

# İMMÜN SÜPRESİF ALAN HASTALARDA İNTRATEKAL SİTOSTATİK UYGULAMA ESNASINDA PROFİLAKTİK TEDAVİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

İnci YILDIZ, Lebriz SAĞLAMER, Lamia ULUKUTLU

## ÖZET

Nötropenik hastalarda hastane ortamındaki bakteriler ile infeksiyon en büyük sorunlardan biridir. İntratekal (İT) sitostatik uygulamalarda da yine hastane patojenlerinin liköre verilme riski mevcuttur.

Bu çalışmada intratekal sitostatik uygulamada kullanılan sistemik profilaktik antibiyotiklerin (sulfadoxine, ceftriaxone v.b) menenjitli önlemedeki etkinliği karşılaştırılmıştır. On yıllık takipte 125 akut lenfoblastik lösemi ve 30 non-Hodgkin lenfoma vakasında yapılan 921 İT uygulamada 11 menenjit vakası gözlenmiş ve bu menenjitlerin sıklığı kullanılan antibiyotiklere veya hiç antibiyotik almayan gruba göre anlamlı bir fark göstermemiştir.

Sonuç olarak İT sitostatik tedavide sistemik antibiyotik kullanımına gerek olmadığı, bunun yerine aseptik dikkat ve antiseptik şartların sağlanması gerektiği vurgulanmıştır.

## SUMMARY

*Comparison of various prophylactic therapies during intrathecal chemotherapy in patients receiving immunosuppressive drugs.*

Infections with bacteria from the hospital environment constitute one of the most serious problems in neutropenic patients. There is also a risk of contaminating the spinal fluid with hospital pathogens during intrathecal cytostatic administration.

The efficacy of various prophylactic antibiotics (sulfadoxine, ceftriaxone, etc.) in preventing meningitis during intrathecal chemotherapy have been compared in this study. During a 10 year period, 921 intrathecal injections in 125 patients with acute lymphoblastic leukemia and in 30 patients with non-Hodgkin lymphoma resulted in 11 cases of bacterial meningitis. The risk of meningitis did not differ significantly between groups receiving various antibiotics or no prophylaxis.

It has been concluded that there is no need for systemic antibiotic utilization during intrathecal chemotherapy. Utmost importance should be given to asepsis and to the provision of antiseptic conditions instead.

## GİRİŞ

İmmün süpresif alan hastalarda infeksiyonlar en büyük mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Özellikle lösemi ve lenfomalarda infeksiyon mortalite nedenleri arasında ön sırayı işgal etmektedir (6). Altta yatan malign hastalık veya tedaviye bağlı immünolojik değişikliklerin yanısıra hastane ortamından veya kullanılan tıbbi aletlerden bulaşabilen patojenler, bu hastalarda infeksiyon eğilimini ileri derecede arttırmaktadır (13). Genellikle lösemik hastalar tedavileri sırasında geniş spektrumlu bir antibiyotik ile koruyucu tedaviye alınırlar (11). Lösemi ve lenfomalarda sıklıkla santral sinir sistemi (SSS) infiltrasyonu gözleendiğinden bu hastalar, profilaktik olarak veya infiltrasyon durumunda tedavi amacıyla, radyoterapi eşliğinde intratekal (İT) sitostatik ile tedavi edilirler. Aldıkları sistemik kemoterapi altında nötropeni yanısıra hümorale ve hücresele immünite bozuklukları da görülen bu hastalarda (7,9,10) intratekal tedavi sırasında aseptik koşullar sağlanmaz ve antiseptiye yeterince dikkat edilmezse kolaylıkla bir patojen etken liköre verilebilmekte ve zaten hassas olan bu çocuklarda pürülan menenjitler ortaya çıkabilmektedir.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim dalınca 10 yıl içinde izlenen akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) olgularında İT tedavi sonrasında gelişen menenjitleri ve hastalara verilen antibiyotiklerin koruyucu etkisini retrospektif olarak araştırmak, karşılaştırmak istedik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Materyelimizi 1977 Ocak ayından 1986 Aralık sonuna kadar tanı konmuş ve İT tedavi uygulanmış olan 125 ALL ve 30 NHL, toplam 155 vaka oluşturmaktadır. Bu hastaların birinci grubunu hiç antibiyotik almayan vakalar, ikinci grubunu oral geniş spektrumlu antibiyotik veya antimikrobik kemoterapötik (ampicillin, erythromycin, trimethoprim/sulfamethoxazole,...) alan vakalar, üçüncü grubunu tek doz sulfadoxine 45-70 mg/kg/gün i.m. alan vakalar, dördüncü grubunu 3 gün ceftriaxone 50-75 mg/kg/gün i.m. alan vakalar oluşturmaktadır. Beşinci grup hasta ise kombine antibiyotik alan vakalardan oluşmaktadır.

