

## ÇOCUKLARDA CİDDİ İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE İMİPENEM/SİLASTATİN KULLANIMI\*

Ayper SOMER<sup>1</sup>, Nuran SALMAN<sup>1</sup>, Nermin GÜLER<sup>1</sup>,  
Arif KAYGUSUZ<sup>2</sup>, Ayşe PALANDUZ<sup>1</sup>, Işık YALÇIN<sup>1</sup>, Ülker ÖNEŞ<sup>1</sup>

### ÖZET

İmipenem/silastatinin etkinliği ve toksisitesi bakteriyel infeksiyon tanısı ile yatırılan 45 çocukta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Otuzüç hastadan alınan çeşitli kültürlerde 49 patojen izole edilmiştir. Tedavi edilen infeksiyonlar pürülan menenjit, ventrikülit, sepsis, pnömoni, osteomyelit, infektif endokardit, perikardit, beyin absesi ve spinal absedir. İzole edilen bakteriler *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, koagülaz negatif stafilokok, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter diversus* ve enterokoktur. Hastaların %71'inde (n:32) bu tedavi ile klinik ve mikrobiyolojik iyileşme saptanırken, 6 hasta (%13) tedavi sırasında infeksiyon nedeni ile kaybedilmiştir. İmipenem/silastatinin çocukluk çağında ciddi infeksiyonların tedavisinde kullanılabilir etkin bir ajan olduğu, özellikle çoğul bakteriyel üremenin gösterildiği ve diğer antibiyotiklerle klinik düzelmenin sağlanamadığı olgularda uygulanabileceği sonucuna varılmıştır.

### SUMMARY

*Use of imipenem/cilastatin for the treatment of serious infections in pediatrics.*

İmipenem/cilastatin was evaluated for tolerability and efficacy in a retrospective study, involving 45 children with serious bacterial infections. Forty-nine organisms were isolated from 33 patients. Infections treated included ventriculitis, meningitis, septicemia, osteomyelitis, pneumonia, endocarditis, pericarditis, brain abscess and spinal abscess. Bacteria isolated were *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, coagulase negative staphylococci, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter diversus*, enterococci. Favorable clinical response was achieved in 71% of patients. Six patients died during imipenem therapy.

İmipenem/cilastatin was well tolerated and appeared to be an effective and safe antimicrobial agent in the treatment of bacterial infections in selective pediatric patients.

\*10. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (6-9 Haziran 1995, Antalya). İstanbul Tıp Fakültesi. 1- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı. 2- İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

## GİRİŞ

Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde fatal olabilen infeksiyon etkenleri *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus* ve immün yetersizlik durumlarında önem kazanan fırsatçı Gram negatif koliform bakterilerdir. Ciddi infeksiyonların ampirik tedavisinde tüm bu bakterileri kapsayacak tek bir antibiyotik olmadığından genellikle antibiyotik kombinasyonları tercih edilmekte ve buna bağlı olarak da özellikle çocuklarda nefrotoksisite ve ototoksisite gibi önemli yan etkiler görülmektedir. *Streptomyces cattleya* isimli gübre mikroorganizması tarafından üretilen tienamisinin sentetik türevi olan imipenem geniş etki spektrumu ile bu infeksiyonların tedavisinde kullanım alanı bulmuştur (8).

İmipenem/silastatin (IS), imipenem ile imipenemi metabolize eden renal dehidropeptidaz-1 enziminin inhibitörü silastatinin 1:1 oranında kombinasyonundan oluşur (7,8,10). İn-vitro etki spektrumu klinik önemi olan birçok aerop ve anaerop, Gram pozitif ve Gram negatif mikroorganizmaları kapsamaktadır. Beta-laktam grubu diğer antibiyotiklerin inhibe ettikleri bakteri türlerine ek olarak *S.aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Bacteroides fragilis*'e ve *Enterococcus faecium* dışında kalan enterokoklara da yüksek düzeyde etkilidir (1,8,10).

