

PENİSİLİNLER ve SEFALOSPORİNLER

Doç. Dr. Halit ÖZSÜT

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

PENİSİLİNLER

Alexander Fleming tarafından 1928 yılında *Penicilium notatum*'dan elde edilen penisilin G 1941 yılında piyasaya verilebilmiştir. Penisilinler bakterisid etki gösterir. Penisilinlerin serum yarı ömürleri 30-60 dakika olup, çoğu böbrek yoluyla atılır. Üreido-penisilinlerde ise dual atılım vardır. Serum proteinlerine %17-97 oranında bağlanırlar, sadece bağlanmayan serbest kısmın antibakteriyel aktivitesi vardır. Penisilinler serum, idrar, sinovyal, plevra ve perikard sıvılarında etkin konsantrasyonda bulunur. Hücre içine girmeleri zordur. Beyin-omurilik sıvısında serum düzeylerinin %10-15'i bulunur. Gebelikte kullanılabilirler. Penisilinlere bağlı en önemli görülen istenmeyen etki aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Dört tip aşırı duyarlılık reaksiyonu da penisilin kullanımı sırasında ortaya çıkabilir. Erken aşırı duyarlılık reaksiyonları tip 1 allerjik reaksiyondur. Ürtiker, larinks ödemi, bronkospazm ve anafilaktik şokla seyrederek hemen ortaya çıkar. 1/100.000 oranında görülür. %5-10 ölümle sonuçlanır. Hızlandırılmış tip aşırı duyarlılık reaksiyonları erken tipe benzer, ancak 1-72 saatte ortaya çıkar. Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları 72 saatten sonra ortaya çıkar. Deri döküntüsü, serum hastalığı, hemolitik anemi ve nötropeni olabilir. Geri dönüşümlüdür. Penisilin allerjisi anamnezi olanlarda beta-laktam antibiyotiklerin kullanımından önce deri testi yapılmalıdır. Nörotoksikite yüksek doz penisilin kullanıldığında ortaya çıkabilir.

Doğal Penisilinler

Günümüzde de pek çok infeksiyonda değerini koruyan antibiyotiklerdir. Penisilin G *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, viridans streptokoklar, *Streptococcus bovis*, penisiline duyarlı stafilokoklar, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*,

Clostridium spp., *Fusobacterium* spp., *Treponema pallidum* ve *Bacterioides* (oral kaynaklı suşlar)'e etkilidir. *Bacterioides fragilis* dirençlidir. Beta-laktamlara dayanaksızdır. Kristalize penisilin G hızla yüksek kan düzeyi sağlar, fakat dozdan 4 saat sonra kanda tespit edilemez, bu nedenle ağır infeksiyonlarda 4 saatte bir doz yinelenmelidir. Böbrek fonksiyonları normal olan kişide endokardit ve menenjit tedavisinde 24 milyon ünite/gün, 4 saat aralıklarla eşit dozlarda uygulanır. Yirmi dakika süreli infüzyon etkin serum düzeyi sağlar. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Düşük kan düzeylerinin yeterli olduğu durumlarda kristalize penisilin G yerine prokain penisilin G kullanılmalıdır. Prokain penisilin doruk düzeye 2-4 saatte ulaşır ve saptanabilir düzeyler 12-24 saat sürer. IV kullanılmaz. Benzatin penisilin G uygulanması ile çok düşük kan düzeyleri (0.100.15 U/mL) elde edilirse de bu düzey 3-4 hafta etkinliğini korur. Normal dozu 1.2 milyon ünite dir. Streptokoksik farenjit, sifilis tedavisi ve romatizmal ateş profilaksisinde kullanılır. Penisilin V (fenoksimetil penisilin) gastrik asiditeye dayanıklı olduğundan oral kullanılabilir. Streptokoksik farenjit, dental infeksiyonlar ve deri-yumuşak doku infeksiyonları, intravenöz tedavi sonrasında tedavinin tamamlanması amacı ile kullanılır.

