

LORAKARBEFİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTESİ VE ALT ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLU PEDIATRİK HASTALARDA ETKİNLİĞİ

H. Esra AĞEL¹, Bengül DURMAZ¹, Onur KUTLU², Ayşe BALAT², Nergis AŞGIN¹

ÖZET

Bu çalışmada, idrar kültürlerinden infeksiyon etkeni olarak izole edilen *Enterobacteriaceae* üyesi bakterilere karşı lorakarbefin in-vitro aktivitesini diğer antibiyotiklerinkile karşılaştırmak ve infeksiyon etkeni lorakarbefe duyarlı saptanan alt üriner sistem infeksiyonlu çocuklarda bu antibiyotiğin in-vivo etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Bu amaçla *Enterobacteriaceae* üyesi toplam 227 suş için Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile lorakarbefin (LOR) in-vitro etkinliği, sefuroksim (CXM), seftizoksime (ZOX), amoksisilin-klavulanat (AMC), piperasillin (PRL), karbenisilin (PY), kotrimoksazol (SXT), amikasin (AK), gentamisin (GN), norfloksasin (NOR) ve nitrofurantoin (F) gibi üriner infeksiyonların tedavisinde kullanılan diğer antibiyotikler ile karşılaştırılmıştır. Lorakarbefin in-vitro olarak etkili bulunduğu alt üriner sistem infeksiyonlu 48 pediatrik hastada lorakarbefin tedavi etkinliği araştırılmıştır.

Lorakarbefin *E.coli* ve *Proteus* türlerine karşı antimikrobiyal aktivitesi, karşılaştırma yapılan diğer antibiyotiklere benzer oranda, ancak *E.coli*'ye amoksisilin-klavulanat ve karbenisilinden, *Proteus* türlerine nitrofurantoinden daha etkili bulunmuştur. Uygulandığı pediatrik hastalarda in-vivo etkinliği ise % 89.5 olarak saptanmıştır.

SUMMARY

Antimicrobial activity of loracarbef and its efficiency in pediatric patients with urinary tract infections.

It is aimed to compare in-vitro antimicrobial activity of loracarbef with other antibiotics against *Enterobacteriaceae* isolates from urinary tract infections and to search the in-vivo efficiency of loracarbef treatment in pediatric patients with cystitis.

For this purpose in-vitro antibiotic sensitivity tests for 227 *Enterobacteriaceae* members were achieved by Kirby Bauer disk diffusion method. Thus antimicrobial activity of loracarbef was compared with the other antibiotics such as cefuroxime (CXM), ceftizoxime (ZOX), amoxicillin-clavulanate (AMC), piperacillin (PRL), carbenicillin (PY); cotrimoxazole (SXT), amikacin (AK), gentamicin (GN), norfloxacin (NOR) and nitrofurantoin (F) used for treatment of urinary tract infections.

The clinical response was observed at 48 pediatric patient with cystitis which the pathogen bacteria isolated was sensitive to loracarbef in-vitro. The antimicrobial activity of loracarbef to *E.coli* and *Proteus* spp. were found to be similar to the sensitivity rates of other antibiotics tested, but it is was more effective than amoxicillin-clavulanate and carbenicillin to *E.coli* and nitrofurantoin to *Proteus* spp. In-vivo efficiency was determined as 89.6 in the pediatric patients treated with loracarbef.

GİRİŞ

Karbasefemler, yapica sefalosporinlere benzeyen yeni sınıf beta-laktam antibiyotiklerdir. Karbasefem antibiyotikler sefalosporinlerden farklı olarak, dihidrotiazin halkasındaki sülfür atomu yerine metilen grubunu ihtiva eden tetrahidropiridon halkası içerirler. Bu yapısal değişiklik karbesezemlere daha yüksek bir serum stabilitesi sağlar (2,5,6).