Çocuklarda yapılan çalışmalarda imipenemin osteoartiküler sistem, deri ve yumuşak doku, üriner sistem ve merkezi sinir sistemi infeksiyonları başta olmak üzere ciddi infeksiyonların tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (1,2,9).

Bu çalışmada bu antibiyotik ile ilgili deneyimlerimizin sunulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1992-1995 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne bakteriyel infeksiyon tanısı ile yatırılan ve IS tedavisi alan 45 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Servisimizin rutin antibiyotik protokolünde yer almayan IS, diğer antibiyotik tedavilerine yanıt alınamayan, komplike veya yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda, kültürlerde izole edilen etkenin çoğul ilaç direnci gösterdiği durumlarda, immün yetersizlik veya malignite gibi predispozan faktörlerin varlığında kullanılmıştır.

Tedavi sırasında tüm olgular olası yan etkiler açısından izlenmiş ve haftalık hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının tayinleri yapılmıştır. IS 60-100 mg/kg/gün olarak dört doza bölünüp 30 ile 60 dakikada gidecek şekilde sabit hızda infüzyon pompası ile verilmiştir.

Tedavi sonuçları klinik ve bakteriyolojik olarak değerlendirilmiştir. Hastanın tamamen iyileşmesi (kür) veya infeksiyonun kontrol altına alınması, ayrıca etkenin tekrarlanan kültürlerde üretilmemesi tedavi başarısı olarak kabul edilmiştir. Hastanın IS tedavisi sırasında kaybedilmesi, süperinfeksiyonun eklenmesi veya klinik durumda düzelmenin olmaması başarısızlık olarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 45 olgunun 19'u kız, 26'sı erkek olup yaş dağılımı 30 gün ile 13 yaş arasında değişmekte idi. Hastaların özellikleri tablo 1'de görülmektedir. Hastalardan infeksiyonun tipine göre hemokültür, beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürü, boğaz, idrar, yara kültürü vb. alınmıştır. 33 hastadan alınan çeşitli kültürlerde 49

patojen izole edilmiş, 12 hastada etken gösterilememiştir. On olguda ise çoğul üreme saptanmıştır. Altı olguda aynı etken mikroorganizma farklı yerlerden alınan kültürlerde üretilmiştir.

Tablo 1. İmipenem/silastatin tedavisi alan hastaların özellikleri.

Özellik	n (%)
Cinsiyet	
Kız	19 (42.2)
Erkek	26 (57.8)
Yaş (yıl)	
< 1	31 (69)
1-6	11 (24)
>6	3 (7)
Dağılım	30 gün-13 yıl
Ortalama $\pm$ SD	1.63 $\pm$ 3.13
Median	4 ay
Predispozan faktörler	
Lomber meningomyelozel	5
İmmün yetersizlik	5
Malignite	1
Yanık	1

Tedavi edilen infeksiyonlar 14 olguda ventrikülit, 16 olguda pürülan menenjit, 8 olguda sepsis, 2 olguda beyin absesi ve 1'er olguda olmak üzere pnömoni, osteomyelit, infektif endokardit, perikardit ve spinal abse idi. İzole edilen bakteriler *Klebsiella pneumoniae* (n:17), *S.aureus* (n:7), *P.aeruginosa* (n:5), koagülaz negatif stafilokok (n:4), *S.pneumoniae* (n:4), *Enterobacter* (n:3), *H.influenzae* (n:1), *Streptococcus agalactiae* (n:2), *Escherichia coli* (n:2), *Serratia marcescens* (n:1), *A. baumannii* (n:1), *Citrobacter diversus* (n:1), enterokok (n:1) idi. Disk difüzyon yöntemi ile yapılan duyarlılık deneylerinde imipenem duyarlılığı araştırılmayan *S.pneumoniae* (n:4), *S.agalactiae* (n:2), *H.influenzae* (n:1), enterokok (n:1) suşları dışında üretilen bakterilerin tümü imipeneme duyarlı bulunmuştur. *S.aureus* suşlarının 4'ü metisiline dirençli, *S.pneumoniae* suşlarının ise hepsi penisiline duyarlı olarak saptanmıştır. Tablo 2'de tedavi edilen infeksiyonlar ve izole edilen bakteriler görülmektedir.

