxytetracycline, diabetes mellitus, glukoz, insulin

## **S U M M A R Y**

In this study, we investigated the effect of Oxytetracycline (OTC) on blood glucose and insulin levels. On the 54 patients with type I and type II diabetes mellitus and 16 healthy subjects as control.

After OTC was given The blood glucose levels significantly decreased in the patients with type I and type II diabetes mellitus ( $P<0.01$ ), and plasma insulin levels decreased in the patients with type I diabetes mellitus and plasma insulin levels increased in the patients with type II diabetes mellitus ( $P<0.01$ ). Also, blood glucose levels decreased and insulin levels increased in the control group ( $P<0.05$ ). But, this changing in the Control group was less than the patients ( $P<0.05$ ).

OTC which is known a broad spectrum antibiotic was observed to decrease blood level, increasin gthe usage of insulin in type I diabetes mellitus and increasing insulin level in type II diabetes mellitus.

**Keywords :** Oxytetracycline, diabetes mellitus, glucose and Insulin.

## GİRİŞ

Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan oksitetrasiklinin (OTC) karbonhidrat metabolizmasını etkilediği deney hayvanlarında ve az sayıda insanlar üzerinde gösterilmiştir (1-4). Tolbutamide veya dışarıdan insulin alan hayvanlarda ve insanlarda OTC'nin insulin ve insulinotrofik ajanların etkisini artırarak, karbonhidrat metabolizmasını etkilediği, şiddetli bir çok metabolik bozuklukları azalttığı rapor edilmiştir (1, 5, 6). Bu bilgilerin ışığı altında tip I ve tip II, Diyabetes mellituslu hastalarda OTC etkisinin araştırılmasının yararlı olacağını planladık.

## MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada ortalama yaşı  $41.18 \pm 1.89$  (22-58 yıl) yıl olan, 16 kadın ve 11 erkek toplam 27 tip I diyabetes mellituslu ve ortalama yaşları  $53.62 \pm 2.07$  yıl (30-70 yıl) olan, 17 si kadın 10'u erkek, toplam 27 tip II diyabetes mellituslu hasta çalışmaya alındı. Tip I diyabetes mellituslu hastalarda ortalama kilo  $59.45 \pm 1.69$  (47-74 kg) kg, boy  $1.65 \pm 0.01$  mt. (1.52 - 1.9 mt), tip II diyabetes mellituslu hastalarda ortalama kilo  $68.78 \pm 2.21$  (50-86) kg, boy  $1.66 \pm 0.37$  (1.49 - 1.75) mt idi. Kontrol grubunda boy ve kilo bakımından çok büyük farklılığı olmayan, son üç ayda hiç bir ilaç kullanmayan ve hastalığı olmayan 9'u kadın 7'si erkek 16 sağlıklı kişi çalışmaya alındı.

Hastalarımızda komplikasyon olarak, Tip I diyabetli hastalardan 12 (44.44 %) tanesinde nöropati, 6 (22.22 %) tanesinde nefropati ve 5 (18.51 %) tanesinde retinopati vardı. Hastalardan 4 tanesinde

komplifikasyon yoktu. Tip II diyabetli hastalardan 16 (59.25 %) tanesinde nöropati, 5 (18.51 %) tanesinde nefropati, 4 (14.81 %) tanesinde retionopati mevcuttu. Tip II diyabetli hastalardan 2 (7.40 %) tanesinde komplifikasyon gelişmemişti.

Hastaların tümü hastanemizde takipte olup, acil durumlarında hemen, normal durumlarında üç ayda bir kontrol edilmekteydiler. Hastalar boy ve kilolarına göre uygun kaloride diyet, insulin ve oral antidiyabetik (tolbutamide) ilaç almaktaydılar. Test sırasında hastaların aldıkları diyet ve ilaçlarda hiç bir değişiklik yapılmadı. Diyabet dışında başka hastalığı olanlar, çok ağır diyabeti olanlar ve ideal boy ve kilodan çok farklı olanlar çalışmaya katılmadı. Tüm hastalara 3 gün 4x250 mg/gün oxytetracyeline (Terramycin, pfizer Co., New York,) verildi. Üç günün sonunda serum glukoz ve İnsulin düzeyleri ölçüldü. Hasta ve kontrol gruplarında OTC öncesi ve sonrası glukoz değerleri oksidaz method kullanılarak Beckman Glucose Analyzer (Beckman Instruments, Fullerton, California) kullanarak ölçüldü. Plazma insulin düzeyi ise, Hales ve Randle (7) metodunda hafif değişiklik yapılarak uygulandı.

## BULGULAR

Bu çalışmada, tip I diyabetes mellituslu 27 ve tip II diyabetes mellituslu 27 olmak üzere toplam 54 diyabetli hasta ve 16 sağlıklı kişide, kan şekeri ve plazma insülin düzeyi üzerine OTC'nin etkisi araştırıldı (Tablo I).

**Serum Glukoz Düzeyi :** Tip I diyabetes mellituslu hastalarda OTC tedavisi ile serum glukoz değerleri istatistiksel olarak önemli ölçüde azaldı ( $P<0.01$ ). Hastalardan 4 (14.81 %) tanesinde hipoglisemi gözlemlendi. Hipoglisemiye giren hastalarda almakta oldukları insulin dozu % 50 oranında azaltıldı. Tip II diyabetes mellituslu hastalarda da OTC verildikten sonra serum glukoz düzeyi önemli ölçüde azaldı ( $P<0.01$ ). Bu grup hastalardan hipoglisemiye giren olmadı. Kontrol grubundaki hastalarda da OTC sonrası serum glukoz düzeyinde azalma mevcut olup ( $P<0.05$ ), hasta grubundakilere oranla daha azdı.