Tek doz uzun etkili N<sup>5</sup>-(5-6-dimethoxy-4-pyrimidinyl) sulfanilamide veya kısaca sulfadoxine kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada meningokoklara iyi etkisi, liköre diffüzyonunun iyi oluşu ve tek doz verilmiş kolaylığı nedeni ile seçilmiştir (1).

Üçüncü kuşak sefalosporinlerden ceftriaxone, yine liköre iyi diffüzyonu, sık görülen menenjit etkenlerinin MIC (minimal inhibitör konsantrasyon) değerlerinin çok üzerinde likör konsantrasyonuna ulaşması, geniş etki spektrumu ve günlük tek doz uygulamanın 24 saat sonra bile yeterli olması nedeni ile etkisi araştırılmak üzere seçilmiştir (3).

## BULGULAR

On yıllık dönem içinde 125 ALL vakasına toplam 723 İT tedavi uygulanmış olup, hastaların yaşları 6 ay ile 14 yaş arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 5.8, erkek/kız oranı 2.4/1 bulunmuştur. Yine aynı sürede izlenen 30 NHL vakasına 198 İT girişim yapılmış olup hastaların yaşları 2.5 ile 13 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 5.9, erkek/kız oranı 4/1 bulunmuştur.

Kullanılan antibiyotik tipine göre hastalarda menenjit gelişme riski tablo 1'de görülmektedir. Antibiyotik almayan 241 hastada 6 menenjit vakası gözlenmiştir (% 2.5). Oral antibiyotik kullanımında bu oran %1, sulfadoxine kullanımında %0.8, ceftriaxone kullanımında %0.5 bulunmuştur. Genelde menenjit gelişme sıklığı ise %1.2'dir. Ancak bu gruplar menenjit gelişme sıklığı açısından istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulduğunda anlamlı bir fark bulunmadığı dikkati çekmiştir.

Pürülan menenjit gelişen olguların 9'u ALL, 2'si NHL olup, yaşları 4 ile 13 yaş arasında değişmektedir (ort.7.8), erkek/kız oranı 9/2'dir. Hastaların girişim sırasında lökosit sayıları  $\text{mm}^3$ 'te 3000 ile 8200 arasında olup, ortalama 4700 bulunmuştur.

Tablo 1. İntratekal tedavide profilaksi ve pürülan menenjit sıklığı.

Profilaksi	Girişim sayısı	Pürülan menenjit	
		N	%
Yok	241	6	2.5
Oral	295	3	1.0
Sulfadoxine	125	1	0.8
Ceftriaxone	182	1	0.5
Diğer	78	-	-
Toplam	921	11	1.2

$\chi^2$ : 2.1566,  $p > 0.05$

Bu hastaların 7'sinde profilaktik amaçla İT tedavi verilirken, 4'ünde ise SSS infiltrasyonu nedeni ile tedavi amaçlı İT girişimde pürülan menenjit gelişmiştir. Menenjit oranı ilk grupta %1 iken, ikinci grupta %1.9 ile daha yüksek oluşu muhtemelen hastaların bu dönemde yoğun sistemik kemoterapi almaları ve daha ağır immün baskılanma göstermeleri ile ilgili olabilir, ancak fark istatistiksel anlamlı değildir ( $\chi^2:0.5$ ,  $p > 0.05$ ).

Pürülan menenjit olgularımızı etken yönünden araştırdığımızda (Tablo 2) 4 vakada etkeni belirleyebildiğimiz, 2 vakada *Pseudomonas*, 1 vakada *Klebsiella* ve 1 vakada *S.pneumoniae* bulunduğu dikkati çekmektedir. Maalesef 7 vakada ya üreme olmamış veya kültür sonucu bulunamamıştır. Hastaların 3'ü kaybedilmiş, 1'i sekelli, 7'si sekelsiz iyileşmiştir.

Tablo 2. Pürülan menenjit olguları.

Etken	Olgu sayısı	Profilaksi	Sonuç
Pseudomonas	2	yok	Ex.(2)
Klebsiella	1	yok	İyi
S.pneumoniae	1	yok	S.İ.
Bilinmeyen	7	yok (2) oral(3) sulfadoxine(1) ceftriaxone(1)	Ex.(1) İyi (6)