Antistafilokoksik (Penisilinize Dayanıklı)

Penisilinler

Bu grup penisilinlerin en önemli özellikleri penisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a olan etkileridir. Metisiline dirençli veya çoğul dirençli nozokomial infeksiyonu saptanan hastaların tedavisinde ise ilk seçenek glikopeptidlerdir, duyarlı bulunsalar dahi hiçbir beta-laktam antibiyotik kullanılmamalıdır. Gram-pozitif koklardan *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*'e penisilin G'ye göre daha az etkilidirler. Viridans streptokoklar penisili-

naza dayanıklı penisilinlere duyarlı olmasına karşın neden olduğu infeksiyonların tedavisinde penisilin G tercih edilmelidir. Tek başına enterokoklara etkili değildirler. Metisilin interstisyel nefrite neden olması nedeni ile artık kullanılmamaktadır. Nafsilin bu grubun seçkin üyesidir. Metisiline duyarlı stafilokok infeksiyonlarının parenteral tedavisinde ilk seçenektir. Başlıca karaciğer yoluyla metabolize olması nedeni ile prematüre ve yenidoğanlarda kullanılmamalıdır. Beyin-omurilik sıvısına iyi penetre olur ve stafilokoksik menenjitlerde seçkin antibiyotiktir. Günlük doz 6-12 gramdır, doz aralığı 4 saattir. Uzun süreli kullanımda nötropeniye yolaçabilir, nötrofil sayısı izlenmelidir. Bir diğer üye olan oksasilin piyasada yoktur.

Aminopenisilinler

Aminopenisilinlerin spektrumu gram-negatif çomakları da içine alarak geniştir. Ampisilin enterokok ve *Listeria spp.*'ye karşı penisilin G'den daha etkilidir. *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.* ve çoğu *Escherichia coli* suşuna etkilidir. Ampisilin beta-laktamaz oluşturan suşlara etkili değildir. Amoksisilin %90'ı gastrointestinal sistemden emilirken ampisilin %40'ı emilir. Aynı doz amoksisilin ile 2 kat daha yüksek kan düzeyi sağlanır. Safradaki konsantrasyonları serumu göre 10 kat fazladır. Amoksisilin 8-12 saatte bir verilmesi, daha düşük dozda uygulanması, yüksek kan düzeyi ve besinlerin emilimini etkilememesi nedeni ile şigeloz dışında amoksisilin ampisiline tercih edilir. Ampisilin düşük emilim oranı yağda çözünür esterleri ile çözümlenmeye çalışılmıştır. Bakampisilin ampisilin semisentetik esteridir. Ampisiline göre 2 kat daha yüksek kan düzeyi sağlanır ve günde iki doz verilebilir. Bakampisilin amoksisiline üstünlüğü saptanmamıştır.

Karboksipenisilinler

Benzilpenisilin yan zincirinin alfa karbonu üzerine karboksil grubu getirilerek etki spektrumları gram-negatif çomakları kapsayacak şekilde genişlemiştir. Gram-pozitif koklara etkileri penisilin G'ye göre daha azdır. Anaeroplara etkileri iyidir. İstenmeyen etkileri penisilin G'ye benzer. Karbenisilin artık kullanılmamaktadır. Tikarsilin tercih edilmelidir. Tikarsilin karbenisilinden daha düşük dozlarda etkilidir. *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkisi daha fazladır. Beta-laktamaz oluşturan suşlara ise etkisizdir.

Üreidopenisilinler

Ampisilin amino grubu yerine asilüre grubunun gelmesi ile oluşurlar. Mezlosilin ve piperasilin yüksek dozlarda bakterisid etkilidir. Primer olarak böb-

rek yoluyla atılmaları nedeniyle böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Yüksek dozda verildiklerinde sodyum yüklenmesine neden olabilirler. Mezlosilin ve piperasilin bu grubun üyeleridir. Sadece parenteral kullanılırlar. Karboksipenisilinlerden daha geniş spektrumludurlar. *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya daha etkilidirler. Piperasilin yüksek anti-*Pseudomonas* etkisi nedeni ile bu grup içinde tercih edilmelidir. Mezlosilin ise kolesistit ve kolanjit tedavisinin ilk seçeneklerindedir.

