

Sefalosporinler ve Pediatriye Kullanımları (1988)

Cengiz YAKINCI*

Bakterilerle mücadele için kullanılan antibiyotikler zamanla etkilerini kaybederler; çünkü bu mücadelede bakteriler de kendilerini korumak için penisilinaz, beta-laktamaz gibi enzimler üreterek direnç kazanırlar. Bu nedenle yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi gerekir. Bu yazımızda pediatri açısından sefalosporinler ve son gelişmelerini gözden geçireceğiz. Sefalosporinlerin ortak yapısı 7-amino-sefalosporanik asittir. Bu temel yapıdan çok değişik türevler geliştirilmiştir (24).

Sefalosporinler de penisilinler gibi bir beta-laktam halkası içerirler ve bakteri duvar sentezini inhibe ederek etki ederler. Tüm bakteriler beta-laktamaz enzimi üretebilirler; fakat genel olarak gram negatif bakterilerin ürettiği beta-laktamaz enzimi gram pozitif bakterilerin ürettiklerinden daha etkilidir. Sefalosporinler bu enzime değişik derecelerde direnç gösterirler. Örneğin, sefalotin gram pozitif bakteri beta-laktamazına en fazla dirençlidir (2,24). Sefalosporinler genel olarak diğer antibiyotiklere göre daha az toksiktirler. Nadiren böbrek, hematolojik hepatik, GIS yan etkileri, hipersensitif deri döküntüleri ve flebit görülür (3). Gebelerde sefalosporinlerin kullanılmasıyla ilgili kontrollü çalışma yapılmamıştır; fakat bilinen teratojenik etkileri yoktur. Gebelikte, gerektiğinde nisbeten emin ilaç olarak kullanılabilir. Anne sütünden bebeğe geçerler; fakat yan etki rapor edilmemiştir (11,20). Penisilinlere alerjisi olanlarda sefalosporinler kullanıldığında %5-16 çapraz reaksiyon görülebilir (9).

Sefalosporinler üç jenerasyona (kuşak) bölünerek incelenirler (1,6,8,9,16,24). Genelde birinci jenerasyon sefalosporinler gram negatif enterobakterilere karşı sınırlı aktiviteye sahipken, ikinci jenerasyon sefalosporinlerin spektrumu bu grup bakterileride kapsar. Üçüncü jenerasyon sefalosporinler, aminoglikozidlere dirençli mikroorganizmaların çoğunu kapsayan birçok gram negatif basillere karşı artmış aktivite gösterirler (9).

BİRİNCİ JENERASYON SEFALOSPORİNLER

Prototipi sefalotindir. Birinci jenerasyon sefalosporinlerin antibakteriyel spektrumu birbirine benzer; fakat farmakolojik özellikleri birbirinden farklıdır (6). Sefalotin: Streptokoklar (S.fekalis hariç), stafilokoklar (penisilinaz üretenler dahil, metisiline dirençli türler genellikle sefalosporinlere de dirençlidir.) (1) gibi gram pozitif koklara, *Corynebacterium diphtheriae* ve *Neisseria*'ya karşı aktiftir, diğer taraftan gram negatif enterobakterilere karşı aktivitesi kısımlıdır. *H.influenzae* ve *Klebsiella*'nın birçok suşları, *Proteus* türlerinin çoğu, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* ve *Bacteroides*'e karşı inaktiftir. Sistemik gram negatif enterobakteriyel enfeksiyon tedavisinde, aminoglikozidler (üstün aktivitesi ve düşük toksite indeksi nedeniyle) birinci jenerasyon sefalosporinlere tercih edilir. Birinci jenerasyon sefalosporinlerin BOS'a, orta kulak ve nazal sinüslere geçişleri zayıftır. Buna karşılık plevra, perikard ve sinovyal sıvıya geçişleri çok iyidir. Bu nedenle ortopedik ve kardiyovasküler cerrahi profilaksisinde kullanılabilir (1,6,9).