Ex=Exitus, S.İ.= Sekelli İyileşme

### TARTIŞMA

Sistemik infeksiyonlarda en sık gözlenen organizmalar gram negatif bakteriler olup sorun daha çok derin nötroopenisi olan hastalarda ortaya çıkar. Çeşitli merkezlerde spesifik organizmalarla infeksiyon sıklığı fark gösteriyorsa da European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)' nin yaptığı antibiyotik tedavisi araştırmalarında büyük hasta serileri derlenmiştir ve nötropenik hastalarda hastane ortamında en sık gözlenen bakteriyel patojenler *E. coli*, *S.aureus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* ve *Proteus* şeklinde belirlenmiştir (5,14). Bu özellik bizim olgularımızda da dikkati çekmektedir. Üretilen organizmalar *Pseudomonas*, *Klebsiella* gibi gram negatif organizmalardır ve bunların da profilaktik antibiyotikten etkilenmediği gözlenmiştir. Çok sayıda araştırmacı çocukluk çağı menenjitlerinde ceftriaxone'un etkinliğini göstermişlerdir (2,4,12). Aynı şekilde uzun etki süreli sülfonamidlerin de MIC değerlerinin özellikle meningokoklar için düşük olduğu ve çocukluk menenjitlerinde etkin bir ilaç olduğu bildirilmiştir (1,8). Ancak her iki ilaç altında da, oral antibiyotikler altında da vakalarımızda menenjit gözlenmiştir. Menenjit vakalarının yıllara dağılımı araştırıldığında, 11 vakadan altısının 1984 yılında 5 ay içinde arka arkaya ortaya çıktığı görülmektedir. Bu durum da hastane infeksiyonunun önemini vurgulamaktadır. Antibiyotik kullanmayan vakalarda menenjit görülme sıklığı yüksek gibi görülüyorsa da, istatistiksel değerlendirmede fark anlamlı değildir.

Sonuç olarak diyebiliriz ki, sekonder bakteriyel infeksiyonlar hastane ortamında hâlâ önemini korumaktadır. İmmün süpresif alan hastalarda intratekal sitostatik uygulamada profilaktik antibiyotik tedavisi bir anlam taşımamaktadır, gereksizdir. Aseptik şartların sağlanması ve antisepsiye uyulması yeterli korumayı sağlar kamsındayız.

### T e ş e k k ü r

Araştırmacılar olguların istatistiksel değerlendirmelerini yapan Sayın Doç Dr Mustafa Şenocak'a teşekkürlerini sunarlar.

## KAYNAKLAR

- 1- Bedir Ö, İlter Ö, Karadoğan H, Baki H, Mırdıkoğlu L, Yüksel Ü, Tümay SB: Çocuklarda menengokok menenjitlerinin tek doz sulfanilamido dimetoksi pirimidin ile tedavisinden alınan sonuçlar, *Ist Çocuk Klin Derg* 9: 73 (1973).
- 2- Cadoz M, Denis F, Felix H, Diop Mar I: Treatment of purulent meningitis with a new cephalosporin-Rocephin (Ro 13-9904), *Chemotherapy* 27 (Suppl 1): 57 (1981).
- 3- Chadwick EG, Yogev R, Shulman ST, Weinfeld RE, Patel JH: Single-dose ceftriaxone pharmacokinetics in pediatric patients with central nervous system infections, *J Pediatr* 102: 134 (1983).
- 4- Congeni BL, Bradley J, Hammerschlag MR: Safety and efficacy of once daily ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis, *Pediatr Infect Dis* 5: 293 (1986).
- 5- Culbert SJ, Pickering LK: Principles of total care-Physiologic support "WW Sutow, DJ Fernbach, TJ Vicitti (eds) : *Clinical Pediatric Oncology*, 3. baskı" kitabında s. 267, C V Mosby Co, St. Louis (1984).
- 6- Hughes WT: Early side effects in treatment of childhood cancer, *Pediatr Clin North Am* 23: 225 (1976).
- 7- Khalifa AS, Take H, Cejka J, Zuelzer WW: Immunoglobulins in acute leukemia in children, *J Pediatr* 85: 788 (1974).
- 8- Lapeyssonnie L, Torresi F: Traitement de la meningite cerebrospinale epidemique a meningococoques par une injection unique de sulfamethoxy-pyridazine, *Presse Med* 70: 245 (1978).
- 9- Öztürk I, Ulukutlu L, İlter Ö, Hızal S : Akut lenfoblastik lösemide immunoglobulinler, *Ist Çocuk Klin Derg* 14: 245 (1978).
- 10- Pickering LK, Ericsson CD, Kohl S: Effect of chemotherapeutic agents on metabolic and bactericidal activity of polymorphonuclear leukocytes, *Cancer* 42: 1741 (1978).
- 11- Pizzo PA, Commers J, Cotton D, Gress J , Hathorn J, Hiemenz J, Longo D, Marshall D, Robichaud KJ: Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients, *Am J Med* 76: 436 (1984).
- 12- Prado V, Cohen J, Banfi A, Cordero J, Lederman W, Cofre J, Reyes L: Ceftriaxone in the treatment of bacterial meningitis in children, *Chemotherapy* 32: 383 (1986).
- 13- Skelton J, Pizzo PA: Problems of intensive therapy in childhood cancer, *Cancer* 58: 488 (1986).
- 14- Zinner SH: Review of amikacin usage in the EORTC trials, *Am J Med* 79: 17 (1985).