SEFALOSPORİNLER

İtalya-Sardunya'da Cagliari Üniversitesi'nden Giuseppe Brotzu penisilin gibi doğal bir antibiyotik bulmak için 1945-1948 yılları arasında lağım florasını incelemiş ve *Cephalosporium acremonium*'u izole etmiştir. Oxford Üniversitesi'nde 1955'de Brotzu'nun izole ettiği *Cephalosporium acremonium* kültürünün sefalosporin C'yi sentez ettiği fark edilmiştir. 1960'da sefalosporin C'nin çekirdeğini oluşturan 7-amino-sefalosporanik asit "sefem" çekirdeği sentez edilmiştir. Son 30 yıl içinde çok sayıda çeşitli sefalosporin türevi sentez edilmiş ve piyasaya ilaç olarak çıkarılmıştır. Sefalosporinlerin 7 numaraları pozisyonundaki R1 yan zinciri antibiyotiğin antibakteriyel etkinliğini, 3 numaralı pozisyonundaki R2 yan zinciri ise metabolize olma şeklini ve farmakokinetiklerini belirler.

Sefalosporinler, bakterisid etkilerini hücre duvarı sentezinde rolü olan penisilin bağlayan proteinleri inhibe ederek ve otolitik enzimleri aktive ederek gösterir. Hücre duvarı ile sitoplazma membranı arasında yerleşmiş bulunan enzimlere ve diğer penisilin bağlayan proteinlere karşı yüksek afinite gösterirler. Birinci kuşak sefalosporinlerin *Staphylococcus aureus*'da bulunan penisilin bağlayan proteinlere karşı afinitesi genellikle daha fazladır ve bu bakteriye karşı daha iyi bir aktivite gösterirler. Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler en etkin oldukları gram-negatif bakterilerin hedef proteinlerine karşı yüksek afinite gösterir.

Sefalosporinler genel olarak gram-pozitif koklara ve gram-negatif çomaklara farklı oranlarda etkilidir. Sefuroksim beta-laktamazlara birinci kuşak üyelerinden daha dayanıklıdır. Kullanımda olan sefalosporinlerin, tüm üyelerine dirençli olan enterokoklar dışında, streptokoklara karşı aktiviteleri iyidir. Metisiline duyarlı stafilokoklar genel olarak sefalosporinlere de duyarlıdır. Sefuroksim ve birinci kuşak sefalosporinler antistafilokoksik aktiviteleri en fazla olan üyelerdir. Metisiline dirençli stafilokoklar aynı

zamanda bazen rutin laboratuvar koşullarında yapılan antibiyotik duyarlılık testinde duyarlı gibi görünebilirler de, bütün sefalosporinlere dirençli olarak kabul edilmelidir.

Haemophilus influenzae bütün birinci kuşak sefalosporinlere dirençlidir. Bütün üçüncü kuşak sefalosporinler beta-laktamaz oluşturduğundan dolayı ampiciline dirençli olan suşları da dahil olmak üzere *Haemophilus influenzae*'nin bütün suşlarına yüksek aktivite gösterir. *Neisseria gonorrhoeae* penisilinaz oluşturan suşları da dahil sefuroksim, sefoksitin, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler tarafından inaktive edilir.

Escherichia coli, *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin suşlarının çoğu birinci kuşak sefalosporinler tarafından inaktive edilir. Bu bakteriler sefuroksim, sefoksitin gibi ikinci kuşak sefalosporinlere biraz daha fazla oranda duyarlıdır. Hemen hemen hepsi sefotaksim, seftizoksim, seftriakson, seftazidim ve sefepim gibi üçüncü ve dördüncü kuşak üyelerine duyarlıdır. Hastane kaynaklı suşların dirençli olabileceği akılda tutulmalıdır.