Sefalotin'in intramusküler enjeksiyonu çok ağrılıdır. İlaç IV verildiğinde çoğunlukla tromboflebitle karşılaşılır. Oral absorpsiyonu iyi değildir. Sefalotin'in en önemli belkide tek kullanım alanı gram pozitif kok enfeksiyonları, bilhassa penisiline alerjik çocuklardaki stafilokok enfeksiyonlarıdır. Yenidoğan dozu 40-50 mg/kg/gün (defada).

Sefalorid'in dezavantajı dozla ilgili olarak böbrekte proksimal tüplerde hasara yol açmasıdır. Bu nedenle terkedilmiştir.

Sefazolin uzun yarılanma ömrü, yüksek serum ve doku konsantrasyonu, ayrıca IM kolay uygulanması nedenleriyle ilk parenteral tercihtir. Yenidoğan dozu 40-50 mg/kg/gün (2-3 defada) dür.

SEFALOSPORİNLER

İlacın Adı	Piyasa Adı	Günlük Doz	Maksimal Doz
BİRİNCİJENERASYON			
Parenteral			
Sefalotin ^x	Ketlin	80-160mg/kg/gün (4 defada)	10gm
Sefaloridin	Loridine	Terk edildi	
Sefazolin ^x	Kefzol, Maksiporin, Sefazol, Cefamezin	25-150 mg/kg/gün (3-4 defada)	6 gm
Sefapirin	Cefadyl		
Sefradin ^x	Sefril, Afradine		
Oral			
Sefalcıglisin	Kafocin		
Sefaleksim ^x	Maksipor	25-100 mg/kg/gün (4 defada)	3 gm
Sefradin ^x	Sefril	25-100 mg/kg/gün	4 gm
SefadroksiP	Duricef, Ultracef	25-100 mg/kg/gün (2 defada)	
İKİNCİJENERASYON			
Parenteral			
Sefoksitin	Mefoxin	80-160 mg/kg/gün (4-6 defada)	12 gm
Sefam andol	Mandol	50-150 mg/kg/gün (4-6 defada)	6 gm
Sefuroksim	Zinocf	75-250 mg/kg/gün (3,4 defada)	9 gm
Sefonisid	Monocid		
Seforanid	Precef	Pediatrik dozu bilinmiyor	
Oral			
Sefaklor	Ceclor	40.60 mg/kg/gün (3 Defada)	2gm
ÜÇÜNCÜ JENERASYON			
Parenteral			
Sefotaksim ^x	Claforan	100-200 mg/kg/gün (4-6 defada)	10 gm
Moksalaktam	Moxam	150-200 mg/kg/gün (3-4 defada)	
Sefoperazon ^x	Cefobid	100-150 mg/kg/gün (2-3 defada)	10 gm
Seftizoksım ^x	Ceftizox	100-200 mg/kg/gün (2 defada)	12 gm
Seftriakson ^x	Rocephin	100 mg/kg/gün (3 defada)	6 gm
Sefazidim	Fortaz	30-200 mg/kg/gün (3 defada)	6 gm
Oral			
Şefik sim		8 mg/kg/gün (2 defada)	

x Türkiye'de mevcuttur.

Sefradin in diğer birinci jenerasyon sefalosporinlerden farkı, hem oral hem de parenteral uygulanabilirliğidir. Parenteral uygulanan ilacın sefalotin, sefazolin, sefaprine göre klinik bir üstünlüğü yoktur.