Tablo 2. Hastaların klinik tabloları ve izole edilen mikroorganizmalar.

Etken	Ventrikülit	Pürülan menenjit	Sepsis	Prömoni	Osteomyelit	İnfektif endokarditi	Perikardit	Beyin absesi	Spinal abse	Toplam
<i>K.pneumoniae</i>	7	1	6	0	1	0	1	1	0	17
<i>S.aureus</i>	2	1	4	0	0	0	0	0	0	7
<i>P.aeruginosa</i>	1	0	3	1	0	0	0	0	0	5
Koagülaz negatif stafilokok	2	0	0	0	0	0	1	1	0	4
<i>S.pneumoniae</i>	2	2	0	0	0	0	0	0	0	4
Enterobacter spp.	1	1	0	0	0	0	1	0	0	3
<i>H.influenzae</i>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>E.coli</i>	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>S.agalactiae</i>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>S.marcescens</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
<i>A.baumannii</i>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>C.diversus</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Enterococcus spp.	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Erken üretilmeyen	3	6	1	0	0	1	0	1	0	12

Olguların sadece 7'sinde IS inisyel antibiyotik olarak kullanılmıştır. Geri kalan 38 olguda penisilin grubu antibiyotikler, 3. kuşak sefalosporinler, aminoglikozidler, aztreonam ve kinolonlar öncelikle kullanılmıştır. *S.aureus* üreyen olgularda, inisyel tedavi olarak imipenemin başlandığı ve antibiyogram sonucu metisilin ve imipeneme duyarlı saptanan bir hasta dışında hepsinde vankomisin imipenem ile kombine edilmiştir. Bu olgularda imipeneme başlama nedeni *S.aureus* ile birlikte Gram negatif çomağın (*K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* vb) hastanın başka bir kültür örneğinde üremesidir. IS tedavisine başlama süresi hastaneye yatıktan itibaren ortalama  $20.9 \pm 17$  gün olup dağılım 1 gün ile 60 gün arasında değişmiştir. IS tedavisinin süresi ise 1 gün ile 56 gün arasında olup ortalama  $26.6 \pm 14.8$  gün olmuştur.

Tedavi süresince hastalar IS'in yan etkileri açısından monitorize edilmişlerdir. İki olguda tedavi ile başlayan konvülziyonlar ve 1 hastada persiste eden ateş nedeni ile tedavi ilk 7 gün içinde sonlandırılmıştır. Dört olguda geçici transaminaz yüksekliği, 2 olguda trombositoz ve 1 olguda hafif derecede lökopeni saptanmıştır. Ancak bu hastalarda tedavinin sonlandırılmasına gerek olmamıştır.

Otuziki olguda (%71) bu tedavi ile klinik ve mikrobiyolojik iyileşme saptanırken 6 olgu (%13) infeksiyon nedeni ile kaybedilmiştir. Bu olguların 3'ünde IS kullanım süresi 1 haftanın altında idi. Ayrıca 2 olguda çoğul üreme mevcuttu. Kaybedilen olguların birinde etken çoğul dirençli *P.aeruginosa*, birinde *K.pneumoniae* iken bir olguda farklı yerlerden alınan kültürlerde *P.aeruginosa* ve metisiline dirençli *S.aureus* ve bir olguda da *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* ve *S.aureus* üretilmiştir. Tedavinin 24'üncü saati içinde kaybedilen septik şoktaki bir hastada ise etken izole edilememiştir.

Hastalarımızın %66.6'sı (n:30) pürülan menenjit ve ventrikülit olgularından oluşmakta idi. Bu grupta ise tedavi başarısı %76.6 (n:23) olarak saptanmıştır. Kafa travması sonrası gelişen ve BOS kültüründe *A.baumannii* üretilen pürülan menenjitli bir hasta IS tedavisinin 13'üncü günü kaybedilmiştir.