**Plasma Insulin Düzeyleri :** Tip I diyabetes mellituslu hastalarda OTC verildikten sonra plazma insulin düzeyleri belirgin bir şekilde azaldı. OTC öncesi ve sonrası plazma insulin düzeyleri istatistiksel olarak oldukça farklıydı ( $P<0.01$ ). Tip II diyabetes mellituslu hastalarda OTC verildikten sonra plazma insulin düzeylerinde belirgin

artma gözlemlendi. OTC öncesi ve sonrası plazma insülin değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça önemliydi ( $P < 0.01$ ). Kontrol grubunda ise OTC tedavisi ile plazma insülin düzeyinde artma mevcuttu ( $P < 0.05$ ).

İnsülin İndeksi : Tip I diyabetes mellituslu hastalarda OTC öncesi ve sonrasında insülin indeksinde istatistiksel olarak eşler arası anlamlı bir farklılık yoktu ( $P > 0.05$ ). Fakat, tip II diyabetes mellituslu hastalarda OTC öncesi ve sonrası insülin indeksinde çok belirgin bir artma vardı. Ve bu artış istatistiksel olarak oldukça önemliydi ( $P < 0.05$ ). Kontrol grubundaki kişilerde de OTC verildikten sonra insülin indeksinde istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlendi ( $P < 0.05$ ).

**Talo I : Hastalar ve Kontrol Grubundaki Değerler**

Gruplar	Sayısı	Serum Glukoz Düzeyi (mg/dl)		Plazma İnsülin Düzeyi ( $\mu$ U/mg)	
		OTC Öncesi	OTC Sonrası	OTC Öncesi	OTC Sonrası
Tip I Diyabetes Mellitus	27	252.88 $\pm$ 18.54	155.59 $\pm$ 15.92	90.27 $\pm$ 28.89	74.31 $\pm$ 25.81
Tip II Diyabetes Mellitus	27	222.74 $\pm$ 19.81	159.89 $\pm$ 16.08	15.21 $\pm$ 2.11	35.19 $\pm$ 8.10
Kontrol	16	73.35 $\pm$ 3.54	65.85 $\pm$ 2.15	5.50 $\pm$ 0.54	8.13 $\pm$ 1.74

## TARTIŞMA

Deneyssel çalışmalar ve sporadik vakalardaki gözlemlerle OTC'nin karbonhidrat metabolizmasını etkilediğini, kan şekeri düzeyini düşürdüğü, metabolik bozuklukları düzelttiği bildirilmiştir (1-6). OTC'nin gerçek etki mekanizması henüz kesinlik kazanmamakla birlikte, kronik OTC kullanımının, insülin ve insülinojenik ajanların potansiyelini artırarak kan şekeri azalttığı, adalenin insüline duyarlılığını artırdığı, karaciğerde insülin reseptörlerinin düzenlediği,  $\beta$  hücrelerinin regranolasyonunu ve insülin sekresyon cevabının normalizasyonunu sağladığı bildirilmiştir (8).

Çalışmamızda hastaların almakta oldukları diyet, insülin ve oral antidiyabetik ilaç dozunda hiçbir değişiklik yapılmadı. OTC verildikten sonra hem tip I diyabetli hem de tip II diyabetli hastalarda kan şekeri düzeylerinin önemli derecede azaldığı gözlemlendi. Tip I diya-

betli 4 (14.81 %) hastada hipoglisemi gelişti. OTC öncesi kan şekerler düzeyleri 118 mg/dl, 127 mg/dl ve 169 mg/dl ve 268 mg/dl olan hastalarda OTC verildikten sonra alınan kan şekerleri sırasıyla 31 mg/dl, 48 mg/dl, 42 mg/dl ve 41 mg/dl bulundu. Hastalarda hipoglisemi semptomları gözlemlendi. Aynı hastalarda OTC öncesi plazma insülin düzeyleri 17.77  $\mu\text{Ü/ml}$ , 15.75  $\mu\text{Ü/ml}$ , 12.49  $\mu\text{Ü/ml}$  ve 16.62  $\mu\text{Ü/ml}$  iken, OTC verildikten sonra sırasıyla 8.26  $\mu\text{Ü/ml}$ , 5.99  $\mu\text{Ü/ml}$ , 7.12  $\mu\text{Ü/ml}$  ve 2.72  $\mu\text{Ü/ml}$  olarak bulundu. Bu hastalarda insülin dozu % 50 oranında azaltılarak çalışma tamamlanabildi. Tip I diyabetes mellituslu hastalarda OTC verilmesiyle hem kan şekeri hem de plazma insülin düzeyi önemli derecede azalmış, ( $P<0.01$ ) bulundu. Aynı zamanda OTC tedavisi ile dışardan verilen insülin dozunda da önemli derecede azalma gözlenmiştir. Tip I diyabetli hastalarda kan şekerinin azalması plazma insülininde azalma ile birlikte olduğundan, OTC insülinin kullanımını artırarak veya karbonhidrat tüketimini hızlandırdığı düşünülebilir. Literatürde yapılan deneysel çalışmalarda; OTC, fonksiyonel  $\beta$  hücrelerinin yokluğunda eksojen verilen insüline dokuların duyarlılığını artırdığı, insülin etkisinin potansiyelize edildiği ve kullanımını artırdığı bildirilmiştir (4-6). OTC,  $\beta$  hücrelerine direkt etki ederek, etkisi süresince dolaşan insülin seviyesindeki düşmeye insülin reseptör aktivitesindeki artış eşlik ederek plazma glukoz seviyesini normale indirir, eğer periferin artmış sentivitesi glukoz ve insülin seviyelerinin normale dönmesinde birincil faktörse, plazma glukoz seviyesindeki bir düşmenin öncesinde veya hiç değilse aynı anda plazma insülin seviyesinde bir azalma olması beklenir (5). Çalışmamızda, OTC tedavisi ile hem kan şekerinde hem de plazma insülin düzeyindeki azalma her iki mekanizma ile olabilir.