Sefalekssin ve sefradin (Oral uygulanan) birinci jenerasyon parenteral sefalosporinlere benzemez. Klinik olarak faydalı özelliklere sahiptir ve çocuk hastalıkları tedavisinde önemli bir yeri vardır. Bu ilaçların Önemi, yalnızca antibakteriyel spektrum ve artmış aktiviteye dayanmaz; aynı zamanda düzenli ve iyi absorpsiyonuna da bağlıdır. İlaçlar yemekle birlikte alındığında emilim azalır ve gecikir. GIS yan etkileri, yüksek dozda bile alındığında çok azdır. Bu ilaçların gram pozitif koklara karşı aktivitesi seflatoninkine benzer, (bilhassa penisiline dirençli stafilokoklara); fakat gram negatif enterobakterilere karşı biraz düzensiz aktivitesi vardır. H.influenzae'yı inhibe eden minimum konsantrasyonu oldukça yüksektir. Bu mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılmazlar. Stafilokoksik osteomyelit ve septik artrit 5-7 günlük başlangıç tedavisinden (metisilin, oksasilin veya nafsilin) sonra sefalekssin idame tedavisinde kullanılabilir (13). Bu iki sefalosporin stafilokoksik ve streptokoksik deri enfeksiyonları veya A grubu streptokoksik ve farenjit gibi durumların tedavisinde kullanılan eski ve daha ucuz ilaçlardan bir üstünlüğü yoktur (Tedavi sonuçları çeşitli grup penisilinler veya eritromisinden daha iyi değildir). Verilen dozun çoğu aktif formda böbrekle atıldığı için, bu ilaçlar duyarlı bakterilerle meydana gelen üriner sistem enfeksiyonların tedavisinde etkilidir. Komplike olmayan enfeksiyonlarda genellikle cevap sülfonamid, trimetoprim-sulfamethoxazole, ampicillin-amoksisilin grubu antibiotiklerle alınan cevaba eşittir. Daha ucuz ilaçlar tedavide yetersiz kaldığında veya penisilin ve sülfonamidin kullanılmadığı durumlarda bu iki oral sefalosporin kullanılabilir. Bu şartlar altında da sefadroksil (aşağıda bahsedilecek) genellikle üriner sistem enfeksiyonuna sebep olan gram negatif bakterilere karşı yüksek aktivitesi ve daha geniş spektrumu nedenleriyle tercih edilir. (1,6,8,9,16).

Sefadroksil günde 2 dozda idrar ve solunum sistemi hastalıklarında (streptokoksik farenjitte günde tek dozda bile oral penisilin V kadar etkilidir) başarıyla kullanılır. Bilhassa komplike üriner sistem enfeksiyonlarında (örneğin düşük böbrek fonksiyonu ile birlikte olan) tehlikesizce başvurulabilir (10).

İKİNCİ JENARASYON SEFALOSPORİNLER

İkinci jenerasyon sefalosporinler, birinci jenerasyon sefalosporinlere dirençli birçok gram negatif mikroorganizmaları (Klebsiella ve H.influenzae'nın birçok suşu dahil) kapsayan genişlemiş aktivite spektrumları ile birinci jenerasyon ajanlardan farklıdır. H.influenzae'ya karşı etkili olması çocuklarda kulla-

nımda avantaj yaratır. Menenjitlerde bile kan-beyin engelini geçemezler (Sefuroksim hariç). Fiatlan oldukça pahalıdır.

Sefamandol geniş spektrumlu ajan olarak kabul edilebilir (Pseudomonas, Proteus'un birçok suşları ve enterokoklar hariç diğer tüm gram pozitif ve gram negatif bakterilere etkilidir). Bu nedenle kültür sonuçları çıkmadan çocuklardaki pnomoniler, kemik ve eklem iltihapları, orbital sellülit ve epiglottitlerde tek antibiotik olarak başlanabilir.

Sefoksitin anaeroblara karşı aktiftir. Bu nedenle peritonitlerde tek antibiotik olarak (gentamisin ile klindamisin, tikarsilin, kloramfenikol veya metronidazole kombinasyonuna gerek kalmadan) kullanılabilir. Cerrahi sonrası karın içi enfeksiyon profilaksisinde, penisiline dirençli gonore tedavisinde de etkilidir.

Sefuroksim BOS'a geçen tek ikinci jenerasyon sefalosporindir. H.influenzae tip b, Neisseria meningitidis ve S.pneumoniae'ye bağlı çocuk menenjitlerinde tek antibiotik olarak kullanılabilir (Ampisifin ve kloramfenikol kombinasyonu yerine). Benzer şekilde orbital sellülit ve pnömonilerde kültür sonucu alınmadan başlanabilir. Yenidoğan menenjitinde kullanılamaz.

Seforanid özel kullanım endikasyonu belirlenmemiştir.

Sefonisid pediatrik kullanım ve dozajı bilinmiyor.

