

## PEDİATRİDE BAZI YENİ ANTİBİYOTİKLERİN KULLANIMI

Nuran SALMAN

Pediyatrik yaş grubunda infeksiyonların erişkin insanlara göre farklı bazı özellikleri vardır. Hayatın ilk 6 yılında çocuklar sık infeksiyon geçirirler. Bu infeksiyonların çoğu viral olmakla birlikte viral ve bakteriyel infeksiyonları ayırt etmekteki zorluklar nedeni ile yoğun antibiyotik kullanılır. Özellikle yuva veya okula giden çocuklar sürekli olarak değişik patojenler ile karşılaşır(9).

Yaşa göre aynı hastalığın klinik görünümü ve etkenleri farklıdır. Yenidoğanda pnömoninin klasik bulguları yoktur ve etken B grubu streptokok olabilir(17). Konak savunma sistemlerinde de yaş küçüldükçe bazı yetersizlikler söz konusudur(14). Bu hastaları antibiyotikler ile tedavi ederken ilaç dağılımının da yaşa göre farklı olacağını bilmek gerekir(4).

Yukarıda saydığımız önemli farklılıklara karşın pediatrik yaş grubunda da hastaları antibiyotik ile tedavi ederken erişkinde beklendiği gibi etkin ama yan etkisi az olan antibiyotikleri tercih ederiz.

Yeni antibiyotik gruplarından karbapenemler erişkinlerde 1985'den beri kullanılmaktadır. Bunlardan ilki imipenemdir ve böbrekte inaktivasyonu silastatin ile kombine edildiğinde kaybolmaktadır. İmipenem çocuklarda kistik fibroz ve kanserli hastalar da dahil olmak üzere ağır infeksiyonlarda kullanılmıştır(1).

Yenidoğanlarda kullanımı daha sonra başlamıştır. Yenidoğanlarda da daha büyük çocukta olduğu gibi beta-laktam antibiyotiklere dirençli *Enterobacteriaceae* infeksiyonlarında kullanılmıştır(3). Bakteriyel menenjitli çocuklarda özellikle böbrek yetersizliği veya santral sinir sistemi bozukluğu varsa yüksek oranda konvülsiyon görülür. Bir çalışmada imipenem ile tedavi edilmiş 21 çocuğun 7'sinde (%33) konvülsiyon gözlenmiştir(19).

Meropenem ile ilgili klinik çalışmalar çok fazladır. Prospektif, randomize ve karşılaştırmalı klinik çalışmalarda 1200 hasta çocuk incelenmiştir(6). Bu çalışmalarda tedavi edilen infeksiyonlar şunlardır: menenjit, alt solunum yolu infeksiyonları, intraabdominal infeksiyonlar, deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve septisemi. Genellikle karşılaştırılan antibiyotik sefotaksim veya seftriaksondur. Etkinliği bu antibiyotiklere eşit bulunmuş, yan etki olarak diare (%4.3), kusma/bulantı (%1) ve döküntü (%1.9) gözlenmiştir.

En yoğun ve sıkı takip edilen çalışmalar menenjit çalışmaları olmuştur. Meropenem kullanımı esnasında imipeneme benzer nörotoksisite gözlenmemiştir. En büyük avantajı seftriakson/sefotaksime dirençli pnömokok suşlarına etkili olmasıdır. Meropenem şu anda tavsiye edilen seftriakson/vankomisin veya sefotaksim/vankomisin tedavilerine alternatif bir ajandır(5).

Kistik fibrozda(13) ve febril nötropenik hastada kısıtlı çalışmalar vardır. Yine meropenem polimikrobial infeksiyonlar ve ayaktan parenteral tedaviye de uygundur(5,7).

### PEDİATRİDE KİNOLON KULLANIMI

Florokinolonlar *Pseudomonas* ve stafilokokları da kapsayan genişletilmiş spektrumlu bakterisidal yeni bir sınıf antibiyotiklerdir. Gastrointestinal kanaldan iyi absorbe olma ve dokulara mükemmel penetrasyon gibi farmakokinetik avantajlara sahiptirler. Erişkinde bir çok bakteryal infeksiyonların tedavisinde başarı ile kullanmışlardır(8).

