

ÇOCUKLUK ÇAĞI İNFEKSİYONLARINDA MEZLOSİLİNİN ETKİSİ

Necmi AKSARAY, Mehmet SATAR, Hasan S Z AKSU,
Murat SERBEST, Derya ALTINTAŞ

ÖZET

Asilüreidopenisilinler bir yarı sentetik antibiyotik olan mezlosilin (Baypen) 4 günlük ile 9 yaş arasındaki 40 çocuğa çeşitli infeksiyonları nedeni ile denenmiş ve etkisi araştırılmıştır. Hastaların 25' i daha önce başka tedavi görürken tedavisi değiştirilmiş, 15' i ise başlangıçtan itibaren mezlosilin tedavisine alınmışlardır. 9 hastaya tek başına mezlosilin, 31 hastaya ise mezlosilinli bir kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonunda septisemili 4 hasta ile akut lenfoblastik lösemili olup pnömonisi tedavi edilen 1 hasta kaybedilmiş, 9 hastanın durumu iyiye gitmiş, 26 hasta ise tam iyileşmiştir. Bulgularımız mezlosilinlin yan etkisi olmadan bazı belirli çocukluk çağı infeksiyonlarında kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

SUMMARY

The effect of mezlocillin therapy in childhood infections.

In this study we investigated the effect of mezlocillin (Baypen), a semi-synthetic acylureidopenicillin, on 40 patients in ages from 4 days to 9 years old with various infections. Twenty-five of them had been given some other antibiotics prior to mezlocillin whereas in 15 of the patients mezlocillin was the first drug applied. Mezlocillin was used as the single drug in the treatment of 9 patients and within a combination in 31 patients. Twenty-six patients of our cases were treated completely and discharged from the hospital healthily. Nine of the patients seemed healthier during treatment. Four patients with septisemia and one with acute lymphoblastic leukemia died. According to our findings, mezlocillin is effective on some selective childhood infections without any side effect.

GİRİŞ

Mezlosilin, asilüreidopenisilin grubundan semisentetik ve parenteral uygulanan bir penisilindir ve ideal bir beta-laktam komponentidir. Bu yeni antibiyotik invitro yüksek antibakteriyel aktivitesi ve ampisilin, karbenisilin ve çeşitli sefalosporinlerden daha geniş olan spektrumu ile kendisini göstermektedir.

E. coli, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Serratia* türleri, indol pozitif ve negatif *Proteus* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, Gram pozitif koklar, enterokoklar, anaeroblar ve özellikle *Bacteroidaceae*' ye karşı etkinliği vardır (3,4,6). Aminoglikozidlerle kombinasyonları genellikle sinerjik etkilidir ve aminoglikozit-

lerle yapılan kombinasyonlar mezlosilinin sınırlı beta-laktamaz boşluğunu kapatmaktadır. Serum yarılanma ömrü 2 g'lık enjeksiyondan sonra yaklaşık 60 dakikadır. Kullanılan dozun yaklaşık %55' i 6 saat içinde idrarla ve yaklaşık %25 kadarı da safra yolu ile atılır (2). Çocuklarda birçok bakterinin direnç gelişiminden dolayı etkilenmemesi Türkiye'de birçok yeni antibiyotiği gündeme getirmiştir. Çalışmamız bu yönden çeşitli infeksiyonu olan 40 hastamızın klinik seyrinin mezlosilin kullanarak değerlendirilmesini ortaya koymaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mezlosilinin etkinliğini araştırmak amacıyla çalışmamızda 26' sı erkek, 14' ü kız; en küçüğü 4 günlük, en büyüğü 9 yaşında olan 40 hasta incelenmiştir. 22' si 1 yaşın altındaki bebek olan ve tedavi uygulanan hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulgularına göre konan tanıları tablo 1' de gösterilmiştir. Hastalarımızın 15' ine ilk olarak mezlosilin başlanmış, diğerlerine ise çeşitli antibiyotik kullandıkları sırada mezlosilin uygulanmasına karar verilmiştir. Bununla ilgili veriler tablo 2' de belirtilmiştir.

