

CİDDİ BAKTERİYEL İNFEKSİYONLARDA CEFTAZIDIME TEDAVİSİ

Aziz HACIBEKTAŞOĞLU¹, Fatih T ÖZER¹, Volkan ÖZGÜVEN¹,
Ali İNAL¹, Fikri KOCABALKAN¹, Ergun AÇIKSÖZ²

ÖZET

Çok geniş bir etki spektrumuna sahip yeni bir sefalosporin olan ceftazidime, ciddi infeksiyonları olan 30 hastaya tedavi amacıyla uygulanmıştır. Olguların 10'u daha önce diğer antibiyotiklerle yapılan tedavinin başarısız olduğu ve etkenlerin çoğu zaman uygulanan antibiyotiğe direnç kazandığı olgulardır. 16 olgu, hastanın klinik durumunda gelişme gözlenene kadar günde 2x1 g ile tedavi edilirken, 14 infeksiyon başından itibaren günde 3x1 g ile tedavi edilmiştir. Her iki grupta elde edilen sonuçlar benzer bulunmuştur. 28 olguda (% 93.4) şifa ya da düzelleme sağlanmıştır. İki olgu (% 6.6) tedaviye cevap vermemiş veya infeksiyon tekrarlamıştır. Tedavi, ilacı 21 günden daha uzun bir süre kullanan 6 hastada bile iyi tolere edilmiştir.

SUMMARY

Ceftazidime therapy of serious bacterial infections.

Ceftazidime, a new cephalosporin with a very broad spectrum, was used to treat 30 patients with severe bacterial infections. Ten patients had previously been treated unsuccessfully with other antimicrobials to which the pathogens often became resistant. Sixteen patients were treated with daily doses of 2x1 g until an improvement was obtained in clinical conditions of patients, while 14 patients were treated with daily doses of 3x1 g. The results in the two groups were similar. Twenty eight cases (93.4 %) were cured or improved and two did not respond to therapy or recurred. The treatment was well tolerated, even by the six patients who received the drug for more than 21 days.

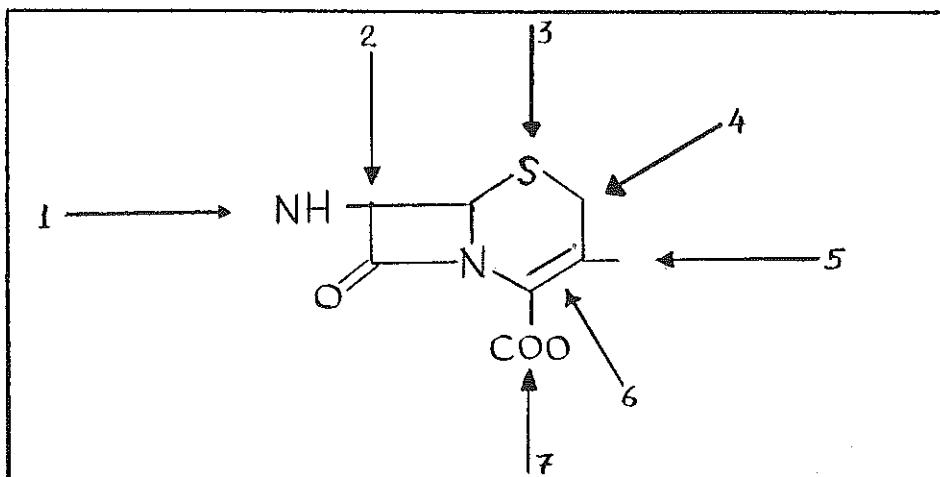
1- Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

2- Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara.

GİRİŞ

Sefalosporin C olarak bilinen ilk sefalosporin, 1945 yılında Brotzu tarafından Sardunya kıyılarının açıklarında arıtılmamış lağım sularında bulunan bir mantardan elde edilmiştir. Bu mütevazi çalışmalar, antibiyotik dünyasında yeni ufuklar açan diğer sefalosporinler üretilmiştir. Son yıllarda, sefalosporin nükleusuna bağlı yan zincirlerin yerlerinin değiştirilmesi ile, bu sahada çalışan spesiyalistleri bile hayrete düşüren yeni bileşimlerin olağanüstü bir tarzda çoğaldığı görülmektedir.

