

Neonatal *Klebsiella pneumoniae* Sepsislerinde Siprofloksasin

Asuman Çoban, Zeynep İnce, Raif Üçsel, Gülay Can

Özet: Multirezistan *Klebsiella pneumoniae* septisemisi olan beş yenidoğana intravenöz siprofloksasin uygulandı. Tüm olgularda mikroorganizma 2.-6. günler arasında eradike edildi. Beş hastadan dördünde tedaviye iyi yanıt alındı; üçü ileri salah ile taburcu edildi. Hiçbirinde yan etki gözlenmedi.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, sepsis, siprofloksasin.

Summary: Ciprofloxacin in neonatal *Klebsiella pneumoniae* sepsis. Five neonates with multiresistant *Klebsiella pneumoniae* sepsis were treated with intravenous ciprofloxacin. In all cases the microorganism was eradicated between second and sixth days. Four out of five responded well to therapy and were discharged with recovery. No clinical evidence of side effects was observed.

Key Words: Newborn, sepsis, ciprofloxacin.

Giriş

Siprofloksasin, Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere etkili geniş spektrumlu bir fluorokinolondur. Aminoglikozid ve sefalosporinlere dirençli enterobakterilere karşı da iyi aktivite gösterir (1).

Kinolonların büyümekte olan bazı hayvan türlerinde yük taşıyan eklem kırıkdağlarına toksik oldukları gösterildiğinden kullanımı erişkinlere sınırlı kalmıştır. 15 yaşından küçük çocuklarda kullanımı pek önerilmemektedir (2). Yenidoğanda siprofloksasin kullanımı ve toksik etkileri ile ilgili çok az yayın vardır.

Bu yazıda, multirezistan *Klebsiella pneumoniae* sepsisi olan beş yenidoğanda siprofloksasin kullanımı ile ilgili deneyimlerimiz sunulmaktadır.

Yöntemler

Olgular, Haziran 1991-Haziran 1992 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı'nda tedavi gördüler. Yenidoğan sepsisi tanısı olan bu hastalarda izole edilen *Klebsiella* suşları önceleri aminoglikozidlere genellikle duyarlı veya orta duyarlı iken; üçüncü jenerasyon sefalosporinlere dirençli, çok azı da orta duyarlıydı. Tedavi sırasında zamanla her iki antibiyotige direnç geliştiği gözlemlendi. Böylece, aminoglikozid + üçüncü jenerasyon sefalosporin tedavisine yanıt vermeyen olgularda siprofloksasin kullanıldı.

Tedaviye başladıktan sonraki ilk 48 saat içinde ölenler değerlendirmeye alınmadı. Siprofloksasin kullanımı sırasında haftada bir tam kan sayımı yapıldı; karaciğer ve böbrek fonksiyonları kontrol edildi.

İlaç 10 mg/kg/gün olarak iki doza bölünüp intravenöz yolla uygulandı.

Sonuçlar

Bu tarihler arasında yedi hasta siprofloksasinle tedavi edildi. İki olgu, tedaviye başladıktan sonra ilk 48 saat içinde kaybedildiğinden değerlendirmeye alınmadı. Diğer beş

hastadan üçü erkek, ikisi kızdı. Üç hasta preterm (gestasyon yaşı < 38 hafta). Doğum tartıları 900-3160 gram arasında değişiyordu (Tablo 1).

Hastaların dördünde sepsis, pürülan menenjit ve ventrikülit vardı. Sadece bir hastada (no. 5) ventrikülit gelişmemişti (Tablo 1). Siprofloksasin kullanılan 1 no'lu hastada bu tedavi ile beyin-omurilik sıvısı (BOS) steril oldu ve 3. hafta sonunda siprofloksasin kesildi. Ancak aynı olguda iki aylıkken ikinci kez başka bir serviste nozokomiyal sepsis gelişti ve üremeler sürerken hasta kaybedildi; bu ikinci atakta siprofloksasin kullanılmamıştır.

Tüm olgularda tedavinin 2-6. günleri arasında *K. pneumoniae*'nin eradike edildiği görüldü. Siprofloksasin eksitus olan olgu dışında 18-60 gün süreyle kullanıldı. Beş hastadan dördünde iyi yanıt gözlemlendi, ama ancak üçü ileri salah ile taburcu edildi.

Hastaların hiçbirinde siprofloksasinin yan etkilerine rastlanmadı.

İrdelenme

Kinolon grubu antibiyotiklerle ilgili klinik ve laboratuvar çalışmaları çeşitli merkezlerde sürmektedir. Kinolonların biokimyasal hedefi birçok önemli dezoksiribonükleik asid (DNA) reaksiyonlarında rol oynayan bakteriyel giraz enzimidir. Enzim aktivitesi bloke edilerek hücre bölünmesi engellenir (3).

Kinolonların dokulara geçişi iyidir ve BOS'ta serum düzeyinin % 40-60'ı oranında terapötik düzeylere erişilebilir (4).

Olası yan etkileri nedeniyle kinolonların kullanımı erişkinlere kısıtlı kalmıştır. İlk kinolon olan nalidiksik asidin hayvanların juvenil kartilajlarında hasar yapabileceği bildirilmesine karşın, çocuklarda yaygın olarak yıllarca kullanılmış ve kartilaj hasarına rastlanmamıştır. Yalnız nalidiksik asid ve diğer bazı yeni kinolonlarla tedavi sırasında artralji görülmüştür (5).