## TARTIŞMA

İmipenem karbapenem grubunun ilk antibiyotiğidir. Diğer beta-laktam antibiyotikler gibi imipenem de bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. İmipenemin hidroksietil yan zincirinin trans pozisyonunda yer alması beta-laktam halkasının bakteriyel beta-laktamazlarla parçalanmasını önler (2,3). Alkiltio yan zinciri ise *P.aeruginosa*'ya olan etkinliğini artırır. İn-vitro olarak birçok beta-laktam ve aminoglikozid antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaları da kapsayan geniş bir etki spektrumu vardır. Ancak *Stenotrophomonas maltophilia* çinko metallo beta-laktamazları ile imipenemi hidrolize eder. Ayrıca *E.faecium*, metisiline dirençli stafülokoklar, *Pseudomonas cepacia*'nın bazı suşları ve *Chlamydia pneumoniae* imipeneme dirençlidir (8).

Çocuklarda bu antibiyotiğin kullanımı oldukça yenidir. Çeşitli infeksiyon hastalıklarında IS inisyel tedavi olarak kullanıldığında %81-100 oranında bakteriyel ve klinik iyileşme saptanmıştır (1,2). İlacın yenidoğan ve preterm bebeklerde de farmakokinetiği araştırılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (9,11,13). Çalışma grubumuzda ise bakteriyolojik ve klinik tedavi oranı %71 olarak bulunmuştur. Başarı oranının düşük olması IS'in inisyel tedavi olarak değil de diğer antibiyotiklere yanıtız kalan, çoğul üremenin saptandığı olgularda uygulanmasına bağlı olabilir. Nitekim tanı ile IS tedavisi arasında geçen süre ortalama 27 gündür.

IS tedavisi sırasında görülen yan etkiler diğer beta-laktam antibiyotiklerin yan etkilerine benzer ve oldukça nadirdir. Bu yan etkiler infüzyon alanında irritasyon (%3), kusma (%2-5), diyare (%2), döküntü (%2) ve ilaç ateşidir (%1). Ayrıca laboratuvar parametrelerinde de hafif değişiklikler görülebilir. Bunlar trombositoz (%8.9), lökopeni (%2), transaminaz değerlerinde yükselme (%7.9) ve eozinofili (%4.4) olarak bildirilmektedir (1,2). Serimizde 1 olguda (%2) ilaç ateşi, 4 olguda (%9) geçici transaminaz yüksekliği, 2 olguda (%4) trombositoz ve 1 olguda (%2) lökopeni saptanmıştır.

IS tedavisinde en korkulan yan etki tedavi sırasında ortaya çıkan konvülziyonlardır. Çeşitli serilerde %1 oranında bildirilen bu yan etkinin sıklığı bakteriyel menenjitli hastalarda %33'e ulaşmaktadır (8,14). Serimizde bakteriyel menenjitli bir ve ventrikülitli bir hastada IS tedavisine bağlanan konvülziyon saptanmıştır (%4.4). Konvülziyonlar genellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya infarkt, beyin tümörü, epilepsi, kafa travması gibi santral sinir sisteminin önceden var olan anomalilerinde görülmektedir (4). Konvülziyon geçiren olgularımızda bu risk faktörlerinden hiçbiri mevcut değildi. Beta-laktam antibiyotiklere bağlı konvülziyonların oluşum mekanizması bilinmemekle birlikte bu antibiyotiklerin inhibitör nörotransmitter olan gammaaminobütirik asid ile etkileşime girerek epileptiform deşarjlara neden olduğu ileri sürülmüştür (6,12). İmipenem ise hayvan çalışmalarında diğer beta-laktam antibiyotiklere oranla 2-3 kat daha düşük serum düzeylerinde dahi konvülsif etki göstermektedir (5). Bakteriyel menenjit olgularında IS ile hızlı BOS sterilizasyonu geliştiği gösterilmiştir (14). Serimizde de merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında başarı %77 olarak saptanmıştır. Bu yüksek tedavi başarısına rağmen konvülziyon riski bu antibiyotiğin merkezi sinir sistemi infeksiyonlarının tedavisindeki yerini sınırlamaktadır.