Klinisyenlere, bu antibiyotiklerin daha uygun ve etkili bir şekilde kullanılmasına olanak sağlamak amacıyla bazı temel prensiplerin küçük bir kısmının hatırlatılmasında fayda vardır. Bütün sefalosporinler şekil 1'de görüldüğü gibi 6 köşeli bir dihidrotiazin halkasına bağlı dört köşeli bir beta laktam halkası içerirler.



Şekil 1. Sefalosporin çekirdeği.

Beta laktam halkasında 7 ayrı pozisyonda yapılan değişiklikler ürünün antimikrobiik aktivitesini de değiştirir. Örneğin: Ceftazidime'de olduğu gibi 1 numaralı pozisyon'a bir propilkarboksil grubu bağlamak suretiyle *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı en üst düzeyde bir antibakteriyel etki sağlanması'na karşın, Gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkisinin bir miktar azalmasına neden olunur (8). Böylelikle bir bakteriye karşı kazanılan avantaj, diğer bir bakteri için dezavantaj yaratabilir. Bir sefalosporin çekirdeğinin belirtilen 7 ayrı pozisyonuna yapılan değişikliklerle elde edilen ürünlerin, çeşitli bakterilere karşı etkinliği *in vitro* testlerle araştırılmış ve tablo 1'de gösterilen sonuçlar elde edilmiştir (2).

Tablo 1. Çeşitli sefalosporinlerin değişik bakterilere etkinlikleri.

Sefalosporin	Pseudomonas aeruginosa	Enterobacteriae	Aerobik Gram (+) koklar	Anaeroblar
Cefotaxime	+	++++	++++	++
Ceftizoxime	+	++++	+++	++
Ceftazidime	++++	++++	+	+
Cefoperazone	+++	++	+++	++
Ceftriaxone	+	++++	++++	++
Latamoxef	++	++++	+	++++

Antibiyotiğin kimyasal strüktürüne ilave edilen yeniliklerle bazı bakterilere karşı uğradığı zaafiyetin önlenebildiği gösterilmiştir (10). Bir aminotiazolil yan zincirinin ilavesi, Gram negatif bakterilerde bulunan penisilin bağlayan proteinler (PBP) için fevkalade yüksek bir afinite sağlamak suretiyle bu bakteriler üzerindeki antibakteriyel gücü arttırmır (10). Ayrıca beta laktamaz adı verilen enzimlerin etkisi ile bu antibiyotiklerin hidrolize edilerek inaktif hale gelmesi, beta laktam halkasına bağlanan bir oksim grubu ile önlenmiş ve tüm beta laktamazlara karşı yüksek bir stabilité sağlanmıştır.

Sefalosporinler kan, üriner sistem, safra ve pek çok vücut dokularında terapötik konsantrasyonlara ulaşır. Birinci kuşak sefalosporinler ve ikinci kuşak sefalosporinlerin çoğu BOS'a geçmez. Buna karşın, üçüncü kuşak sefalosporinler ve bu arada ceftazidime, meninkslerin inflamasyonunda BOS'da anlamlı seviyelere ulaşır (9).

GEREÇ VE YÖNTEM

Perfore appendiks ve yaralanma sonucu GATA Genel Cerrahi kliniğine yatırılarak akut batın tanısı ile ameliyata alınan hastalar ile yüksek ateş şikayeti ile GATA İnfeksiyon Hastalıkları kliniğine müdüraat ederek septisemi tanısı alan hastalar ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinde yatan çeşitli infeksiyonları olan kuadriplejik hastalar bu çalışma kapsamı içine alınmıştır. Tedaviye başlamadan önce alınan lokal kültür ve hemokültürlerde üretilen bakterilerin ceftazidime'ye duyarlı olmaları koşulu aranmıştır. Duyarlılık testlerinde GATA Mikrobiyoloji Anabilim Dalında hazırlanmış, 30 µg ceftazidime içeren diskler kullanılmış, 18 mm'lik bir inhibisyon zonu, duyarlılığı belirlemeye kriter olarak alınmıştır.

Hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruba günlük total ceftazidime dozu 2 g, ikinci gruba günlük doz 3 g olarak verilmiştir. Bu dozlar birinci gruba 2 eşit doz halinde, ikinci gruba ise 3 eşit doz halinde i.v. olarak uygulanmıştır. Birinci grupta, yaşıları 10-56 arasında değişen (ort. 25) 12 erkek, 4 kadın hasta, ikinci grupta ise yaşıları 17-71 arasında değişen (ort. 34) 10 erkek ve 4 kadın hasta bulunmuştur. Tedavi süresi birinci grupta ortalama 10.5 gün, ikinci grupta ise 13.7 gün olarak belirlenmiştir.