Pseudomonas aeruginosa seftazidim ve dördüncü kuşak üyeleri dışında tüm sefalosporinlere dirençlidir. *Pseudomonas aeruginosa*'nın tedavi sırasında, özellikle monoterapi yapılıyorsa, sefalosporinlere kısa sürede direnç geliştirdiği bildirilmiştir.

Anaeroplara sadece sefoksitin etkilidir.

Bakteriler antibiyotığın hedefi olan PBP moleküllerine erişmek için peptidoglikan tabakasını geçmesini engelleyerek, PBP'lere antibiyotiğe afinitesini azaltarak, bakterilerin antibiyotiği tahrip eden enzimler "beta-laktamazlar" oluşturarak sefalosporinlere direnç geliştirebilirler. Gram-pozitif ve anaeroplarda belli bir sefalosporine dirençli gelişiminde PBP'lerin antibiyotiğe afinitesinin rolü büyüktür. Bakterilerin çoğunda bulunan beta-laktamaz enzimleri beta-laktam halkasını hidrolize ederek sefalosporinleri etkisiz hale getirebilir. Beta-laktamaz enzimi genetik olarak ya kromozom ya da plazmid tarafından kodlanır. Gram-pozitiflerin oluşturduğu ve ekzoenzim olan beta-laktamazlar peptidoglikan tabakasına difüze olmadan ortamda hidrolize ederler. Gram-negatiflerin oluşturduğu beta-laktamazlar ise periplazmik alanda yer alır ve etki gösterir. Beta-laktamazlar "konstitütif beta-laktamazlar" ve "indüklenilen beta-laktamazlar" olmak üzere iki çeşittir. Konstitütif beta-laktamazlar ortamda antibiyotik olmasa bile sentez edilir. İndüklenen beta-laktamazlar ise ortamda sefalosporin bulunduğunda sentez edil-

meye başlar. Gram-negatif bakterilerde kromozom tarafından kodlanan beta-laktamazlar çok fazla miktarda sentez edildiğinde, antibiyotiği hidrolize ederek değil, bloke ederek, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere de direnç geliştirebileceği gösterilmiştir. Plazmidler tarafından kodlanan beta-laktamazlar, özellikle gram-negatif bakterilerde geniş spektrumludur.

Sefalosporinler plazma proteinlerine %70-90 oranında bağlanır. Sefalosporinler vücut dokularının çoğuna oldukça iyi bir şekilde geçer. Kemik dokusuna geçişleri tedavi için oldukça yeterlidir. Ancak göz ve prostat dokusuna geçişleri yeterli değildir, tedavi için oldukça yüksek dozda verilmeleri gerekir. Sefuroksim dışında birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler meninkslerde inflamasyon olsa bile beyin omurilik sıvısına oldukça düşük konsantrasyonlarda geçer, bu nedenle de menenjit tedavisinde kullanılmazlar. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidim, seftriakson, sefotaksim ve seftizoksim inflamasyon durumunda beyin-omurilik sıvısına tedavi için yeterli konsantrasyonlarda geçer ve özellikle gram-negatif çomak menenjitlerinin tedavisinde kullanılabilirler. Sefalosporinler inflamasyon varlığında periton, plevra, perikard ve sinovya sıvılarına tedavi için gerekli düzeylerde geçerler. Sefalosporinlerin çoğu vücutta metabolize edilmezler. Atılım yolu böbreklerdir. Sefalosporinlerin çoğu safrayla düşük, fakat tedavi için yeterli düzeyde atılır. Sefoperazon ve seftriakson, safraya en yüksek konsantrasyonlarda geçenlerdir. Böbrek yetmezliğinde sefalosporinlerin dozlarının ayarlanması gerekir. Sefalosporinlerin yarı ömrü penisilinler gibi oldukça kısadır. Çoğunun 1.5 saatten daha kısadır. En uzun yarı ömrü olan (8 saat) seftriaksondur. Sefalosporinler plasentadan geçer ve fetal dolaşıma girerler. Anne sütüne de geçerler.