Yapılan çalışmalar IS'in sık kullanımının beta-laktamaz yapımını uyarak beta-laktam grubu antibiyotik direncinin yayılmasına neden olduğunu göstermiştir (3). Bu nedenle IS'in immün yetersizlik veya malignite gibi predispozan hastalığı olmayan çocuklarda rutin tedavide kullanılmaması görüşündeyiz. Birçok durumda infeksiyonun tedavisinde etki spektrumu imipeneme yakın ve ondan daha ucuz antibiyotikler tedavide yeterli olmaktadır. İmipenem tedavisi mevcut infeksiyonun tedavisinde kullanılabilir diğer antibiyotiklerin ışığında değerlendirilmeli, hastanın klinik durumu, olası etken mikroorganizmalar ve duyarlılık durumları gözönüne alınarak en seçkin ajan olduğu hallerde kullanılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Ahonkhai VI, Cyhan GM, Wilson SE, BrownKS: Imipenem-cilastatin in pediatric patients: An overview of safety and efficacy in studies conducted in the United States, *Pediatr Infect Dis J* 8: 740 (1989).
- 2- Alpert G, Dagan R, Connor E, Campos JM, Bloh AM, Powell KR, Plotkin SA: Imipenem/cilastatin for the treatment of infections in hospitalized children, *Am J Dis Child* 139: 1153 (1985).
- 3- Ashby S, Kirkpatrick B, Piddock LJV, Wise R: The effect of imipenem on strains of Enterobacteriaceae expressing Richmond & Sykes class  $\beta$ -lactamases, *J Antimicrob Chemother* 20: 15 (1987).
- 4- Calandra G, Lydick E, Carrigan J, Weiss L, Guess H: Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: Experience with imipenem/cilastatin, *Am J Med* 84: 911 (1988).

- 5- Eng RH, Munsif AN, Yangco BG, Smith SM, Chmel H: Seizure propensity with imipenem, *Arch Intern Med* 149: 1881 (1989).
- 6- Hori S, Kurioka S, Matsuda M, Shimada J: Inhibitory effect of cephalosporins on gamma-aminobutyric acid receptor binding in rat synaptic membranes, *Antimicrob Agents Chemother* 27: 650 (1985).
- 7- Kahan FM, Kropp H, Sundelof JG, Birbaum J: Thienamycin: Development of imipenem/cilastatin, *J Antimicrob Chemother* 12 (Suppl D):1 (1983).
- 8- Lipman B, Neu CH: Imipenem: A new carbapenem antibiotic, *Med Clin North Am* 72: 567 (1988).
- 9- Nalin DR, Jacobsen CA: Imipenem/ cilastatin therapy for serious infections in neonates and infants, *Scand J Infect Dis* 19 (Suppl 52): 46 (1987).
- 10- Overturf GD: Use of imipenem/cilastatin in pediatrics, *Pediatr Infect Dis J* 8: 792 (1989).
- 11- Reed MD, Kliegman RM, Yamashita TS, Myers CM, Blumer JL: Clinical pharmacology of imipenem and cilastatin in premature infants during the first week of life, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1172 (1990).
- 12- Snively SR, Hodges GR: The neurotoxicity of antibacterial agents, *Ann Intern Med* 101: 92 (1984).
- 13- Üçsel R, Çoban A, Karabıyık N, Metin F, Yücer G, Can G: Yenidoğan infeksiyonlarında imipenem/silastatin kullanımı ile ilgili deneyimlerimiz, *İst Tıp Fak Mecm* 58: 37 (1995).
- 14- Wong VK, Wright HT, Ross LA, Mason WH, Inderlied CB, Kim SK: Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children, *Pediatr Infect Dis J* 10: 122 (1991).