Her hasta, tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında olmak üzere bir hekim tarafından dikkatlice muayene edilmiştir. Ayrıca her hasta için tedaviye başlamadan önce ve tedaviden sonra idrar tetkikleri, tam kan sayımı, üre, kreatinin, achat kan şekeri, kan elektrolitleri ve karaciğer fonksiyon testleri istenmiştir.

Tedaviye alınan cevaplar tüm hastalar için klinik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirilmiştir. Tedavi, infeksiyona refakat eden bulguların tamamıyla iyileşmesi ve tedavinin tamamlanmasından 24 saat sonra infekte bölgenin herhangi bir belirti vermemesinden sonra kesilmiştir.

BULGULAR

Birinci gruptaki hastaların infeksiyon tipleri, bu hastalardan izole edilen bakteriler ve ceftazidime tedavisine alınan klinik ve bakteriyojik cevap tablo 2'de, ikinci gruptaki hastalarla ilgili aynı bulgular ise tablo 3'de gösterilmiştir.

Daha önce başarısız antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda kullanılmış olan antibakteriyeller tablo 4'de gösterilmiştir.

Birinci gruptaki 16 hastadan izole edilen 23 bakteri ile ikinci grupta bulunan 14 hastadan izole edilen 19 bakterinin türlerine göre ayrimı tablo 5'de gösterilmiştir. Birinci gruptaki 23 bakteriden 19'u ceftazidime tedavisi ile eredike edilmiş ise de 4 tanesi tedavi sonrası kültürlerde üremede ısrar etmiştir. İkinci grupta 19 bakteriden 14'ü eredike edilmiş, ancak 5 tanesi eredike edilememiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada ceftazidime çoğu zaman bakteriyemi ile seyreden ağır Gram negatif infeksiyonların tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Diğer antibiyotiklere veya antibiyotik kombinasyonlarına direnç gösteren 10 infeksiyonda ceftazidime özellikle etkili bulunmuştur.

Tablo 2. 12 saat ara ile günde 2 kez 1 g ceftazidime uygulanan hastalarda infeksiyon tipleri, izole edilen bakteriler ve tedaviye klinik ve bakteriyolojik cevap.

Olgu	Yaş, Cins	İnfeksiyon tipi	Tedaviden önce izole edilen bakteri	Tedavi süresi (gün)	Tedaviye cevap	
					Klinik	Bakteriyolojik
1	22, E	Ateşli silah yaralanması	P.aeruginosa	10	Şifa	Eredike
2	20, E	Sistit	P.aeruginosa	7	Şifa	Eredike
3	25, K	Sistit	P.aeruginosa S.epidermidis	12	Şifa	Eredike Israr
4	20, E	Septisemi (criptoj.)	E.coli	10	Şifa	Eredike
5	10, E	Perf. app.	E.coli	5	Şifa	Eredike
6	20, K	Sistit	E.coli	6	Şifa	Eredike
7	22, E	Sistit	P.vulgaris	9	Şifa	Eredike
8	24, E	Trav. yara	S.aureus P.vulgaris K.pneumoniae	7	Salah	Eredike Eredike Israr
9	20, E	Septisemi	S.aureus	9	Şifa	Eredike
10	56, E	Pnömoni	P.aeruginosa	14	Şifa	Eredike
11	19, K	Otitis ekst.	P.vulgaris	12	Salah	Israr
12	18, E	Otitis med. (bilateral)	S.aureus S.pneumoniae	23	Salah	Eredike Eredike
13	18, K	Selülit	P.aeruginosa	4	Şifa	Eredike
14	21, E	Sistit	E.coli S.epidermidis	10	Başarısız	Eredike Israr
15	22, E	Dekübitus yarası	P.aeruginosa	7	Şifa	Eredike
16	33, E	Dekübitus yarası	P.aeruginosa P.vulgaris K.pneumoniae	24	Şifa	Eredike Eredike Eredike

Tablo 3. 8 saat ara ile günde 3 kez 1 g ceftazidime uygulanan hastalarda infeksiyon tipleri, izole edilen bakteriler ve tedaviye klinik ve bakteriyolojik cevap.