İlk karbasefem antibiyotik olan lorakarbef, diğer beta-laktam antibiyotikler gibi bakteri hücre duvarının sentezini önlüyor ve etki gösterir ve antimikrobiyal spektrumu, potensi ve beta-laktamaz stabilitesi yönlerinden ikinci kuşak sefalosporinlere benzerlik gösterir. Yapı değişikliği nedeni ile lorakarbefin sefalosporinlere göre in-vitro etkisi ve kimyasal stabilitesi artmıştır (1). Lorakarbefin in-vitro etkinliği, solunum sistemi ve üriner sistem infeksiyonlarına neden olan Gram negatif ve pozitif mikroorganizmalara karşı araştırılmıştır. Lorakarbef, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* gibi başlıca solunum yolu patojenlerine etkilidir. Metisiline dirençli stafilocoklara karşı diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi etkisizdir (1,2,5,6). *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*'a etkin olduğu belirtilerek, özellikle toplum kaynaklı solunum ve üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde önerilmektedir (12,14).

Ayrıca Amerikan Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi (NCCLS), idrardan izole edilen *Enterobacteriaceae* üyeleri için, lorakarbefin duyarlılık testlerinde kullanımını önermektedir (16). Akut komplike olmayan piyelonefritte ve hastaneye yatis gerektirmeyen üriner sistem infeksiyonlarında alternatif ajan olarak bildirilmektedir (2,12,18). Ancak bu değerlendirme genç ve erişkinler için yapılan bir değerlendirme değildir. Bu konuda çocuk yaş grubu için yapılmış çalışmalar çok kısıtlı ve yetersizdir. Zira ilaç farmakokinetiği çocuklarda yetişkinlere göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca iki yaş altı çocuklarda üriner sistem infeksiyonları, vezikoureteral reflü, renal skar riski nedeniyle klinik değerlendirme, yorum ve tedavi yaklaşımları açısından farklılıklar göstermektedir.

Bu çalışma; üriner sistem infeksiyonu etkeni olan *Enterobacteriaceae* üyelerine karşı lorakarbefin in-vitro etkinliğini, üriner infeksiyonlarda kullanılan diğer antibiyotiklerle karşılaştırmak ve pediatrik üriner infeksiyonlu hastalarda etkinliğini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Üriner infeksiyon şüphesi ile çeşitli polikliniklere gönderilen erişkin hastaların orta akım idrar örnekleri ile çocuk kliniğinden gönderilen altı bezli çocuklardan torba bağlama yöntemi ile ve daha büyüklerden orta akım idrarı alma yöntemi ile alınmış idrarlardan kültür yapılmıştır. İdrar örneklerinden saf kültür halinde ve $\geq 10^5$ CFU/ml sayıda üreyen bakteriler etken olarak kabul edilerek değerlendirilmeye alınmıştır.

Etken olarak tespit edilen 227 *Enterobacteriaceae* üyesi bakterinin tür tanımlaması standart bakteri tanımlama yöntemleri ve Sceptor Enteric MIC/ID panel kiti (Becton Dickinson) ile yapılmıştır. Tanımlanan bakterilerin lorakarbef ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları, NCCLS kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır (16). Duyarlılıklar istatistiksel olarak ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

Lorakarbefin in-vivo etkinliğini araştırmak üzere, çalışmaya, alt üriner sistem infeksiyonu tespit edilen yaş ortalaması 5 ± 3.4 yıl olan 26 kız, 24 erkek 50 çocuk dahil edilmiştir. Genel durum bozukluğu, ateş, sedimentasyon yükseklüğü, izostenüri, böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi üst üriner sistem infeksiyonunu düşündüren klinik ve laboratuvar bul-

gulara sahip hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. İdrar kültürü için 2 yaş üzeri 43 hastadan orta akım idrarı, 2 yaş altı 5 hastadan ise idrar torbası teknigi ile örnek alınmış, 10⁵ koloni ve üzeri tek etken üretilmesi infeksiyon ile uyumlu olarak kabul edilmiştir.

Pediatrik hasta grubundan 2 hastanın antibiyogramında lorakarbef dirençli bulunduğu, in-vitro etkili bulunan toplam 48 hastaya günlük iki dozda oral 15 mg/kg'dan 10 gün süre ile verilmiştir. Tedavinin 2. ve 12. günlerinde alınan kültürlerinde üreme saptanması ve/veya klinik olarak iyileşme olmaması durumunda tedavi değiştirilmiştir. Hastaların relaps veya reinfeksiyon yönünden minimum 3 ay süre ile aylık idrar sedimenti ve kültürleri alınarak izlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızın in-vitro basamağında lorakarbef *E.coli*'ye % 82, *Proteus* türlerine % 70, *Klebsiella* türlerine % 37, *Enterobacter* türlerine % 23 ve *Enterobacteriaceae*'nin diğer üyelerine % 33 oranında etkili bulunmuştur (Tablo 1). Lorakarbef duyarlılığının diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Bakterilerin lorakarbef duyarlılık yüzdeslerinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması.