Çalışmamızda tip II diyabetes mellituslu uhalalarda, OTC verilmesiyle kan şekeri önemli ölçüde azaldı. Bu gruptaki hastaların hiç birisinde hipoglisemi gözlenmedi. Bu grup hastalardaki kan şekerinde azalma, tip I diyabetinden farklı olarak, plazma insülin düzeyinde artma ile birlikte olup, kan şekeri önemli derecede azalmış ve plazma insülin düzeyi önemli derecede artmış ( $P<0.01$ ), bulundu. Bu grup hastalarda OTC ya tek başına yada oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte hastalardaki mevcut insülin miktarını artırarak kan şekerini düşürmüş olabilir. Literatürde invivo olarak OTC'nin insülin ve insülinotrofik ajanların etkisini potansiyelize ettiği ve metabolik bazı bozuklukları düzelttiği bildirilmiştir (4, 9, 10). Yine yapılan çalışmalarda OTC tedavisi ile hayvanların gıda alınımında önemli derecede bir azalma olduğu bildirilmişse de, sonra yapılan çalışmalarda sadece diyet kısıtlanması diyabetik durumu düzeltmediği gösteril-

miştir (6). Çalışmamızda da hastalarımızın gıda alınımında hiçbir değişiklik olmamıştır.

Çalışmamızda tamamen sağlıklı olan kişilerde OTC'nin etkisi araştırıldığında; sağlıklı kişilerde de OTC verilmesiyle kan şekerinin azaldığı, plazma insülin düzeyinin arttığı gözlemlendi. Kan şekeri ve plazma insülin düzeyinin arttığı gözlemlendi. Kan şekeri ve plazma insülin düzeylerindeki değişikliklerin diyabetik hastalardaki kan şekeri ve plazma insülin düzeylerindeki değişikliklerden daha az olduğu gözlemlendi. Literatürde hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, OTC etkisinin normal ratlarda az, diyabetik ratlarda daha fazla olduğu bildirilmiş olup (6), çalışmamızın bu bölümü ile uyumluluk göstermektedir.

Sonuç olarak, geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak bilinen OTC'nin karbonhidrat metabolizmasını etkilediği, kan şekerini düşürdüğü gösterilmiştir. OTC'nin bu etkiyi nasıl yaptığı kesin olarak belli olmayıp, ilacın hücresel düzeyde çalışmasının yararlı olabileceği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

- 1 — Begin-Heick, N., Bourrassa, M., and Heick, H.M.C. : The effect of Oxytetracycline on insulin resistance in obese mice. *Biochem J.* 142 : 465-75, 1974.
- 2 — Hiatt, N., and Bonorris, G. : Insulin response in pancreatectomized dogs treated with oxytetracycline. *Diabetes* 19 : 307-311, 1970.
- 3 — Hiatt, N., Bonorris, G., and Coverdale, M.G. : Oxytetracycline and hypoglycemia with convulsions in pancreatectomized dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 122 : 489-493, 1966.
- 4 — Miller, J.B. : Hypoglycemic effects of oxytetracycline. *Br. Med. J.* 2 : 1007, 1966.
- 5 — Dalpe-Scott, M., Heick, H.M.C., Begin-Heick, N. : Insulin Secretion in the Obese (ob/ob) Mouse. *Diabetes* 32 : 932-937, 1983
- 6 — Dalpe-Scott, M., Heick, H.M.C., and Begin-Heick, N. : Oxytetracycline treatment improves the response to insulin in the spontaneously diabetic (BB) rat. *Diabetes*, 31 : 53-59, 1982.
- 7 — Hales, C.N., and Randle, P.J. : Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. *Biochem. J.* 88 : 137-146, 1963.
- 8 — Dubuc, P.U. and Willis, P.L. : Age dependent effect of Oxytetracycline on ob/ob mice. *Diabetologia* 14 : 129-139, 1978.
- 9 — DeLollis, C., and Privitero, F. : Modification of glucose tolerance by oral administration of Terramycin. *Athena (Roma)* 20 : 26-29, 1954.
- 10 — Begin-Heick, N., Heick, H.M.C., and Norman M.G. : Regranulation of in vivo insulin secretion in ob/ob mice treated with oxytetracycline. *Diabetes* 28 : 65-70, 1979.

# Neoplastik Hastalıklarda Görülen Enfeksiyonlar

Doç. Dr. Kuddusi CENGİZ  
Dr.ERCÜMENT OVALI

Son yıllarda kanserin tanı ve tedavisindeki gelişmeler, kanserli hastaların yaşam süresini uzatmıştır. Prognozun iyi olmasında çeşitli faktörler rol oynar bunların başında, bu hastaların çoğunda gözlenen enfeksiyonların erken tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler gelir. Bütün bunlara karşı enfeksiyonlar hematolojik ve diğer kanserli hastalarda morbidite ve mortalitenin en başta gelen nedenlerindedir. Yeni bulunan kanser kemoterapatikleri konakçı koruma mekanizmalarını bozmakta buna ek olarak uzun yaşam süresi ve çoğu kez uygunsuz olarak kullanılan antibiyotikler, özellikle nadir görülen organizmaların neden oldukları enfeksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Hematolojik malignensili hastalarda enfeksiyon en başta gelen (% 70) ölüm nedenidir.