Çocuklarda florokinolon kullanımı genç hayvanlarda artropati oluşturma potansiyelinden dolayı kısıtlanmıştır. Genç hayvanlara kinolon verilince büller, fissürler, erozyonlar ve kondrosit toplanması ile beraber enflamatuvar olmayan eklem effüzyonu oluşur. Kondrositlerin dejenerasyonu ile kollajen kaybı oluşur. Kinolona bağlı eklem lezyonları klinik olarak akut artrit şeklinde kendini gösterir. Bu artropatinin oluşma mekanizması tam bilinmemektedir(18).

Nalidiksik asit uzun yıllar çocuklarda kullanılmış ve bu hastaların takibinde eklem patolojisi saptanmamıştır. Çocuklarda ilk florokinolon Mayıs 1983'de kullanılmış ve o tarihten beri tedaviye yanıtız bazı çocuk ve adolesanlara kinolon verilmiştir. 1994 Aralıkta o zamana kadar siprofloksasin kullanan 1795 çocuk incelenmiş ve ortalama 15-30 gün süre ile tedavi gören bu çocukların %1.5'unda artralji saptanmıştır. Bu olguların çoğu kistik fibrozlu olgulardır. Bilindiği gibi kistik fibrozda antibiyotiğe bağımız olarak %4-7 oranında artropati gözlenir(12).

#### **Pediatride Florokinolon Kullanım Endikasyonları**

**Kistik fibroz:** Kistik fibrozda ölüm nedeni kronik akciğer infeksiyonlarıdır. *P.aeruginosa* en önemli patojendir ve antipseudomonal penisilin ve aminoglikozid sıklıkla tedavide kullanılmaktadır. Son yıllarda bu antibiyotiklere direnç ve florokinolonların ayaktan tedavide etkin olmaları nedeni ile kistik fibrozda florokinolon kullanılmış ve etkin olduğu gösterilmiştir.

**İdrar yolu infeksiyonları:** Komplike idrar yolu infeksiyonlarında etkenler *Enterobacteriaceae* ve *P.aeruginosa*'dır. Multipl direnç ve diğer antibiyotiklerin parenteral kullanım zorluğu nedeni ile önce erişkinlerde daha sonra çocuklarda norfloksasin başarı ile kullanılmıştır(16).

**Santral sinir sistemi infeksiyonları:** BOS'a iyi geçtiklerinden Gram negatif menenjit ve ventrikülitlerinde kullanılmıştır. Yeni florokinolonlardan trovafloksasinin çocuklarda BOS'a penetrasyonu ve farmakokinetiği çok iyi bulunmuş ve özellikle 5 mg/kg IV verildikten sonra penisilin/sefalosporine dirençli *S.pneumoniae*'ye de etkin olduğu gözlenmiştir. Çocuklarda menenjit ile ilgili çalışmalar devam etmektedir(2).

**İmmünkompromise hastalar:** Erken taburcu etme ve ağızdan ilaç ile tedavi imkânı düşük riskli febril nötropenik hastalarda florokinolon kullanımını gündeme getirmiş ve pediatride kısıtla çalışmalar bunun yararlı olabileceğini göstermiştir(10).

**Neonatal infeksiyonlar:** Yedi çalışmada ağır infeksiyonu olan yenidoğanlarda fluorokinolonlar kullanılmış ve iki bebekte daha büyük çocukta gözlenmeyen dişlerin yeşillenmesi gibi yan etki ortaya çıkmıştır(15).