Sefaklor akut otitis media ve sinüzit yapan tüm aerobik mikroorganizmalara, ayrıca altı haftadan küçük bebeklerde akut otit yapan enterobakterilere etkili oral antimikrobial ajandır. Bu nedenle akut otit ve sinüzitte amoksisilinle başlangıç tedavide cevap vermeyen vakalarda kullanılabilir. En önemli dezavantajı pahalı olmasıdır (6,8,9).

ÜÇÜNCÜ JENARASYON SEFALOSPORİNLER

Bu grup sefalosporinler, gram negatif enterobakterilerin birçok türüne (E.coli, Klebsiella, Proteus, Citrobacter, Providentia, Serratia ve birçok enterobakteriler) ikinci jenerasyon üyelerine göre daha etkilidirler; bununla beraber enterokok, Listeria ve Clostridium difficile'e tamamen etkisizdirler. Gram pozitif bakterilere karşı etkileri, (S.aureus, S.epidermitis, S.pneumoniae, grup A ve B streptokoklar dahil) birinci kuşak sefalosporinlere oranla daha azdır. Pseudomonas'a karşı laboratuvarında aktivite göstermelerine karşı, klinikte etkileri sınırlıdır. Bu grup ilaçların diğer faydalı bir yanı da aminoglikozidlere dirençli veya aminoglikozid kullanılmak istenmeyen (böbrek hastalığı veya ailede sağırılık hikayesi olması nedeniyle) E.coli ve Klebsiella enfeksiyonlarında etkin olmasıdır. BOS'a geçişleri iyidir (E.coli ve Klebsiella'ya karşı daha önceki antibiotiklere göre daha yüksek seviyede geçerler). N.meningitidis enfeksiyonunda çocuk penisiline allerjikse sefotaksim, seftriakson

(ayrıca yukarda bahsedilen sefuroksim) alternatif olarak kullanılabilir. Karın içi miks aerobik-anaerobik enfeksiyonların profilaksisinde ve tedavisinde kullanılırlar. Antianaerobik etkileri, ikinci kuşak (sefoksitin gibi) sefalosporinlerden daha azdır. H.influenzae enfeksiyonu ampisilin ve kloramfenikola dirençli ise, üçüncü jenerasyon sefalosporin kullanılır. Benzer şekilde ampisilin ve kloramfenikola dirençli salmonella enfeksiyonunda da üçüncü jenerasyon sefalosporin kullanılabilir (13).

Genelde bu antibiotikler çocuklar tarafından iyi tolere edilir. IV uygulamada tromboflebit insidansı düşüktür. IM kullanımı ağırlıdır ve %5'den az oranda lokal reaksiyon görülür. GIS reaksiyonları (ishal, abdominal huzursuzluk, kramp vs.) çocukların %5'inde görülür. Erişkinde moksalaktam ve sefoperazon kanamaya yol açabilir (barsak florasını bozup barsakta vitamin K yapımını engeller dolayısıyla vitamin K'ya bağımlı koagülasyon faktör yapımı azalır); fakat yenidoğanda görülmemiştir. Ayrıca moksalaktamın trombosit agregasyonunu önleyici etkisi vardır. Daha nadir yan etkiler arasında lökopeni, yalancı Coombs pozitifliği, geçici aminotransferaz yüksekliği, disulfram tip reaksiyon (bulantı, kusma, ishal) görülebilir.

Moksalaktam başlıca böbrekten atılır. Yaklaşık %50'si proteine bağlıdır. Serum yarılanma ömrü yenidoğanda 6 saat, hayatın ilk ayında 4 saat, büyük bebek ve çocuklarda 2 saattir. Yenidoğan menenjit ve sepsisininin başlangıç tedavisinde (Listeria, B grubu streptokok ve enterokoklara karşı aktivitesinin düşük düzeyde olması nedeniyle) ampisilinle birlikte kullanılmalıdır (12,13).