## NEOPLASTİK HASTALIKLARDA ENFEKSİYONLARA YATKINLIK VE NEDENLERİ :

Enfeksiyonun gelişmesinde üç temel öge vardır.

- 1 — Enfeksiyöz ajanın virulansı
- 2 — Enfeksiyöz organizimlerin sayısı
- 3 — Konağın defans gücü

Neoplastik hastalarda normal florda bulunan birçok organizm öldürücü enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Buna neden olan da yukarıda sayılan 3 temel öğeden 3. olan konağın defans gücünün, yani immun sistemin primer veya uygulanan tedaviye sekonder olarak bozulmuş olmasıdır.

**Tablo I : Neoplastik hastalarda izlenen enfeksiyöz ajanlar**

<b>Bakteriyal</b>	<b>Fungal</b>
Listeria monocitogenes	Candida
Salmonella	Cryptococcus
Nocardia	Neoformans
Mycobacterium tuberculosis	Histoplazma kapsülata
Enteric bakteriler	Aspergillus
	Coccidioides immitus
	Sporotrichum schenckii
<b>Parazitik</b>	<b>Viral</b>
<b>Pönomosistis</b>	CMV
Pönomosistis	Herpes simplex v.
Carini	Varicella-zoster v.
Toxoplazma gondii	Vaccinia v.
	Measles v.

(Med. clinics of North America Vol 55 no 3 may 1971'den aktarılmıştır.) Neoplastik hastalarda konağın defans gücünün azalmasında şu nedenler rol oynamaktadır.

1 — Matür granülositleri azaldığı (akut lösemilerde olduğu gibi) durumlarda Fagositöz bozulabilir.

2 — Gecikmiş hypersensitivite (tip IV immünolojik reaksiyon) veya hücre sel immün cevap bozulabilir. Sıklıkla Hodgkin lenfoma da ve daha az olarak diğer lenfomalarda ve kronik lösemilerde bozulmaktadır.

3 — Humoral immün cevapta bozukluk : KLL, lenfosarkoma, MM, lenfoma ve diğer lösemiler gibi neoplastik hastalıklarda humoral immün cevap bozulmaktadır (Tablo 2 de neoplastik hastalıklar-daki immün defektler özetlenmiştir).

4 — Solid tümörlerin yaptıkları bronş, üriner sistem obstruksiyonları enfeksiyonlar için iyi birer zemin oluşturmaktadır.

5 — Lösemi ve lenfomada olduğu gibi oluşan kanamalar, ekimozlar, peteşiler sonucu cilt ve mukozaya enfeksiyonlarda daha hassas bir vaziyete gelmektedir.

6 — Hastalarda uygulanan kanser kemoterapisinde aşağıdaki yollarla konağın direncini bozmaktadır.

İ — Radyasyon kemoterapisi ve alkylating ajanlar aynı mekanizma ile granülositik mononuclear aktivitesinde ve gamoglobulin fonksiyonlarında depresyon yaparlar.



ii — Antimetaboliter, antikanser antibiyotikleri, vinca alkaloidleri farklı mekanizmalarla her 3 immün sistemi de bozar.

iii — Adrenocortikosterodiler mononucleor hücre fonksiyonlarını ve globin fonksiyonunu azaltırlar.

iiii — Bu ilaçların oluşturacağı trombositopeniye bağlı kanamalar veya multibl mukozal ülserasyonlar enfeksiyona eğilimi artıracaktır.

7 — Neoplastik hastaların bir çoğunun hospitalize edilmesi enfeksiyonlara karşı çeşitli antibiyotiklerin kullanılması hastalıkların normal floransını bozarak süper enfeksiyonlara zemin hazırlayacaktır yine hastane enfeksiyonlarının antibiyotiklere dirençli olması hastalara uygulanan minör cerrahi girişimler (cut down açılması, sonda takılması vb). enfeksiyon riskini artıracaktır.

**Tablo II : Neoplastik hastalarda çeşitli immün defektler**

<b>PMN lokositlerin rol oynadığı defansın bozukluğu</b>	<b>Mononuclear hücrelerin rol oynadığı immün defans bozukluğu (makrofaj) ve/veya lenfositler</b>	<b>humoral immünite bozukluğu immunoglobüler opsoninler ve diğerleri</b>
ALL	Hodgink lenfoma	KLL
AML	lenfosarkoma	MM
leukolenfo sarkoma	diğer lenfomalar	lenfosorcoma diğer
kemoterapi	lösemiler	lösemiler ve lenfomalar
	Kemoterapi	Kemoterapi

### **ENFEKSİYONLARIN SIKLIĞI VE NATÜRÜ**

Akut lösemili hastaların % 70'inde, solid tümörlü ve lenfomalı hastaların % 50'sinde ölüm enfeksiyöz ajanlar yüzünden olmaktadır. Mojör öldürücü bakteriyel enfeksiyonlar gram (—) basiller (Klepsiella enterobakter ve psudomonas) tarafından oluşturulur. Neoplastik hastalarda elbetteki en büyük problem enfeksiyonlar değildir. Ancak remisyondaki hastalarda görülebilecek majör komplikasyondur. Akut lösemili hastalarda enfeksiyon karşımıza majör komplikasyon olarak çıkmakta remisyonda iken dahi % 64 oranında fetal enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Lösemili hastalarda dissemine enfeksi-

yonlar % 80 oranında ürüner enfeksiyonlar, Gis enfeksiyonları ve USYE'ları ise daha düşük oranda izlemektedir. Anorektal enfeksiyonlar ise çok ender izlenirse de oluştuğunda dissemine olma eğilimleri çok yüksek olmaktadır.