Tablo 1. Mezlosilin tedavisine alınan hastaların dağılımı.

Klinik tanı	Hasta sayısı
Septisemi	8
Septisemi+SCA	1
Septisemi+Nefrotik sendrom	1
Septisemi+Prematürite	4
Septisemi+Gastroenterit	3
Septisemi+Malnutrisyon+Gastroenterit	1
Pnömoni	9
Pnömoni+ALL	1
İdrar yolu infeksiyonu	5
İdrar yolu infeksiyonu+Nefrolityaz	1
Yumuşak doku infeksiyonu	4
Menenjit	2
Toplam	40

Tablo 2. Tedavi öncesi antibiyotik uygulaması.

Antibiyotik	Hasta sayısı
Ampisilin	2
Ampisilin+Klavulanik asit	4
Ampisilin+Aminoglikozit	2
Penisilin	3
Penisilin+Aminoglikozit	9
Sefalosporin	2
Sefalosporin+Aminoglikozit	3
Ön tedavisiz	15
Toplam	40

Hastalarımıza gerek hastalıklarının tipine, gerekse kültürlerde üreyen bakteri türlerine göre tedavi uygulanmıştır. Kullanılan antibiyotik kombinasyonları tablo 3' de verilmiştir. Dokuz hastaya tek başına mezlosilin uygulanırken diğerlerine farklı kombinasyonlar verilmiştir. Mezlosilin, yaş ve hastalığın şiddetine göre 200-300 mg/kg günlük doz olarak 8 saatte bir uygulanmıştır. Tedaviye klinik bulguların düzelmesi ve kültürlerde bakteri ürememesi kriterlerine göre son verilmiştir. Hastalarda tedavi başlangıcında ve bitiminde SGOT, SGPT, alkalin fosfataz, BUN ve kan elektrolitleri çalışılarak değişiklik olup olmadığı gözlenmiştir.

Tablo 3. Mezlosilin uygulaması.

Tedavi	Hasta sayısı
Mezlosilin+Aminoglikozit	16
Mezlosilin+Sefalosporin	10
Mezlosilin+Aminoglikozit + (Ampisilin+Klavulanik asit)	2
Mezlosilin+Penisilin	2
Mezlosilin+Metronidazol	1
Mezlosilin	9
Toplam	40

BULGULAR

Hastaların tedavileri sırasında alınan kültürler ve sonuçlarına ait bilgiler tablo 4'de belirtilmiştir. Streptokok ve pnömokok dışında diğer bakteriler için antibiyogram yapılmıştır. *P. aeruginosa* üreyen 3 hastanın antibiyogramında mezlosiline dirençlilik saptanmıştır. Menenjitli 1 hasta ve pnömonili 3 hastanın kültürlerinde bakteri ürememiştir. Hastalara mezlosilin tedavisi başlamasına karar verildikten sonra uygun doz i.v. yolla verilmiştir. Uygulama süresi 10 gün olan mezlosilin tedavisinin sonuçlarını gösteren bulgular tablo 5' de gösterilmiştir. 26 hasta tam şifa bulmuş, 9 hastanın bulguları daha iyiye gitmiştir. Prematüre+septisemili 3 ve gastroenterit+septisemili bir hastamız kaybedilmiştir.

Pnömonili va akut lenfoblastik lösemi (ALL)' li olan hastamız da, pnömonisi iyi olmasına rağmen, esas hastalığı olan ALL' den kaybedilmiştir.

Tablo 4. Kültür sonucunda üreyen bakteriler.

Bakteri	Boğaz	Dışkı	İdrar	Kan	Likör	Yara
A grubu beta hemolitik streptokok	2	-	-	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	2	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	2
<i>E. coli</i>	1	2	4	4	1	2
<i>Klebsiella</i> sp	-	-	1	1	-	-
<i>Proteus</i> sp	-	-	-	2	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	2	2	1	7	-	-

Tablo 5. Hastaların akıbeti.