Sefalosporinler geniş spektrumları, iyi bakterisid aktiviteleri, istenmeyen etkilerinin düşük oranda görülmesi ve toksik doz/terapötik doz oranlarının yüksek olması nedeniyle klinikte yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Gram-negatif çomaklar tarafından oluşturulan yaşamı tehdit eden (bakteremi veya sepsisin eşlik ettiği) infeksiyonların ve gram-negatif çomak pnömonilerinin, gerek altta yatan hastalığı olanlarda, gerekse nozokomiyal infeksiyon şeklinde ortaya çıkanların tedavisinde üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlerin önemli yeri vardır. Çeşitli nedenlerle immünsüpresif durumda bulunan febril nötropenik veya nötropenik olmayan hastalarda bir aminoglikozid ile birlikte kullanılırlar.

Üçüncü kuşak sefalosporinler gerek pediatrik yaş grubunun gerekse erişkinlerin pnömokok, meningokok, *Haemophilus influenzae* ve gram-negatif çomak menenjitlerinde ilk seçenek olarak kullanılabilen antibiyotiklerdir. Bu sefalosporinlerin beyin-omurilik sıvısına geçiş oranları değişik olsa da hepsi terapötik konsantrasyonlara ulaşır. Birinci kuşak sefalosporinler beyin-omurilik sıvısına geçemediklerinden menenjit tedavisinde kullanılmamalıdır.

Travma, cerrahi girişim, divertikül ve apandisit gibi intraabdominal infeksiyonlarda sefoksitin veya üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler (nitroimidazollerle kombine olarak) etkilidir.

Safra kesesi ve yolları infeksiyonlarında birinci kuşak sefalosporinler, üçüncü kuşaktan safraya yüksek oranda geçen sefoperazon veya seftriakson kullanılabilir. Jinekolojik infeksiyonlarda sefoksitin ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin etkili oldukları, apse oluşumunu önledikleri bildirilmiştir.

Enterobacteriaceae üyelerinin neden olduğu üriner sistem infeksiyonlarında alternatif olarak üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler kullanılabilir.

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin, başta seftriakson olmak üzere, tek doz kullanımda gonore vakalarında çok etkili oldukları gösterilmiştir.

Stafilokok ve streptokok endokarditlerinde sefazolin alternatif olarak kullanılabilir.

Streptokok ve stafilokokların neden olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlerin alternatif olarak kullanımı sözkonusudur. Dekübitüs ülseri veya periferik dolaşım bozukluğuna bağlı ülser veya selülitte sefoksitin kullanımı önerilmektedir.

Stafilokoklara bağlı osteomyelit ve septik artritte birinci kuşak sefalosporinler çok etkili olmaktadır. Nafsiline alternatif olarak kullanılırlar.

Pseudomonas aeruginosa infeksiyonlarında (menenjit dahil) seftazidim ilk seçenek ajandır. *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında seftazidim aminoglikozidlerden tobramisin veya amikasin ile kombine edilmelidir. Dördüncü kuşak üyesi sefepim de *Pseudomonas* infeksiyonlarında kullanılacak bir sefalosporindir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları sefalosporin kullanan hastaların %1-5'inde görülür. Sefalosporinler arasında bu tür istenmeyen etki yaratma açısından fark saptanmamıştır. Anafilaksi ve anjiyoödem gibi ciddi reaksiyonlar seyrekdir. En sık görülenler makülo-