Sefotaksim moksalaktama göre daha az proteine bağlanır ve idrarla deasetil metaboliti olarak itrah edilir. Böbrek fonksiyonları bozulduğunda, karaciğer başlıca atılım organı olur ve serum seviyesi fazlaca değişmez. Nefrotoksik etkisi yoktur. Serum yarılanma ömrü, hayatın ilk haftasında 5 saat ve daha büyük çocuklarda 1,5 saattir. Çocuklardaki kullanım endikasyonları moksalaktama benzer. Prematürelde ve yenidoğanda hayatın ilk sekiz gününde doz 50 mg/kg) gün (2 defada).

Sefoperazon moksalaktam ve sefotaksimden farklı olarak öncelikle safra ile atılır; bu nedenle azalmış böbrek fonksiyonu ilacın farmakokinetiğini değiştirmez. Yarılanma ömrü diğer iki ilacınki (moksalaktam ve sefotaksim) ile aynıdır. Sefoperazon ve sefotaksim çocukluk çağı menenjitinin tedavisinde kullanılırlar; fakat sefuroksime bir üstünlükleri yoktur.

Seftizoksime hakkında mevcut pediatrik veriler azdır. Yenidoğanda 150 mg/kg/gün (3 defada) önerilmektedir (5).

Seftriakson menenjit tedavisinde günde 2 kez uygulamaya ve diğer enfeksiyonlarda günde tek doz uygulamaya izin veren uzun yarılanma ömrü vardır. Çocukluk çağı menenjit tedavisinde çok başarılı tedavi serileri mevcuttur. Menenjitte önce 50-100 mg/kg IV yükleme dozunu takiben her 12 saatte bir 50 mg/kg kullanılması gerektiği tesbit edilmiştir. İlk yedi günlük yenidoğanda doz 20 mg/kg/gün (tek defada). Yenidoğan sepsisinde ancak bir aminoglikozidle kombine edilerek kullanılabilir (7,8,18,19).

Seftazidim moksalaktamla benzer spektrum ve aktiviteye sahiptir; fakat ilave olarak pseudomonasın neden olduğu hastalıkların tedavisinde klinik olarak etkin olan tek sefalosporindir. Pseudomonas enfeksiyonlarının tedavisi dışında bugün pediatrik kullanım için tavsiye edilmesi yetersiz verilere dayanır. Kistik fibrozlu çocuklar ile ilgili Avrupa'da yapılan araştırma sonuçları, diğer klasik tedaviye göre nadiren daha etkili olduğunu göstermiştir. Prematüre dozu 50 mg/kg/gün (4).

Sefiksime üçüncü kuşak tek oral sefalosporindir. Çok geniş spektrumlu ve etkili bir antibiotiktir. tki dozda alınması kullanım kolaylığı sağlar. Yiyecekler ilacın farmakokinetiğini etkilemez. Sefiksime, vitamin K metabolizmasını bozmaz.

Özetle, üçüncü jenerasyon sefalosporinler, laboratuvar koşullarında çarpıcı etkiye sahiptirler; fakat pediatrik kullanıma alanları yeterince araştırılmamıştır (9).

KAYNAKLAR

1. Akalın HE.: Antibiotikler: Yeni gelişmeler, Hacettepe Tıp Dergisi 21 (No.2): 148-157, 1985.
2. Asmar B., Barone J., Etal: A comparative trial of cefixime and amoxicillin in the treatment of acute otitis media with effusion, 15-th International Congress of Chemotherapy Abstract Book p.67(1987)
3. Bax RP., Kampfner CL.: Summary of adverse reactions of cephalosporin antibiotics, 15-th International Congress of Chemotherapy Abstract Book p. 318, 1987.
4. Benoni G., Cuzzolin L., etal: Cefazidime and gentamicin kinetics in premature: Optimization of therapy, International Congress of Chemotherapy Abstract Book.128, 1987.
5. Beque P., Baron S., etal.: Cefprozime in pediatrics: Clinical study and pharmacokinetics, 15-th International Congress of Chemotherapy Abstract Book p.322, 1987.
6. Betino JS., Pharm D., Speck WT.: The cephalosporin antibiotics, *Pediat Clin North Amer*-30:17, 26, 1983.