Olgı	Yaş, Cins	İnfeksiyon tipi	Tedaviden önce izole edilen bakteri	Tedavi süresi (gün)	Tedaviye cevap	
					Klinik	Bakteriyolojik
1	32, E	Kolanjit	E.coli K.pneumoniae	22	Şifa	Eredike Eredike
2	21, E	Perf. app.	E.coli	7	Şifa	Eredike
3	23, E	Dekübitus yarası	P.vulgaris	7	Salah	Israr
4	21, E	Dekübitus yarası	P.aeruginosa P.mirabilis	24	Başarısız	Israr Eredike
5	22, E	Septisemi (ür. sis'den)	P.aeruginosa	9	Şifa	Eredike
6	71, E	Osteomiyetit (kronik)	P.aeruginosa	28	Salah	Israr
7	56, K	Septisemi (GIS'den)	E.coli	7	Şifa	Eredike
8	21, K	Perf. app.	E.coli	6	Şifa	Eredike
9	22, E	Dekübitus yarası	P.aeruginosa P.vulgaris	10	Şifa	Eredike Israr
10	55, E	Boyun abzesi	P.aeruginosa K.pneumoniae	12	Şifa	Eredike Israr
11	49, E	Perianal abse	S.paratyphi A	14	Şifa	Eredike
12	17, K	Pnömoni	S.pneumoniae	14	Şifa	Eredike
13	62, K	Sistit	P.vulgaris	8	Şifa	Eredike
14	21, E	Plörezi	S.aureus S.pneumoniae	24	Şifa	Eredike Eredike

Tablo 4. Bazı hastalarda daha önce kullanılan ve başarılı sonuç alınamayan antibiyotikler.

Daha önce kullanılan antibiyotikler	Olgı sayısı
Kristalize penisilin+sulfonamid	3
Ampisilin	1
Gentamisin	2
Kloramfenikol+tetrasiklin	3
Cefaclor	1

Tablo 5. Hastaların kültürlerinde üreyen bakteriler.

Bakteri	1. grup	2. grup
P.aeruginosa	7	5
E.coli	4	4
P.vulgaris	4	3
S.aureus	3	1
S.epidermidis	2	0
K.pneumoniae	2	2
S.pneumoniae	1	1
P.mirabilis	0	1
Enterokok	0	1
S.paratyphi A	0	1
Toplam	23	19

Ceftazidime tedavisi, üç haftadan uzun bir süre uygulama yapılan 6 hasta dahil olmak üzere çalışmaya alınan 30 hasta tarafından çok iyi tolere edilmiştir. Çeşitli klinik çalışmalar, ceftazidime'in yan etkilerinin (lökopeni, eozinofili, SGPT ve kreatinin değerlerinde yükselme, diyare ve allerjik döküntüler gibi) % 2 oranında görülebileceğini ancak, hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilebildiğini ortaya koymuştur (1, 7, 13). Bu çalışmada hastalarımızın hiçbirinde belirtilen ilaca bağlı yan etkilere rastlanmamıştır.

Her iki grupta bulunan hastalardan tedavi sonunda benzer sonuçlar alınmıştır. Ancak birinci gruptaki hastalar ikinci gruptakilere oranla daha hafif seyirli olgulardı.

Her iki çalışma grubumuzda ceftazidime'in etkinlik derecesi hem klinik, hem de bakteriyolojik olarak değerlendirilmiş, birinci grupta %94 klinik başarı, % 82.6 bakteriyolojik başarı elde edilirken, ikinci

grupta % 93 klinik başarı, % 78.9 bakteriyolojik başarı elde edilmiştir. Başarısız olarak değerlendirdiğimiz iki olgudan birisi iki ayrı bakterinin (*E.coli* ve *S.epidermidis*) etken olduğu bir sistit vakası olup, birinci gruba ait bir hastadır. Diğer ise *P.aeruginosa* ve *P.mirabilis*'in etken olduğu dekubitus yarası olusu olup, ikinci gruba aittir. Bu hastalarda dikkati çeken olay, tedavi öncesi in vitro testlerde etken bakterilerin ceftazidime'e karşı duyarlı görülmeleridir. Ancak her iki olguda da koloni sayımı ilk mikrobiyolojik incelemelere göre bariz bir azalma göstermiştir.

