

## YENİDOĞAN İNFEKSİYONLARINDA CEFTAZIDİME'İN ETKİSİ

Mehmet SATAR, Necmi AKSARAY, Mualla TOK, Emre ALHAN, Tamer GÜVENİR

### ÖZET

Mortalitesi her zaman yüksek olan yenidoğan infeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklerin zamanla dirençlilik yüzünden mikroorganizmalara etki etmemesi nedeni ile yeni tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada beta-laktamazlara karşı stabil olan ceftazidime'in yenidoğan infeksiyonlarında ampicillin + amikacin tedavisine üstünlüğünün olup olmadığını araştırmak için 23 bebeğe ceftazidime, 21 bebeğe ampicillin + amikacin uygulanmıştır. Ceftazidime uygulanan grupta 3, diğer grupta 4 hasta kaybedilmiştir. Önemsiz yan etkilerine rağmen ceftazidime'in rahatlıkla bu tür hastalarda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

### SUMMARY

#### *The efficacy of ceftazidime in newborn infections.*

Since the emergence of drug resistance in bacteria causing high mortality in newborn infections, the strategy of treatment in newborns needs to be progressed. In this study, ceftazidime was studied to find out if it had any superiority upon ampicillin + amikacin treatment in newborn infections. For this purpose ceftazidime and ampicillin + amikacin was applied to 23 and 21 babies, respectively. Three babies from ceftazidime, and four babies from ampicillin + amikacin group died in spite of some minor side effects. It was concluded that ceftazidime could be utilised safely in this type of infections.

### GİRİŞ

Ceftazidime beta-laktamaz stabilitesine sahip yeni bir sefalosporin olup *Enterobacteriaceae* ve non-fermentatif gram negatif bakterilere çok etkilidir. Özellikle *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *S. marcescens* ve *P. vulgaris*'e daha etkilidir (8). Ayrıca cefotaxime'e göre *S. aureus*'a daha etkili bulunmuştur. Yine deneysel olarak birçok benzil penisilinlere ve aminoglikozitlere karşı üstünlük sağlamıştır (6). Ceftazidime gerek i.v. gerek i.m. yolla kullanıldığında kanda yüksek konsantrasyon sağlandığı, ayrıca metabolik stabilizasyonu, uzun yarılanma ömrü (1.8 saat), düşük serum protein bağlanması ve yüksek idrar atılımı ile cefotaxime'den daha avantajlı görülmüştür (1). Yenidoğan ünitelerinde sorun olan bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda kullandığımız ampicillin ve amikacin kombinasyonuna karşı klinik etkinliğini araştırmak için bu çalışmada bir gruba da ceftazidime uygulanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan ünitesinde yapılmıştır. 1988 yılında bu üniteye yatan klinik ve laboratuvar bulguları ile infeksiyon tanısı konan 44 yenidoğan bebek bu çalışmaya alınmıştır. Olguların 15'i kız, 29'u erkek olup, postnatal yaşları 1-22 gün arasında, ağırlıkları 2010-4800 g arasında (ortalama  $3132 \pm 858$  g) değişmiştir. Olgular randomize olarak iki gruba ayrılıp 23 bebeğe ceftazidime, 21 bebeğe ampicillin+amikacin başlanmıştır. Ceftazidime 50 mg/kg/gün, ampicillin 100 mg/kg/gün, amikacin 15 mg/kg/gün dozunda verilmiştir. Olguların tümünde hematokrit, lökosit, periferik yayma, immatür/matür nötrofil oranı, akciğer grafisi, idrar tahlili, boğaz ve kan kültürleri, gerekenlere ayrıca dışkı ve idrar kültürü, beyin omurilik sıvısı tetkiki yapılmıştır. Ayrıca olguların tümünde 1. ve 7. günler kan üre azotu, kreatinin, alkalen fosfataz, SGOT, SGPT değerleri tayin edilmiştir.

İki grup arasındaki farkın istatistiksel analizi "student t" testi ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Olguların kültürlerinde üreyen bakteriler tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Tablo 1'de olgulardan alınan boğaz, kan, dışkı, idrar ve beyin omurilik sıvısı kültürlerinde üretilen bakteriler verilmiştir. Ceftazidime tedavisi olan grupta en sık *Pseudomonas* (% 26) ve *Enterobacter* (% 21), ampicillin + amikacin tedavisi alan grupta ise en sık *Pseudomonas* (% 24) ve *Escherichia coli*'nin (% 19) etken olduğu saptanmıştır.

Tablo 1. Olguların kültürlerinde üreyen bakteriler.

Bakteri	Ceftazidime grubu		Ampicillin + amikacin grubu	
	Olgu	(%)	Olgu	(%)
<i>Pseudomonas</i>	6	26	5	24
<i>Enterobacter</i>	5	22	3	14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	17	2	10
<i>Escherichia coli</i>	3	13	4	19
<i>Proteus mirabilis</i>	3	13	2	10
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	13	2	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	—	—	3	14
Beta hem. streptokok	—	—	1	5

Tablo 2. Olguların kan kültür sonuçları.