Kinolonların 15 yaşından küçüklerde kullanılmalarının diğer bazı kontrindikasyonları olabileceği ileri sürülmektedir. İmmatür karaciğer enzim fonksiyonları nedeniyle yüksek dozlarda, metabolik asidoz gelişme riskinin söz konusu olduğu ve bunun özellikle karaciğerde transformasyona uğrayan pefloksasin ve siprofloksasin için geçerli olduğu bildirilmektedir. Yine ilacın BOS'a fazla miktarda girmesi sonucu nörotoksisite ortaya çıkabileceği sanılmaktadır (5).

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul.

6. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (15-17 Eylül 1992, Trabzon)'nde bildirilmiştir.

Tablo 1. Siprofloksasin ile Tedavi Edilen Hastaların Özellikleri

No.	Gestasyon Yaşı (hafta)	Doğum Tartısı (gr)	Cins	<i>K.pneumoniae</i> 'nin Üredığı Yer (postpartum gün)	Siprofloksasine Başlama Günü	Önceki Tedavi	Sonuç (postpartum gün)
1	40	2465	E	Kan (2) BOS (5) Kan (61) Ventrikül (70)	20	ampisilin + amikasin seftriakson + amikasin	Eksitus (88)
2	31	1812	E	BOS (15) Ventrikül (22)	22	ampisilin + amikasin sefotaksim + amikasin seftriakson + amikasin	Salah (108)
3	36	3360	K	BOS (14) Ventrikül (17)	24	ampisilin + sefotaksim seftazidim + amikasin	Salah (51)
4	41	2900	E	BOS (12) Ventrikül (15)	16	ampisilin + sefotaksim sefotaksim + amikasin	Eksitus (19)
5	29	900	K	Kan (8) BOS üreme ø biyokimyasal ve sitolojik bulgular (+)	18	ampisilin + sefotaksim amikasin + seftazidim	Salah (66)

Bu yan etkilerden başka % 5-10 oranında minör gastrointestinal etkiler olabilir. Norfloksasin, ofloksasin ve siprofloksasinin uzun kullanımı ile deney hayvanlarında katarakt gözlenmiştir. Hematolojik testlerde ve böbrek, karaciğer fonksiyonlarında bozulma sık değildir.

Yenidoğanlar için önemli bir yan etki, azalmış klirense bağlı olarak teofilinin, toksik serum düzeylerine ulaşabilme olasılığıdır (6).

Çocuklar için doz belirtilmemiştir. Erişkin dozu temel alınarak (300-400 mg/1.73 m²/gün) yaklaşık 10-40 mg/kg/gün uygulanabilir (7). Yenidoğanlarda siprofloksasin kullanımı ile ilgili oldukça kısıtlı yayın vardır. Bunlardan birinde siprofloksasin, multirezistan *Enterobacter cloacae* infeksiyonu olan 6 pretermde 10 mg/kg/gün dozunda 2-3 hafta süreyle uygulanmış ve 6 hastadan 3'ünde şifa görülmüştür. Hiçbir yan etki oluşmamıştır (8).

Diğer bir çalışmada, yine multirezistan *K.pneumoniae* septisemisi olan 11 yenidoğanda siprofloksasin 10-40 mg/kg/gün kullanılmış ve 10'unda şifa gözlenmiştir. Yan etki olarak sadece 2 hastanın dışlarında yeşilimsi boyanma görülmüştür (7).

Bizim serimizde, beş olgu sepsis, pürülan menenjit ve biri hariç ventrikülit tanısı aldı. Aminoglikozid ve üçüncü jenerasyon sefalosporin tedavisine yanıt vermeyen multirezistan *Klebsiella* infeksiyonu olan bu beş yenidoğandan dördünde siprofloksasin ile iyi yanıt alındı, üçü salah ile eksterne edildi. 4 no.lu hasta tedavinin 3. günü eksitus oldu. Bu nedenle bunu siprofloksasinin başarısızlığına bağlamak oldukça güçtür. 1 no.lu hasta ise, ilk infeksiyon atağında başarılı sonuç alınmasına karşın, ikinci infeksiyon epizodunda başka

bir serviste siprofloksasinsiz bir tedavi protokolü altındayken kaybedildi.

Bu deneyimden elde ettiğimiz yararları dayanarak, daha fazla veri oluşuncaya kadar siprofloksasinin yenidoğanın ancak multirezistan mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonlarında kullanılabilceğini düşünüyoruz. Ayrıca bu hastaları da olası yan etkiler açısından uzun süreli izlemeyi amaçlıyoruz.

Kaynaklar

1. Thadepalli H, Bansal MB, Rao B, et al. Ciprofloxacin: in vitro, experimental and clinical evaluation. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 505-15.
2. Chevais M, Reinert P, Randeau MC, et al. Critical risk/benefit analysis of pefloxacin use in children under 15 years-the problem of arthralgias. *J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987; 25: 306-9.
3. Gellert M. DNA topoisomerases. *Annu Rev Biochem* 1981; 50: 879-910.
4. McLain JB, Rhoads J, Kroll G. Cerebrospinal fluid concentrations of ciprofloxacin in subjects with uninflamed meninges. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 808-9.
5. Adam D. Use of quinolones in pediatric patients. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 1113-6.
6. Neu HC. Quinolones: a new class of antimicrobial agents with wide potential uses. *Med Clin North Am* 1988; 72: 623-36.
7. Lumbiganon P, Pengsaa K, Sookpranec T. Ciprofloxacin in neonates and its possible adverse effect on the teeth. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 619-20.
8. Bannon MJ, Stutchfield PR, Weindling AM. Ciprofloxacin in neonatal *Enterobacter cloacae* septicaemia. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1388-91.