Bakteriler (n)	LOR	CXM	ZOX	AMC	PRL	PY	SXT	AK	GN	NOR	F
<i>E.coli</i> (153)	82	73	95	44	52	44	54	96	92	90	86
<i>Proteus</i> (33)	70	79	97	67	85	76	60	97	91	94	6
<i>Klebsiella</i> (19)	37	59	53	89	26	63	47	47	89	79	89
<i>Enterobacter</i> (13)	23	54	77	31	77	54	54	100	77	85	46
Digerleri* (9)	33	56	78	22	56	66	11	89	89	100	33

*Enterobacteriaceae'nin diğer üyeleri

LOR: Lorakarbef, CXM: Sefuroksim, ZOX: Seftizoksim, AMC: Amoksisilin-klavulanat, PRL: Piperasillin, PY: Karbenisilin, SXT: Kotrimoksazol, AK: Amikasin, GN: Gentamisin, NOR: Norflokasin, F: Nitrofurantoin.

Lorakarbefin etkenine in-vitro etkili saptanan 48 olgudan 43'ünde 10 günlük tedavi sonrasında bakteriyel eradikasyon sağlanırken, beş olguda lorakarbef tedavisi başarısızdı (Tablo 2). Bunların dördünde ilk kültüründe in-vitro lorakarbef duyarlılığı belirlenmesine rağmen, 48 saat sonraki kültüründe tekrar üreme görüldü. Bir olguda ise 10 günlük tedavi süresi sonunda alınan kültürde aynı patojenin tekrar ürediği saptandı. Tedavi sonrası sık yineleyen üriner infeksiyonu devam eden bir olguda mesane divertikülü saptandı. İki olgu fimozis nedeni ile çocuk cerrahisine sevk edildi.

Tüm olgularda tedavinin kesilmesini gerektirecek önemli bir yan etki görülmezken, iki olguda (% 4) ishal ve bir olguda (% 2) bulantı saptanmıştır. 10 günlük lorakarbef tedavisi neticesinde klinik iyileşme % 91.6 (44/48), bakteriyel eradikasyon % 89.5 (43/48) olarak gerçekleşmiştir.

Tablo 2. Lorakarbef tedavisinin 48 olguda etkinliği.

	Başarılı (%)	Başarısız (%)
Kız (n: 24)	23 (95.8)	1 (4.1)
Erkek (n: 24)	20 (83.3)	4 (16.6)
Toplam	43 (89.5)	5 (10.4)

TARTIŞMA

Klinikte ilk penisilin uygulamasını takiben 50 yıldır beta-laktam antibiyotikler göze çarpan bir gelişme göstermişlerdir. Bu gelişme sürecinin en son ürünü karbasefemlerdir. Lorakarbef, beta-laktam antibiyotiklerin karbasefem sınıfına ait olup, klinik çalışmalardan geçmiş ilk üyesidir (3). Lorakarbef oral olarak kullanılan bir ilaçtır ve bu da tedavide tercih nedeni olmasını sağlamaktadır. Oral almından sonra yapısındaki fenil glisin halkasından dolayı hızla ve tüme yakın gastrointestinal sistemden emilir. Açı veya tok karnına alınması emilimini değiştirmez. Kapsül formunda (400 mg) alınmasından sonraki maksimum serum düzeyi 12 µg/ml'dir. Çocuklarda lorakarbefin farmakokinetiği erişkinlere benzer, 15 mg/kg lorakarbef süspansyonunun alınmından sonra C_{max} değeri 10.4 mg/l'dir. Özellikle çocuklarda gelişen infeksiyonların tedavisinde ilaç tadı hasta uyumunda önemli rol oynamaktadır. Oral sefalosporinlerin, makrolidlerin ve lorakarbefin tatlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda lorakarbefin formulasyonu bu grup antibiyotiklere göre daha fazla kabul görmüştür (13,17).