Bakteri	Ceftazidime grubu Olgu sayısı	Ampicillin + Amikacin grubu Olgu sayısı
Pseudomonas	2	1
Enterobacter	3	2
Klebsiella pneumoniae	2	1
Escherichia coli	2	2
Staphylococcus epidermidis	2	2

Ceftazidime alan grupta 11 olgunun, ampicillin + amikacin alan grupta ise sekiz olgunun kan kültüründe üreme saptanmıştır. Ceftazidime alan gruptaki olgularda üreyen bakterinin % 79.1'i bu antibiyotige duyarlı iken, ampicillin + amikacin alan gruptaki olguların % 61.9'u amikacin'e, % 4.8'i ampicilline hassas bulunmuştur. Tedaviye alınan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına göre sınıflandırılmaları tablo 3'de gösterilmiştir. Her iki grupta da tedaviye alınanların çoğunu sepsisemili hastalar teşkil etmiştir. Her iki gruptaki olguların 1. ve 7. günlerdeki kan üre azotu, kreatinin, SGOT, SGPT ve alkalin fosfataz değerleri tablo 4'de gösterilmiştir. Her iki grubun 1. ve 7. günlerindeki ortalama kan üre azotu, kreatinin, SGOT, SGPT, alkalin fosfataz değerleri arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Ceftazidime alan grupta 7 günlük tedavi sonunda ortalama üre azotu, kreatinin ve SGOT değerleri olumlu yönde belirgin olarak düşerken bu değerler arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Sadece tedavi sonucundaki alkalin fosfataz değerlerinde yükselme görülmüştür, ( $p < 0.05$ ). Ampicillin + amikacin alan grupta sadece 1. ve 7. gündeki ortalama SGOT değerleri arasında iyileşme yönünde istatistiksel önemli farklılık saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Diğer değerlerin ortalama düzeyleri arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Tablo 3. Olguların klinik tanıları.

Tanı	Ceftazidime grubu	Ampicillin + amikacin grubu
Septisemi	12	10
Pnömoni	5	7
Gastroenterit	3	2
Menenjit	2	1
Üriner infeksiyon	1	1

Tablo 4. Olguların laboratuvar bulguları.

	Ceftazidime (n:23)		Ampicillin+ amikacin (n:21)	
	1. gün X ± SE	7. gün X ± SE	1. gün X ± SE	7. gün X ± SE
Kan üre azotu (mg/dl)	33.2 ± 8.4 (10-144)	15.1 ± 2.1* (8-55)	19.4 ± 2.5 (8-52)	17.0 ± 1.4 (8-30)
Kreatinin (mg/dl)	2.0 ± 0.4 (0.8-8.3)	1.1 ± 0.1* (0.8-2.0)	1.5 ± 0.2 (0.8-3.0)	1.1 ± 0.1 (0.7-2.3)
SGOT (IU)	99.6 ± 17.5 (20-330)	56. ± 10.9* (10-158)	111.5 ± 20.3 (11-300)	58.9 ± 13.4* (10-260)
SGPT (IU)	66.1 ± 17.2 (10-290)	29.5 ± 7.2 (10-140)	32.4 ± 6.0 (8-90)	27.8 ± 5.0 (10-80)
Alkale fosfataz (IU)	81.1 ± 6.1 (37-136)	103.2 ± 8.6* (51-225)	95.6 ± 8.1 (15-225)	85.6 ± 8.5 (30-156)

\* Aynı grubun 1. ve 7. günlerindeki ortalama değerleri arasında istatistiksel farklılık saptandı (p < 0.05).

Olguların tedavi sonuçları tablo 5'te gösterilmiştir. Ceftazidime alan gruptaki olgularda % 87 şifa oranı saptanırken, ampicillin + amikacin alan grupta şifa oranı % 81 olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Olguların gidişi.

	Eksitus	%	Şifa	%
Ceftazidime (n:23)	3	13	21	87
Ampicillin + amikacin (n:21)	4	19	17	81

## TARTIŞMA

Yenidoğan ünitelerinde mortaliteye etki eden en büyük faktör infeksiyonlardır. Bu ünitelere kabul edilen infeksiyonlu hastalarla başka bir nedenle yatarken hasta-ne infeksiyonuna uğrayan bebeklerde tedavilerde güçlükler doğmakta ve giderek artan oranda antibiyotiklere direnç söz konusu olmaktadır. Bu sorunlar nedeni ile son yıllarda bu tür infeksiyonlarda kullanılan antibiyotik sayılarında ve çeşitliliklerinde artma olmuştur. Yenidoğan infeksiyonlarında doktoru en çok uğraştıran ve bebeğin hayatını tehdit eden bakteriler gram negatif bakteriler olup, özellikle bunların

beta-laktamaz üretenleri ciddiye yaratmaktadır. Bu tür bakterilerle savaşmak için beta-laktamazlara karşı stabil antibiyotikler üretilmeye başlanmıştır. Bunların içinde en etkili olanları 3. kuşak sefalosporinlerdir. İşte bu 3. kuşak sefalosporinlerin en yenilerinden biri ceftazidime'dir. Ceftazidime'in diğer sefalosporinlere ve aminoglikozitlere karşı etkinliği birçok laboratuvar ve klinik uygulamalarla araştırılmıştır (1,2,7,9,10).