Neoplastik hastalarda penicillin ve diğer hastalıklar bulunana kadar g (+) enfeksiyonlar en sık izlenen enfeksiyöz ajanlar iken antibiyotiklerin tedavi alanına girmesi ile sırayı gram (-) bakterilere kaptırmışlardır. Aneorob enfeksiyonların malignensili hastalarda izleme sıklığı düşüktür (% 5) bunlarda Clostridyum Bacterioides en sık izlenen ajandır. Son yıllarda yapılan çalışmalar özellikle lenfoma ve akciğer karsinomlarında mykobakteriyal enfeksiyonların önemli problemler yarattığını göstermektedir.

Malignensili hastalarda fungal enfeksiyonların insidansı son yıllarda gittikçe artmaktadır son 10 yıllık peryodda Fungal enfeksiyon insidansı % 10'dan % 30 kadar çıkmıştır. Ancak klinikte fungal enfeksiyonlara tanı konması güçlük arz etmektedir. Örneğin candidanın spesmenlerde üretilmesi tanıda pek yardımcı olmaz. Çünkü normal florada bulunabilmektedir yine yapılacak serolojik testlerin immun mekanizmalarının bozulduğu malignensilli hastalarda yardımcı olacağı açıktır. Candidiazisin tanısı bu hastalarda ancak tipik deri ve mukoza lezyonlarını görmekle koyabilmekteyiz. Bir başka fungal ajan olan Aspergillozis ve phycomycozis tanısında bu ajanları kültürlerde üretmek güç olduğu için kolaylıkla konulmamaktadır, fungal enfeksiyonlardan kriptomokokal enfeksiyonlar kriptomokokal antijen testi sayesinde malignensili hastalarda en kolay tanı alan fungal enfeksiyonlardan kriptomokokal enfeksiyonlar kriptomokokal antijen testi sayesinde malignensili hastalarda en kolay tanı alan fungal enfeksiyonlardır.

Bu hastalıklarda viral enfeksiyonları incelediğimizde malignensili ve özellikle kanser kematerapisi olan hastalarda viral enfeksiyon insidansının arttığı ve dissemine olma eğilimlerinin çok fazla olduğunu görürüz. Örneğin H. simplex ve H. Zoster enfeksiyonları karşımıza çok çıkar ve dissemine olma eğilimindedirler. CMV enfeksiyonlarının da kemik iliği transplasyonu yapılanlarda oldukça sık görüldüğünde belirtmek gerekir.

Kanserli hastalarda görülen enfeksiyonlardan bir başka grupta parazitik ajanlardır. Toxaplozma gandii, ponomocystis carinii gibi parazitik ajanların kanser kemoterapisi alan hastalardan önemli enfeksiyonlara yol açtıkları bilinmektedir.

## EN ÇOK GÖRÜLEN ENFEKSİYON BULGULARI VE ORJİNİ TESPİT EDİLMEYEN ATEŞ

Bakteriyal enfeksiyonların tanısı genellikle kanserli hastalarda zordur. Bu hastaların çoğunda çoğunlukla defans sistemleri zayıflamış, sıklıkla nötroperik hastalar olup cellüler exudasyon, lökosit diapedezi inflamatuvar konak cevabı azalmış veya suprase edilmiştir. Klasik enfeksiyon bulguları atipik veya hiç olmayabilir. Neoplastik hastalarda nötroplni esnasında ateş olursa enfeksiyon düşünülmemelidir ve hemen tam anlamıyla bir fizik muayene yapıp, kan idrar balgam ve boğaz kültürleri alınıp aerop, anaerop, atipik ve fungal patojenler aranmalıdır. Kültürler ateşli idevrelerde her gün en az üç kez kan alarak tekrarlanmalıdır. Röntgenografik çalışmalarda varsa enfeksiyon odağının belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Birçok ateş vakasında neden tespit edilememektedir, ve nedeni anlaşılmayan ateş FUO terimi (fever of unknown origin) ile ifade edilmektedir. Malignensili hastalarda FUO neden olabilecek durumlar şunlardır.

1 — Dirençli bakteriyal enfeksiyonlar

2 — Doku nekrozu ile beraber seyreden bakteriyal enfeksiyonlar.

3 — Nonbakteriyal enfeksiyonlar (Fungal, viral, aside rezistans bakteriler, toxoplazmozis)

4 — Bakterial süper enfeksiyonlar

5 — Malignensiye bağlı ateş

6 — Fungal süper enfeksiyon

7 — İlaç ve transfüzyon ateşi.

Özellikle nötropenik hastalarda enfeksiyöz ve non enfeksiyöz ateşi birbirinden ayırmak oldukça güçtür. Ancak FUO bulunan vakaların 2/3 de Antibiyotik tedavisi hastaları afebril hale getirmektedir. Yine yapılan çalışmalarda, nedeni bilinmeyen ateşi olan nötropenik vakalarda agresif antibiyotik tedavisine rağmen prednizolonun ateşi hızla kontrol altına alması halinde bu testin spesifik olmakla birlikte fungal bir enfeksiyona işaret ettiği ifade edilmektedir.