papüler döküntü, ürtiker ve eozinofilidir. Sefalosporinler ilaç ateşine neden olan ilaçların başında gelmektedir. Penisilinlere duyarlı olan kişilerde sefalosporinlere çapraz duyarlılık olabilir. İmmünolojik çalışmalar çapraz duyarlılık oranının %20 olduğunu göstermişse de, klinik çalışmalarda bu oran %5-10 gibi daha düşük bir oranda bildirilmektedir. Bu nedenle penisiline duyarlı olan kişilere gerektiğinde çok dikkatli olmak koşuluyla sefalosporin verilebilir. Ancak anamnezinde penisiline bağlı anafilaksi ve anjiyoödem gibi ciddi duyarlılık reaksiyonu olan hastalara sefalosporinler de uygulanmamalıdır. Moleküllerinde 3-metiltiotetrazol yan zinciri olan sefalosporinler kanama komplikasyonlarına neden olabilir. Sefalosporinlerin kullanımı sırasında veya birkaç gün sonra alkol kullanılması durumunda disülframa benzer reaksiyon görülebilir. İshal özellikle safra yoluyla atılan sefalosporinlerin kullanımı sırasında bildirilmektedir. Sefoperazon ve seftriakson kullanımı sırasında %5-10 oranında ishal ortaya çıktığı bildirilmiştir. *Clostridium difficile*'ye bağlı psödomembranoz kolit de sefalosporinlerin herhangi birinin kullanımı sırasında, seyrek olarak ortaya çıkabilir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin uygulanmakta olan hastaların %5-10'unda özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* spp. ve enterokoklara bağlı süperinfeksiyonlar bildirilmiştir, sefalosporin kullanımı sırasında flebit ve tromboflebit, nötrope-ni, trombositopeni, Coombs testi pozitifliği gelişebilir. Sefalosporin tedavisi uygulananlarda SGOT, SGPT ve alkalin fosfotaz yükselmeleri gibi karaciğer fonksiyon bozukluğu belirtileri de seyrek olarak ortaya çıkabilir. Sefalotin ve sefazolin dahil çeşitli sefalosporinler BUN ve kreatinin düzeylerinde yükselme gibi böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı belirtilere neden olabilir. Anamnezde böbrek yetersizliğinin bulunması, hastanın ileri yaşta olması, aminoglikozid ve/veya güçlü diüretiklerle birlikte kullanılmaları sefalosporinlerin nefrotoksitesini artırır.

FEBRİL NÖTROPENİDE PENİSİLİN ve SEFALOSPORİNLERİN YERİ

Yaklaşık 30 yıl önce sitotoksik kemoterapötik ajanların klinik kullanıma girmesinin hemen ardından, yapılan kürleri izleyerek, kemik iliğinin oldukça ağır olabilen süpresyona uğradığı gözlenmiştir. Kemik iliği süpresyonunu izleyerek bu hastalarda oldukça ağır seyirli, çoğu kez hastanın yaşamını tehdit eden infeksiyonlar hemen hemen kaçınılmazdır. Hastaların mortalite nedeni büyük oranda altta yatan hastalıkları değil, sepsis ve gram-negatif çomak pnömonileri gibi ağır seyirli infeksiyonlardır. Bu

nedenle ateşi yükselen (> 38.5°C) tüm nötropenik hastalara, lokalize infeksiyon bulguları ve/veya pozitif kan kültürü sonuçları olmasa bile acilen geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanması gerekmektedir. Yapılan tüm çalışmalarda erken başlanan antibiyoterapinin mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde düşürdüğü bildirilmiştir.

Gerek direnç gelişimi, gerekse daha geniş spektrumlu ve istenmeyen etkileri daha az olan yeni antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesi, son yıllarda febril nötropenik hastalarda kullanılan antibiyotiklerde büyük değişikliklere yol açmıştır. Örneğin ilk kullanılan beta-laktam antibiyotikler olan karbenisilin ve tikarsilin artık klinik kullanımdan çıkmıştır. Febril nötropeni tanısı konulmasını izleyerek antibiyotik tedavisi başlanması artık herkes tarafından kabul gören evrensel bir yaklaşımdır. Elbette etyolojik ajan her ne kadar %40-50 oranlarında saptanamazsa da hastanın tüm kültürlerinin alınması şarttır. Bu hastaların kültür sonuçlarını çok hızlı yöntemler kullanılsa bile beklemeye tahammülleri yoktur. Mortalite çok yüksek olduğu için acilen antimikrobik ajan başlanması gereklidir. Antibakteriyel ajan seçerken bir takım kısıtlamalar sözkonusudur. Her antibiyotik kullanılamaz. Seçilecek antimikrobik ajan mutlaka, özellikle atak başlangıcında, intravenöz verilebilmelidir. Seçilecek antimikrobik kombine tedavide yer alan ajanlardan en azından birisinin mutlaka bakterisid olması gerekir. Nötropenileri olan bu hastaların çok kısa sürede bakteri yükünden kurtulması gerekir, bu ancak bakterisid ajanlarla sağlanabilir. En başta gelen etkenler *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, gram pozitif koklar, daha az sıklıkla *Corynebacterium spp.*, anaerob kok ve çomaklardır. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'ya empirik tedavide seçilecek ajanın mutlaka etkili olması gerekir.