Londra'da yapılan bir çalışmada yenidoğan ünitesindeki 333 bebeğe ceftazidime uygulanmış, tekli uygulandığında dahi 5 günlük tedaviden sonra ampicillin ve gentamicin'e üstünlük sağlanmış; 2 yıl boyunca sadece 12 bebekte klinik özellikler göstermeyen önemsiz dirençli bakteriler görülmüştür (5). Jones ve arkadaşlarının (4) yaptığı bir çalışmada 7435 bakteriden sadece methicillin'e dirençli *S. aureus* ve bazı enterokoklar hariç tümü hassas bulunmuştur. Harper (3) özellikle gentamicin'e dirençli organizmaların % 90'ına ceftazidime'in 16 mg/l konsantrasyonlarda etkili olduğunu bildirmektedir. Bizim hastalarımızda saptanan etkenlerin çoğunluğu gram negatif bakterilerdir ve % 79.1'i ceftazidime'e hassas bulunmuştur. Buna karşılık amikacin'e % 61.9 ve ampicillin'e sadece % 4.8 oranında hassasiyet bulunmuştur. Klinik olarak her iki grupta da olguların çoğunluğu septisemili hastalardır ve ceftazidime alan grupta % 87, diğer grupta % 81'lik bir şifa sağlanmıştır. Ceftazidime'in bu yönden üstünlüğü görülmüştür.

Ceftazidime kullanılırken hafif şekilde transaminazların yükseldiği fakat kesildiğinde tekrar normale döndüğü bildirilmektedir (2,7).

Ceftazidime uyguladığımız hastalarda tedavi öncesi yüksek olan kan üre azotu, kreatinin ve SGOT düzeylerinde bariz düzelme görülmüş ve 1. gün ile 7. gün arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4). Buna karşılık alkalen fosfataz düzeylerinde 7. gün ortalamalarında yükselme olmuştur. Diğer gruptaki düzelmeler sırasında sadece SGOT ortalamaları arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır. Bu gruptaki alkalen fosfataz ortalamalarında 7. günde diğer grubun aksine düzelme görülmüştür. Laboratuvar bulgularından alkalen fosfataz hariç ceftazidime uygulananlardaki 7. gün düzelmeleri diğer gruba göre gözle görülür derecede daha hızlı olmuştur. Biz ceftazidime ile ilgili yayınlarda sadece alkalen fosfataz yükselmesi ile ilgili bir konuya rastlayamadık. Transaminazların düzelmesine karşılık alkalen fosfatazın yükselmesi düşündürücü olmuştur.

Sonuç olarak birçok çocukluk çağı infeksiyonlarında kullanıldığı ve çok iyi neticeler alındığı bildirilen ceftazidime'in daha çok gram negatif bakterilerin etken olduğu yenidoğan infeksiyonlarında da emin bir şekilde uygulanabileceği ortaya çıkmıştır. Uygulanırken alkalen fosfatazı yükseltmesi haricinde uygulanım kolaylığı ve tedavideki yüksek etkinliği, böbrek toksisitesinin olmadığı göz önüne alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Acred P, Harding S M, Ryan D M: The invivo properties of ceftazidime. A highly active broad spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity, *Drugs Exptl Clin Res* 7: 189 (1981).
2. Bertino J S, Pharm D, Speck W T: The cephalosporin antibiotics, *Pediatr Clin North Am* 30: 17 (1983).
3. Harper P B: The invitro properties of ceftazidime, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl B): 5 (1981).
4. Jones R N, Barry A L, Thornsberry C, Gavan T L: In vitro quantitative evaluation of ceftazidime compared with cefamandole, gentamicin and other antimicrobics: A collaborative study of 7435 clinical isolates and other special organism populations, 12th. *International Congress of Chemother* 505 (1981).
5. Mulhall A, de Louvois J: Two years experience with ceftazidime in neonatal practice. *Insights into the Treatment of Serious Infections* 1:167 (1985).
6. O'Callaghan C H, Acred P, Harper P B, Ryan D M, Kirby S M, Harding S M: A new broad spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity, *Antimicrob Agents Chemother* 17: 876 (1980).
7. Sandre G de, Corrocher R, Gabrielli G B, Ho I: Clinical experience with ceftazidime for lower respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl B): 307 (1981).
8. Schassan H H, Fedder J: Activity of ceftazidime and newer antibiotics against gram negative bacilli, *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl B): 79 (1981).
9. Wise R, Andrews J M, Bedford K A: Comparison of invitro activity of GN 20263. A novel cephalosporin derivative with activities of other beta-lactam compounds, *Antimicrob Agents Chemother* 17: 884 (1980).
10. Verbist L, Verhaegen J: GR 20263: A new aminothiazoly cephalosporin with high activity against Pseudomonas and Enterobacteriaceae, *Antimicrob Agents Chemother* 17: 807 (1980).