İnfeksiyon	Tam şifa	Daha iyi	Sonuç kötü
Menenjit	1	1	-
Yumuşak doku infeksiyonu	4	-	-
İdrar yolu infeksiyonu	4	2	-
Pnömoni	7	2	1
Septisemi	10	4	4
Toplam	26 (%65)	9 (%22.5)	5 (%12.5)

TARTIŞMA

Türkiye' de antibiyotiklerin çok hatalı ve fazlaca kullanımı nedeni ile Gram negatif bakterilere ve stafilokoklara bağlı infeksiyonların tedavisindeki başarı oranı azalmaktadır. Çalışmamızda en önemli nokta hastalarımızdan 25' inin daha evvel diğer antibiyotik kombinasyonları kullanırken netice alınamaması üzerine mezlosilin tedavisine geçilmesidir. Bu 25 hastada ya hastaneye yatmadan önce çeşitli antibiyotikler kullanılmış, ya da kliniğimizde yatarken kullanılan antibiyotiklerin, elde edilen kültür sonuçlarına göre tedaviye uygun olmadıkları anlaşılacak o antibiyotiklerden vazgeçilmiştir. Sadece 15 hastamızın daha önce hiçbir antibiyotik almadığı öğrenilmiş ve klinik bulgularına göre mezlosilinle tedaviye başlanmıştır. Hastalarımızın yeni doğanlar da dahil olmak üzere tamamına 8 saatte bir i.v. yolla uygulama yapılmıştır. Janicke ve arkadaşlarının (7) yeni doğanlarda yaptıkları araştırmada, 75 mg/kg' lık 3 çeşit dozda total günlük dozun yeni doğanlarda uygun etki gösterdiği bu etkinin uygulama şekli, yaş ve aminoglikozitlerle birlikte verilmesine göre değişikliklere uğradığı belirtilmektedir.

Mezlosilinin aminoglikozitlerle kombinasyonunun, beta laktamazlara bağlı sınırlı başarısızlık olasılığını ortadan kaldırdığı bilindiğinden, 16 hastamıza aminoglikozitlerle kombine olarak verilmiş, bunlardan yalnızca biri tedavisinin 3. günü kaybedilmiştir (10). Bu hastamız septisemili idi ve kan kültüründe *Klebsiella* üremiştir.

Mezlosilin ve sefalosporin kombinasyonlu hastalarımızdan üçü kaybedilmiştir. Bu hastalarımızdan ikisi prematüre ve septisemili, biri ise gastroenterit ve septisemili idi. Bunların üçünde de *Pseudomonas aeruginosa* üremiştir ve antibiyogramlarında sefalosporinlere hassas olmasına rağmen mezlosiline dirençli idiler. Hastaların ikisi 3. gün, diğeri 4. kaybedilmiştir. Hastalarımızın tamamından üreyen 12 *P. aeruginosa*' dan üçü (% 25) mezlosiline dirençli olmasına karşın, Kanra ve arkadaşlarının (8) yaptıkları araştırmada suşların tamamı hassas bulunmuştur. Akalın ve arkadaşlarının (1) çalışmalarında ise invitro olarak bu bakteriye sadece %24.5 oranında duyarlılık bulunmuştur. Mezlosilinin yeni doğanların Gram negatif infeksiyonlarında etkili olduğu daha evvel bildirilmesine rağmen (5,11) çalışmamızda yeni doğanlarda üreyen Gram negatif bakterilerden *P. aeruginosa* dışındakilerde duyarlılık, fakat bu bakteride ancak %75 oranında

duyarlılık bulunmuştur. Yumuşak doku infeksiyonlu 4 hastamızdan üçüne tek başına, birine ise metronidazol ile kombine mezlosilin verilmiş, hepsinde de iyileşme görülmüştür. Pnömonili 10 hastadan birine penisilinle kombine kullanılırken, 9 tanesine tek başına mezlosilin kullanılmıştır. Yedisi iyi netice vermiş, ikisinde ise klinik olarak daha iyi görünüm sağlanmıştır. ALL' li hasta ise pnömonisi iyi olduğu halde lösemiden kaybedilmiştir. İdrar yolu infeksiyonlu 6 hastadan ikisine mezlosilin+aminoglikozit ve ampisilin-klavulanik asit kombinasyonu, diğer dördüne tek başına mezlosilin tedavisi verilmiştir. Nefrolityazlı bir hasta ile diğer bir hastada iyiye gidış gözlenmiş, diğerleri tam iyileşmiştir.