### 8 — MALİGNENSİLİ HASTALARDA ENFEKSİYON TEDAVİSİ

Kullanılan antibiyotikler (nötropenik malignensili hastalarda) Antipsoudomonal ajanlar

Azlocillin, carbenisilin, ticarsillin, cefsulodin geniş spektumlu penisilinler

Mezlocillin, piperacillin, ticarcillin + klavulonik Asid antipsoudomonal aktivitesi bulunmayan geniş spektumlu sefolosporinler

cefotxime, ceftizoxime, ceftriaxone

antipsödomonal aktiviteli geniş spektrumlu sefalosporinler  
seftazidime, cefoperazone, moxolactam  
monobaktamlar (gram (+) aktivitelemeyenler)

Aztreonam

Thienamycins

Imipenem + ocilostatin

Anti stafilokokal ajanlar

Metlicillin, nafcillin, oxacillin

Anti gram (+) ajanlar

voncomycin

Anti anaerobik ajanlar

cefoxitin, clindamycin, metranidazole

miscellaneous

Trimethoprim/sulfomethoxazole

Ammoglikozidler

Amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramycin

### PROFLAKTİK TEDAVİ

Nötroperik hastalar tabii bariyerlerin kırıldığı enfeksiyonlara yatkın kişilerdir. GIS mukozası ve cilt bu açıdan enfeksiyonlara en yatkın bölgedir. Trimethoprim-sulfomethoxazole (TMP-SMZ) 160 mg TMP-800 mg SMZ oral yoldan günde 2 kez verildiğinde granülo-sitopenisi olan hastalar da enfeksiyon insidansını önemli ölçüde azalttığı, lokosit kemotoksis ve fagositozuna olumlu etkilerde bulunduğu gözlemlenmiştir. Yine oral yoldan verilecek Nystatin süspansiyonu 6 saatte bir 10 ml verilmesinin GIS de fungal kolonizasyonu minime indirdiği ifade edilmektedir.

### ATEŞİN TEDAVİSİ

Primer olarak ateşin düşürülmesinde aspirin ve benzeri ilaçlardan kullanılmaması gerektiği trombositopenisi olan hastalarda kanama riskini artırdığı tespit edilmiştir.

### ENFEKSİYON TEDAVİSİ

Maligensilli hastalarda enfeksiyonların tedavisi immün defans sistemlerinin bozuk olması nedeniyle özellik arzeder. Nötroperik malignensilli hastalarda yapılan çalışmalarda aminoglikozidlerin etkinliklerinin azaldığı tespit edilmiştir. Aşağıdaki tabloda çeşitli antibiyotiklerin nötrofil sayısına bağımlı olarak değişen etkileri özetlenmiştir. Bu tabloda aminoglikozidlerin nötrofil sayısının  $1000/\text{mm}^3$  altına indiği durumlarda etkinliklerini yitirdiği görülmektedir.

Antibiyotik	Nötrofil sayısı/mm <sup>3</sup>					
	100		101-1000		1000	
	N	% başarı	N	% başarı	N	% başarı
gentamycin	23	22	17	53	24	79
Tobramycin	21	24	10	70	28	79
Amikacin	25	64	24	63	10	80
Sisomycin	20	50	14	71	4	75
Cepholosporin	33	24	33	67	14	50
Carbenisilin	16	75	26	88	9	50
Ticarcillin	12	92	4	75	4	100

(Bu tablo seminers in oncology Vol : 5 no 2 ,1978'den alınmıştır.)

N = Hasta sayısı

Bir başka çalışmada çeşitli antibiyotiklerin psoudomonas enfeksiyonlarına nötropenik hastalardaki etkinlikleri şu şekilde özetlenmiştir. Bu tablonun 10 yıllık araştırmaların bir ürünü olduğu ifade edilmektedir.

Nötrofil sayısı/mm <sup>3</sup>	Betalaktam		Ammoglikozid		Betaloktam + Aminoglikozid	
	N	% başarı	N	% başarı	N	% başarı
	100	43	70	53	17	101
101-1000	26	69	24	13	54	67
1000	17	26	41	54	53	70

Bu tablo Am jour. Med. Vol 81 july 28 1986 dan değiştirilerek alınmıştır.

Yukarıdaki tablodan anlaşılacağı gibi nötroperik hastalarda antipsoüdomonal Betalaktam antibiyotiklerin etkileri aminoglikozidlerden çok üstündür Betalaktamların aminoglikozidlerle kombinasyonu da tedavideki başarıyı artırmaktadır.

European organization for Research on treatment of cancer (EORTC) grubun yaptığı çalışmalarda (1986'ya kadar olan çalışmalar) çeşitli kombinasyonlar birbiri ile karşılaştırılmıştır. Carbenisilin + gentamisin cepholotin + gentamycin Mezlocilin + amikasin, Azlosilin + Amikasin cefotaksim + amikasin kombinasyonları. Çeşitli kanserli vakalarda çalışılmış aralarında büyük farklar bulunmadığı ifade edilmiştir. Yalnız bir çalışmada Azlocillin + Amikasin kombinasyonunu bakteriyemik enfeksiyonlarda çok daha etkili olduğu gösterilmiştir.

3'lü antibiyotik kombinasyonu ikili kombinasyonlarla etkinlik açısından çeşitli araştırmalarda çalışılmış ve 3'lü kombinasyonların bir avantajı olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmalarla cephalosporin + penisilin + gentamisin, karbenisilin + cephalotin + gentamisin gibi kombinasyonlar değerlendirilmiştir (Am jour med vol 81 1987)

Nötropenik hastalarda 2 Beta laktam antibiyotik'in kombinasyonları etkinlik açısından çalışılmıştır. İlk kez 1968'de karbenisilin + cephalotin kombinasyonu kanamisin + karbenisilin kombinasyonları ile karşılaştırılmış ve eşdeğer etkinlik olduğu tespit edilmiştir. EORTC tarafından karbenisilin (tikarcilin) + cephalotin; karbenisilin + gentamisin kombinasyonları karşılaştırılmış alınan sonuçlarda G — enfeksiyonlara karşı iki betalaktam kombinasyonun zayıf etkili olduğu bulunmuş yalnız çalışmaya alınan vakaların hepsinde etken E. coli olup her iki B laktamda dirençli imiş. Bir başka çalışmada ise karbenisilin + cefamandole ile karbenisilin + tobramycin karşılaştırılmış ve etkinliklerin aynı olduğu tespit edilmiştir. Bunu destekleyen birkaç çalışma literatürde mevcuttur.