7. Chadwick EG., Yogev R., Shulman ST.: Single dose ceftriaxone pharmacokinetics in pediatric patients with central nervous system infections, *J Pediatr*, 102 (1): 134, 1983.
8. Clegg WH., Dennehy HP.: Antibiotics and infectious diseases; In: Cone ET., Graef W. J(cd) *Manual of Pediatric Therapeutics*. Boston: Little and Brown comp, 1985, p 374-375.
9. Eichenwald FH.: Antimicrobial therapy in infants and children: up date 1976- 1985 Part I, *J Pediatr*, 107 (2): 161, 1985.
10. Gerber AM., Randolph FM., Chanatry J. et al: Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with Cefadroxil, *J Pediatr*, 109:531, 1986.
11. Hays PD., Pagliaro LA.: Human Teratogens, In: *Problems in Pediatric Drug Therapy* (2-nd Ed.) Drug Intelligence Publication inc, Illinois, 1987 p 52.
12. Kaplan S', Mason EO., Mason SK.: Prospective comparative trial of moxalactam versus ampicillin or chloramphenicol for treatment of Haemophilus influenzae type b meningitis in children *J Pediatr*, 104:447, 1984.
13. Kaplan SL., Feigin RD.: Bacterial infections, In: *Nelson Textbook of Pediatrics*, (13-th ed) W.B.B. Saunders comp, Philadelphia, London, Toronto, 1987, p 568-642.
14. Kawamura S., Fujimaki Y. et al: Tissue distribution and clinical results of Cefixime in the treatment of ENT infection, 15-th International Congress of Chemotherapy Abstract Book p 66, 1987.
15. Kibbe A., Analow J., et al: Pharmacokinetics of Cefixime in the fasted and fed state, 15-th International Congress of Chemotherapy Abstract Book p 66, 1987.
16. Kutluk T: üçüncü kuşak sefalosporinler, *Katkı*, 5 (12): 1420, 1984.
17. Marks A.W, Stutman RH., Marks IM, et al: Cefuroxime versus ampicillin plus chloramphenicol in childhood bacterial meningitis: A multi center randomized controlled trial, *J Pediatr* 109:123, 1986.
18. Martin E, Koup JR., Paravicine U, Stoeckel K.: Pharmacokinetics of ceftriaxone in neonates and infants with meningitis, *J Pediatr* 105: 475, 1984.
19. Ones SU.: Çocukluk çağı sepsis ve bakteriyel menenjitlerinde seftriakson uygulaması, *Ankem Derg i* (1): 73, 1987.
20. Riordan J; Drugs excreted in human breast milk, In: *Problems in Pediatric Drug Therapy*, (2-nd Ed.), Drug Intelligence Publication Inc., Illinois, 1987, p 204.
21. Safran C, Gouyon JB., et al: Pharmacokinetics of Cefotaxime and desacetyl Cefotaxime in newborn, 15-th International Congress of Chemotherapy Abstract Book p 146, 1987.
22. Sato Y., Ishikawa K.: Pharmacokinetic aspects of antibiotics in neonates-Ceftriaxone and Gentamicin, 15-th International Congress of Chemotherapy Abstract Book p 150, 1987.
23. Stevens RF.: Advantages of Ceftriaxone over Azlocillin and Netilmicin in neutropenic children with infection, 15-th International Congress of Chemotherapy Abstract Book p 58, 1987.
24. Töreci K.: Sefalosporinler f. Tarihçe, yapı, etki mekanizması, gruplandırma ve direnç mekanizmaları, *Ankem Dergi* (1)30-99, 1987.
25. Trenk D., Wagner F.: Lack of effect of Cefixime on the metabolism of vitamin K₁ in man, 15-th International Congress of Chemotherapy Abstract Book p 369, 1987.
26. Twabuchi F., Shimada A., et al: Study of the influence of Cefotaxime on renal function during the treatment of infection, 15-th International Congress of Chemotherapy Abstract Book p 372, 1987.
27. Wiese G.: Neonatal clinical experiences with Ceftriaxone, 15-th International Congress of Chemotherapy Abstract Book p 283, 1987.