Mezlosilin menikslerin inflamasyonu halinde bile kan beyin bariyerini çok iyi geçtiği ve bakterilerin duyarlı olduğu hallerde ilk düşünülecek antibiyotik olduğu bildirildiğinden (9) bu çalışmada 2 menenjitli hastaya mezlosilin verilmiştir. Penisilin+mezlosilin verilen bir hastadan iyi netice alınmıştır. Bir hastaya ise aminoglikozitle kombine mezlosilin verilmiştir. Neonatal dönemdeki bu hastamızda iyiye gidış gözlenmiştir. Bu bulgulara göre menenjitli hastalarda mezlosilin etkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızda kültürlerde üreyen bakterilerden sadece 3 *Pseudomonas aeruginosa*'nın dirençli çıkması ve diğer tüm bakterilerin duyarlı olması dikkat çekicidir. Bu nedenle mezlosilin, çocukluk çağı infeksiyonlarında Gram pozitif veya Gram negatif bakteri üremesi halinde kullanılabilecek önemli bir antibiyotik gibi görünmektedir. Yan etkisinin olup olmadığı hususunda yapılan biyokimyasal tetkiklerde bir değışiklik saptanmaması ve klinik yan belirtilerinin görülmemesi de ayrı bir avantaj olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın H E, Köksal İ, Kardeş T, Baykal M: Çeşitli antibiyotiklerin Gram negatif bakterilere invitro aktiviteleeri, *ANKEM Derg* 1: 79 (1987).
- 2- Brogard J M, Comte F, Arnaud S P, Lavillaureix S: Mezlocillin, serum and biliary concentration level predictions with use of pharmacokinetics, *Drug Exp Clin Res* 7: 277 (1981).
- 3- Drusano G L, Schimpff S C, Hewitt W L: The acylampicillins: Mezlocillin, piperacillin and azlocillin, *Rev Infect Dis* 6: 13 (1984).
- 4- Fu K P, Neu H C : Azlocillin and mezlocillin. The new ureidopenicillins, *Antimicrob Agents Chemother* 13: 930 (1978).
- 5- Heimann G, Foster D: Pharmacokinetics of acylureidopenicillins (azlocillin and mezlocillin) in prematures and newborns, *Drug Exp Clin Res* 7: 287 (1981).
- 6- Issell B F, Bodey G P, Weaver S: Clinical pharmacology of mezlocillin, *Antimicrob Agents Chemother* 13: 180 (1978).
- 7- Janicke D M, Rubio T T, Wirth F H, Karotkin E H, Jusko W J: Developmental pharmacokinetics of mezlocillin in newborn infants, *J Pediatr* 5: 773 (1984).
- 8- Kanra G, Dereli O, Yurdakök M, Arvas A, Çağlar K: Mezlocillin therapy in children, *Turk J Pediatr* 25: 113 (1983).
- 9- Modai J: New antimicrobial drugs for the treatment of bacterial menengitis, *Drug Exp Clin Res* 7: 299 (1981).

- 10- Schassan H H, Koperski K, Scherf H: Mezlocillin: A new acylureidopenicillin. Antimicrobial activity and combination effects with four aminoglycoside antibiotics, *Chemotherapy* 24: 134 (1978).
- 11- Thadepalli H, Roy I, Bach V T, Webb D: Invitro activity of mezlocillin and its related compounds against aerobic and anaerobic bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 15: 487 (1979).
- 12- Wise R, Gillett A P, Andrews S M, Bedford K A: Activity of azlocillin and mezlocillin against Gram negative organisms. Comparison with other penicillins, *Antimicrob Agents Chemother* 13: 559 (1978).