Ceftazidime, bilinen veya şüpheli *Pseudomonas* infeksiyonlu hastalar için akla gelen ilk antibiyotik olmalıdır. Pnömoni (1, 4, 5), osteomiyelit, septik artrit ve menenjit (3, 6, 7, 13) gibi ciddi *Pseudomonas* infeksiyonları için tek ajan tedavisi olarak oldukça etkilidir. Tek başına kullanıldığında oldukça etkili olmakla birlikte, diğer ilaçlarla kombine kullanımı halinde etki spektrumu daha da genişleyebilir. Bu amaçla en iyi sonuçlar diğer major beta laktamlar, bütün aminoglikozidler, metronidazol, makrolidler ve fusidik asit ile kombine edilerek ahnır. Antagonizm nadirdir, fakat kloramfenikol ile kombinasyonunda bu zıt etki kanıtlanmıştır. Ceftazidime ile en yararlı kombinasyonlar, stafilocoklar için flucloxacillin ve anaerobik infeksiyonlar için metronidazol ile olanlardır. Biz, *Staphylococcus aureus*'un ortak olduğu ciddi infeksiyonlarda kullandığımız ceftazidime+ vancomycin kombinasyonundan oldukça başarılı sonuçlar aldık.

Sonuç olarak özellikle Gram negatif dirençli bakteriler veya *Pseudomonas*'larla oluşan ciddi infeksiyonların tedavisinde ceftazidime'in önemli bir yeri olduğu belirlenmiştir. Hastaneye kabul edildikten sonra hastalarda gelişen infeksiyonlar veya ilk antibiyotik tedavisine cevap alınamayan infeksiyonlar, ceftazidime tedavisi için aday olan olgulardır. Bunun gibiimmün sistemi baskı altında olan kişilerde ceftazidime ile iyi sonuçlar alınmaktadır (12). Gram negatif bakterilere karşı geniş etki spektrumu, yan etkilerinin azlığı nedeniyle emniyeti, özellikle renal disfonksiyonu olan hastalarda veya yaşlı hastalarda kullanılmasında diğer sefalosporinlere ve aminoglikozidlere göre avantajları vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Blumer J L, Stern R C, Klinger J D, Yamashita T S, Meyers C M, Blum A, Reed M D: Ceftazidime therapy in patients with cystic fibrosis and multi-drug resistant *Pseudomonas*, *Am J Med* 79: 37 (1985).
- 2- Boogaerts M: Problems of infection treatment in immunocompromised patients, *Res Clin Forums* 10: 9 (1988).

- 3- Daikos G K, Kosmidis J, Stathakis C, Giamarello H, Douzinas E, Kostanakis S, Papathanassiou B: Ceftazidime: Therapeutic results in various infections and kinetic studies, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl B): 331 (1981).
- 4- David T J, Phillips B M, Connor P J: Ceftazidime. A significant advance in the treatment of cystic fibrosis, *J Antimicrob Chemother* 12: 337 (1983).
- 5- Dodge J, Zamiri I, Goodchild M, Ingram P: Experience with ceftazidime in cystic fibrosis, *J Antimicrob Chemother* 12: 325 (1983).
- 6- Fong I W, Tomkins K B: Review of *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with special emphasis of treatment with ceftazidime, *Rev Infect Dis* 7: 604 (1985).
- 7- Francioli P, Clement M, Gerdulands S, von Graevenitz A, Luthy R, Regamey C, Stalder H, Vogt M, Waldvogel F A: Ceftazidime in severe infections, *J Antimicrob Chemother* 12: 139 (1983).
- 8- Hayes M V, Orr D C: Mode of action of ceftazidime, *J Antimicrob Chemother* 12: 119 (1983).
- 9- Modia J, Vittecoq D, Decazes J M, Wolff M, Meulemans A: Penetration of ceftazidime into cerebrospinal fluid of patient with bacterial menengitis, *Antimicrob Agents Chemother* 24: 126 (1983).
- 10- Neu H C: Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity, *Am J Med* 79: 3 (1985).
- 11- Norrby S R: Side effects of cephalosporins, *Drugs* 34 (Suppl 2): 105 (1987).
- 12- Pizzo A P, Hathorn J W, Hiemenz J, Browne M, Commers J, Cotton D, Grees J, Longo D, Marshall D, McKnight J: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia, *N Engl J Med* 315: 552 (1986).
- 13- Williams K J, Foord R D: Ceftazidime for *Pseudomonas* menengitis, *Lancet* 1: 221 (1972).