**Gastrointestinal infeksiyonlar:** *Salmonella*, *Shigella* gibi gastrointestinal infeksiyon etkenleri özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Florokinolonların absorpsiyonu ve fekal konsantrasyonu diare ile etkilenmez. Yüksek oranda feçeste bulunurlar ve tedavi kesiminde bile fekal aktiviteleri devam eder. Bu nedenden dolayı çocuklarda invazif salmonelloz, dirençli *S.typhi*, *V.cholerae* 01, *V.cholerae* 0139 Bengal, enterotoksijenik *E.coli* ve *S.dysenteriae* tedavisinde başarı ile kullanılmışlardır(11).

#### **KAYNAKLAR**

- 1- Alpert G, Dagan R, Conner E, Campas JM, Bloh AM, Powell KR, Plotkin SA: Imipenem/cilastatin for the treatment of infections in hospitalized children, *Am J Dis Child* 139:1153 (1985).
- 2- Arguedas-Mohs A, Vargas SL, Bradley JS, Loaiza C, Rivera R, Vincent J, Teng R, Walterspiel JN: Trovafloxacin: CSF penetration and pharmacokinetics in children, *37th ICAAC*, Abstract No.A-105:21, Ontario (1997).

- 3- Auard Y, Bingen E: New antimicrobial agents for infections in infant and children, *Curr Opin Infect Dis* 8:200 (1995).
- 4- Besunder JB, Reed MD, Blumer JL: Drug disposition in the neonate: a critical evaluation of the pharmacokinetic pharmadynamic interface (Part 1), *Clin Pharmacokinet* 14:189 (1989).
- 5- Bradley JS: Meropenem: a new, extremely broad spectrum beta-lactam antibiotic for serious infections in pediatrics, *Pediatr Infect Dis J* 16:263 (1997).
- 6- Bradley JS: Faulkner KL, Klugman KP: Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients, *Pediatr Infect Dis J* 15:749 (1996).
- 7- Cometta A, Viscoli C, Castagnola E: Empirical treatment of fever in neutropenic children: the role of the carbapenems, *Pediatr Infect Dis J* 15:744 (1996).
- 8- Douidar SM, Snodgrass WR: Potential role of fluoroquinolones in pediatric infections, *Rev Infect Dis* 2:878 (1989).
- 9- Fox JP: Epidemiology of infectious diseases, "Feign RD, Cherry JD (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 2.baskı" kitabında s.105, WB Saunders, Philadelphia (1987).
- 10- Freield A, Pizza P: Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients, *Pediatr Infect Dis J* 16:140 (1997).
- 11- Green S, Tillotsan G: Use of ciprofloxacin in developing countries, *Pediatr Infect Dis J* 16:150 (1997).
- 12- Hampel B, Hullmann R, Schmidt H: Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use - safety report, *Pediatr Infect Dis J* 16:127 (1997).
- 13- Hoiby N, Ciofu O, Jensen T, Pressler T, Johansen HK, Koch C: Use of carbapenems and other antibiotics for pulmonary infections in patients with cystic fibrosis, *Pediatr Infect Dis J* 15:738 (1996).
- 14- Lewis DB, Wilson CB: Host defence mechanisms against bacteria, fungi, virus and nonviral intracellular pathogens, "Polin RA, Fax WW (eds): *Fetal and Neonatal Physiology*" kitabında s.1404, WB Saunders, Philadelphia (1992).
- 15- Lumbiganon P, Pengssa K, Sookpranee T: Ciprofloxacin in neonates and its possible adverse effect on the teeth, *Pediatr Infect Dis J* 10:619 (1991).
- 16- Schaad UB, Salam MA, Aujard Y, Dagan R, Green SDR, Peltola H, Rubio TT, Smith AL, Adam D: Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy Commission, *Pediatr Infect Dis J* 14:1 (1995).
- 17- Steele RW: Pneumoniae, "Steel RW (ed): *The Clinical Handbook of Pediatric Infectious Disease*" kitabında s.165, Pantheon, New York - London (1994).
- 18- Warren RW: Rheumatologic aspect of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones, *Pediatr Infect Dis J* 16:118 (1997).
- 19- Wong VK, Wright HT, Ross LA, Mason WH, Interlied CB, Kim KS: Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children, *Pediatr Infect dis J* 10:122 (1991).