Febril nötropenik atakta şimdiye kadar denenmiş ajanlar parenteral sefalosporinler, üreidopenisilinler, glikopeptidler, aminoglikozidler, karbapenemler, aztreonam, kinolonlardır. EORTC'nin ilk çalışmalarında kullanılan ajanlar sefalotin, sefazolin yani birinci kuşak sefalosporinler ve karbenisilindir; çünkü karbenisilin anti-*Pseudomonas* etkisi en güçlü olan ilk antibiyotiklerden bir tanesi idi. Daha sonra tikarsilin, sefotaksim ve seftazidim kullanılmaya başlandı.

Parenteral sefalosporinlerden klasik antibiyotik seftazidim hemen hemen yapılan yakın zamanda çalışmalarda klasik karşılaştırma grubudur. Hala empirik tedavide kullanılan seçkin kombinasyon üyesi-

dir, çünkü *Pseudomonas aeruginosa*'ya en etkili olan sefalosporindir. Seftazidim için genellikle önerilen doz 8 saatte 2 gram kadardır. Gram-pozitif aktivitesi olması nedeniyle seftriakson denenmiş, fakat *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkisi olmadığından artık kullanılmamaktadır. Üreidopenisilinlerden karbenisilin ve azlosilin artık kullanılmamaktadır. Bu grupta febril nötropenide kullanılacak seçenek piperasilindir, fakat direnç gelişimi sıktır, mutlaka aminoglikozid veya üçüncü kuşak sefalosporini ile kombine edilmeli ve çok yüksek dozda kullanılmıdır. Dozun hastanın durumuna göre 24 gr'a kadar yükseltilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Antibacterial drugs of choice. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Handbook of Antimicrobial Therapy 1998:39-50.
2. Çalangu S, Eraksoy H. Hangi sefalosporin? Niçin? Ne zaman? İstanbul Tıp Fakültesi Antibiyotik Bülteni 1990:4-7.
3. Donowitz GR. Third generation cephalosporins. Infect Dis Clin North Am 1989;3:595-609.
4. Elipoulos GM, Moellering RG Jr. Azlocillin, mezlocillin and piperacillin: New broad spectrum penicillins. Ann Intern Med 1982;97:755-60.
5. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 29th ed. 1999.
6. Goldberg DM. The cephalosporins. Med Clin North Am 1987;71:1113-33.
7. Marshall WF, Blair JE. The cephalosporins. Mayo Clin Proc 1999;74:187-95.
8. Neu HC. Diagnosis and treatment; drugs after five years later. Amoxicillin. Ann Intern Med 1979;90:356-60.
9. Neu HC. Antistaphylococcal penicillins. Med Clin North Am 1992;66:51-60.
10. Özsüt H. Sefalosporinler. Literatür 1988;8(Suppl 1):22-30.
11. Özsüt H. Sefalosporinlerin farmakolojik özellikleri. Antibiyotik Bülteni 1991;1:89-94.
12. Parry MF. The penicillins. Med Clin North Am 1987;71:1093-112.
13. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 18:1323-32.
14. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. Ann Intern Med 1993; 119:584-93.
15. Wright AJ. The penicillins. Mayo Clin Proc 1999;74:290-307.