3. kuşak sefalosporinlerin tedavi alanına girmesi ikili betalaktom antibiyotik uygulamasında etkili sonuçlar alınmasına neden olmuştur. Örneğin antipsödomonal penisilinlerin moxalaktam ile kombinasyonu tobramycin + moxalaktam ile karşılaştırılmış ve etkinlikleri eşdeğer bulunmuştur. Benzer olarak piperasillin + moxalaktam piperasillin + gentamisin kadar efektif sonuçlar vermiştir. Bu olumlu etkilerin yanında çift betalaktam antibiyotikle kombinasyonun farklı yan etkileri de bulunmuştur ve bu iki betalaktam antibiyotik kombinasyonunun nötropeninin iyileşmesini geciktirdiğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Yine Moxalaktamın protrombin zamanının uzatıcı etkisi nedeniyle kanamalara yol açabileceği bilinmektedir. Son yapılan çalışmalarda diğer penisilinler ile ceftozidimin kombinasyonunun umut verici sonuçlar verdiği rapor edilmektedir.

Bir diğer çalışmada da nötropenik malignensili hastalarda tikarcilin ile trimethoprim/sulfomethoxazole kombinasyonu gentamisin + karbenisilin kombinasyonu ile karşılaştırılmış prospektif ve randozize araştırmalar sonucunda eşdeğer olduğu sonucuna varılmıştır aynı çalışmalarda TMP/SMS'nin profilaktik amaçla kullanılmasında ortak karara varıldığını daha önce belirtmiştik.

Malignensili hastalarda tek antibiyotik kullanılması düşünülüyorsa tedaviyi karbenisilin veya 3. kuşak sefalosporinlerle başlanması önerilmektedir. Bunların (—) enfeksiyonlara karşı yeterli etkiyi sağladıkları ayrıca aminoglikozit eklenmesinin görünür bir fayda getirmedikleri belirtilmektedir. Buna rağmen son yapılan çalışmalar bu

ilaçlara vancomisin eklenmesinin oldukça etkili olduğunu göstermektedir. 1987 yılında yayınlanan yazılarda vancomycin + ceftazidimin çok başarılı sonuçlar verdiği G (— —) etkinlik yanında g (+) enfeksiyonların kontrolü veya tek başına seftazidin kullanılması sonrası görülecek g (+) süper enfeksiyonların önlenilebileceği belirtilmektedir.

Yukarıdaki anlatılanlar karşılaştırılarak sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

**Nötropenik Kanserli Hastalarda uygulanan antibiyotiklere ait  
Prospektif, randomize çalışmalar**

	Total Infections		Gram-Negative Bacillary Infections	
	Sayı	Başarı %	Sayı	Başarı %
<b>Aminoglikozid + Belalaktam</b>				
Carbencillin and amikacin	50	72	—	—
Carbencillin and gentamicin	47	83	—	—
Carbencillin and gentamicin	115	67	55	67
Carbencillin and amikacin	102	68	44	64
Carbencillin and sisomicin	93	67	43	74
Ticarillin and gentamicin	38	97	—	—
Ticarcillin and amikacin	34	91	—	—
Ticarcillin and netilmicin	38	95	—	—
Ticarcillin and tobramycin	54	67	21	62
Mezlocillin and tobramycin	43	53	22	59
Ticarcillin and tobram. and sephalothin	64	69	22	59
Ticarcillin and amikacin	34	56	8	75
Piperacillin and amikacin	22	58	12	50
Ticarcillin and amikacin	56	80	16	69
Moxalactam and amikacin	54	83	16	88
Azlocillin and amikacin	89	67	23	57
Ticarcillin and amikacin	126	51	24	33
Cefotaxime and amikacin	63	54	10	30
<b>2 Betalaktam kombinasyonu ile</b>				
Betalaktam + Aminoylikozid kombinas. karşılaştırma				
Carbencillin and kanamycin	48	58	25	48
Carbencillin and cephalothin	50	60	16	63
Carbencillin and gentamicin	156	71	83	63
Cephalothin and gentamicin	162	68	64	52
Carbencillin and cephalothin	135	72	50	50
Carbencillin and cefamandole	92	57	29	59

Carbenicillin and cefamandole <sup>+</sup>	74	65	31	74
Carbenicillin and tobramycin <sup>+</sup>	69	54	30	50
Ticarcillin and moxalactam	113	65	25	80
Tobramycin and moxalactam	118	64	39	82
Piperacillin and moxalactam	61	74	32	81
Amikacin and moxalactam	50	82	32	81
<b>İkili ve üçlü antibiyotik uygulamaları</b>				
Carbenicillin and cephalothin	—	—	40	80
Carbenicillin, cephalothin, and gentamicin	—	—	41	76
Carbenicillin and amikacin	173	68	40	60
Carbenicillin, amikacin, and cefazolin	149	70	34	62
<b>Tek betalaktam ile Betalaktam + aminoglikozid karşılaştırılması</b>				
Ticarcillin and tobramycin	67	48	—	—
Moxalactam	67	67	—	—
Ceftazidime	51	60	13	100
Ceftazidime and tobramycin	52	71	19	86
Cefoperazone	22	73	11	73
Cefoperazone and amikacin	22	59	12	50
Vancomycin and aztreonam	69	64	17	88
Vancomycin, aztreonam, and amikacin	80	56	17	100
Ticarcillin and moxalactam	56	50	5	100

Antibiyotik tedavisi ile vakaların % 80'inde ateş kontrol altına alınabilmektedir. Ateşin kontrol altına alınmasından minimum bir hafta sonrası vakalarda tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Nötropenik hastalarda antibiyotik tedavisine rağmen ateş kontrol altına alınmıyorsa, alınan tüm kültürlerle rağmen enfeksiyöz ajan tespit edilmemişse, tedaviye beyaz küre transfüzyonlarının eklenmesi önerilmektedir. Prospektif ve randomize olarak yapılan çalışmalarda beyaz küre transfüzyonlarının antibiyotik tedavisine olan cevabı % 14-71'den % 46-83'e çıkarttığı bulunmuş ve bunun istatistiksel olarak önemli ölçüde anlamlı olduğu ifade edilmiştir. Beyaz küre transfüzyonların mümkünse HLA Antijenlerinin uygunluk gösterdiği dönemlerden alınarak yapılması gerekmektedir. Eğer hastalarda pnömoni söz konusu ise transfüzyon çok dikkatli yapılması gerektiği aksi halde gronüositlerin akciğer dokusuna hızla migrasyon sonucu hipoksemiye yol açabileceği unutulmamalıdır.

Bir ünite beyaz küre transfüzyonu ile maksimum  $10 \times 10^{10}$  gronülosit hastaya transfüze edilebilir. Transfüzyonun günde 3 veya 4 kez yapılması gerektiği ve 3-4 gün boyunca verilmesi önerilmektedir.



Eğer beyaz küre sayısı yeterli düzeye çıkartılamıyorsa transfüzyonların süresi uzatılabileceği ifade edilmektedir.

Beyaz küre transfüzyonunun dışında hipogomoglobinemisi bulunan hastalara globilin transfüzyonu yapabileceği ancak beklenen sonucu vermediği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir.

Eğer tüm tedavilere rağmen ateş kontrol altında alınamıyorsa ve ajan tespit edilememişse, bir fungal enfeksiyon düşünülmesi ve Amfotericin B'nin başlaması önerilmektedir.

### **AMPRIK AMFOTERICİN B UYGULAMA ENDİKASYONLARI**

- 1 — Antibiyotik tedavisine cevap vermeyen 5-7 günlük ateş
- 2 — 7 günden uzun süren nötropeni
- 3 — Hastanın durumunun gün geçtikçe tedaviye rağmen kötüleşmesi
- 4 — Adrenal kardikosteroid tedavi
- 5 — Parenteral hiperalimentasyon
- 6 — Adrenal kartikosteroidlere cevap veren ateş
- 7 — Önemli derecede hipoksi olmaksızın gelişen diffüz pulmoner infiltrasyon
- 8 — Multibl dokulardan alınan kültürlerde kandida üretimi
- 9 — Multibl dokulardan Aspergillus üretimi
- 10 — Uzamış intravasküler kateterizasyon

### **NONBAKTERİYAL ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİ**

Sistemik kandidiazis; 0.5-1 mg/kg Amfotericin B uygulaması % 20 oranında etkinlik gösterir. Amfotericin B % 5 dextroz içinde 4 saatte verilir fokal flebit yapma ihtimali olduğu için solüsyon içine 100'ü heparin ilave edilmesi bu komplikasyonu azaltır. Uzun süreli tedavide nefrotoksin etkisinin olabileceği unutulmamalıdır. 5 floracitosine 2. ilaç olup 3 gr 6 saatte bir verilebilir lökopeni, SGOT ve SGTP değerinde yükselme yapabilmektedir. 3. olarak mikonazole 600-1200 mg/günde 3 kez verilir.

Aspergillozis : Akut lösemili vakaların % 10'da izlenir Amfoterisin B verilirse de tedaviye yanıt azdır.

Torulopsis globrolü : Tanı konabilirse Amfoterisin B ve 5. Flucycytosine verilir.

Cryptococcosis : Özellikle lenfomada izlenir tedavide Amfotericin b ve 5-Fluorocytosine verilir.

Viral enfeksiyonlar : CMV H, simplex, H. zoster gibi DNA virüsleri kanserli hastalarda sık izlenen viral enfeksiyonlardır .

Acyclovir (acycloquanosine); 5-10 mg/kg 8 saatte bir İV veya 200 mg oral 5 kez verilir (Bu ilacın yan etkileri iyi bilinmemekle birlikte geçici renal disfonksiyon yapabilmektedir). Viderabin (Ara-A) : 15 mug/kg/gün İV. 24 saatlik infüzyon halinde verilir. Bulantı, kusma, diyare, kemik iliği depresyonu SSS'ne etkileri ile Koma-ölüm gibi yan etkileri vardır. 1 mg mı 2.22 ml sıvı içerdği için sıvı yüklenmesi tedavisi esnasında oluşabilir.

Ara-C : 30-80 mg/m<sup>2</sup>/gün uygulanır.

Interferon : oldukça pahalı ve tedavi edici yönü çok güçlü değildir.

Protozoal enfeksiyonlar : T. gondii sık izlenen protozoal enfeksiyonlar olup, pentamidine isothiconade 4 mg/kg/gün uygulanmasının % 50 başarı sağladığı bilinmektedir.

Ponomocystis carini enfeksiyonlarında pentamidin kullanılır.

Toxoplazmozis tedavisinde Daraprim ve triple sulfo kullanılır. 75-200 mg ilk gün verilir sonra 4 hafta 25 mg her gün verilir.

#### KAYNAKLAR

- 1 — Medical Clinics of North America Vol 55 No : 3 May 1971.
- 2 — Seminars in journal Vol : 5 no : 2, 1978.
- 3 — The American journal of medicine Vol 81 (suppl IA) July 1986.
- 4 — The lancet ovl : 3 no : 7, 1987.
- 5 — Harrisons text book of medicine 1985.
- 6 — Manuel of medical therapeutics 1986.