Lorakarbef idrarda ilk 6 saat terapötik etkin düzeyi sürdürür ve idrarla değişmeden atılır. İlk dozdan sonraki 24 saat içinde lorakarbefin % 90'ı idrarla atılmaktadır. Lorakarbefin yarı ömrü yaşı birlikte artış gösterir. Bununla birlikte emilim artışı daha çok renal fonksiyon ile ilişkilidir. Renal yetmezliği olmayan yaşılıarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Lorakarbefin in-vitro aktivitesi ve farmakokinetiği, solunum ve üriner sistem infeksiyonlarında sıkılıkla rastlanan patojenlere karşı etkili bulunduğu için tedavide kullanılması önerilmektedir (4,14).

Akut komplike olmayan piyelonefritli olgularda lorakarbef ile, norfloksasin ve sefaklora benzer olarak % 90'in üzerinde tedavi başarısı sağlanmıştır (9). Iravani (11) bir çalışmada sistit ve aseptomatik bakteriürlü hastalarda lorakarbef ile tedavi başarısını % 85 olarak bulmuştur. Yeni bir patojen ile infeksiyon oranını lorakarbef tedavisinden sonra % 4.3 oranında tespit etmiştir. Yine aynı çalışmada tedavi öncesi patojen ile rekurrensi, lorakarbef tedavisinden sonra % 20 olarak saptanmıştır. Iravani (10)'ın lorakarbef ve sefaklora tedavisi uygulanmış akut üriner sistem infeksiyonlu kadınlarda yapmış olduğu başka bir çalışmada; lorakarbefin tedavi başarısını % 96 olarak bulmuştur. Hamilton Miller ve Brumfitt (8) lorakarbefin üriner sistem patojenlerine karşı etkisini sefiksims ve sefaklora ile karşılaştırdıkları çalışmada, lorakarbefi Gram pozitif bakterilere sefiksimsden daha etkili ve sefaklora eşdeğer bulmuşlardır. Ancak bahsedilen tüm bu çalışmalar yetişkinlerde yapılmış çalışmalardır. Üriner sistem infeksiyonlarında lorakarbef etkinliğine yönelik çocuk yaş grubu araştırmaları sadece birkaç çalışma ile sınırlıdır. Mocan ve ark. (15) bir çalışmada çocuklarda komplike idrar yolu infeksiyonu tedavisinde 10 gün süre ile 15-30 mg/kg; 12 saatte bir lorakarbef verilmesini önermişlerdir.

Lorakarbefin antimikrobial aktivitesinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığı çalışmamızda; lorakarbefin *E.coli*'ye karşı etkinliği, sefalosporinler (sefuroksim, seftazidim), aminoglikozidler (amikasin, gentamisin), norfloksasin ve nitrofurantoin benzer oranda bulunmuştur ($p>0.05$). Aynı bakteriye, amoksisinilin-klavulanat ve karbenisililinden önemli oranda daha etkin bulunurken ($p<0.05$), piperasilin ve kotrimoksazolin etkisi ile lorakarbefinkin arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadığı ($p>0.05$) saptanmıştır. Lorakarbef, *Proteus* türlerine karşı, nitrofurantoin hariç diğer antibiyotikler ile benzer oranda etkin bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 1). *Klebsiella* türleri lorakarbefe amoksisinilin-klavulanat, piperasilin, gentamisin, norfloksasin ve nitrofurantoinden daha dirençli ($p<0.05$), *Enterobacter* türleri de amoksisinilin-klavulanat hariç test edilen tüm antibiyotiklerden daha dirençli olarak saptanmıştır ($p<0.05$). *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer türlerinin seftizok-

sim, piperasillin, amikasin, gentamisin ve norfloksasine duyarlılığı, lorakarbefinkinden önemli oranda daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 1).

E.coli gerek akut sistit ve piyelonefritte, gerekse komplike üriner sistem infeksiyonlarında major etken olarak bilinmektedir (7). *In-vitro* sonuçlarımıza göre; *E.coli*'nin etken olduğu idrar yolu infeksiyonlarında lorakarbef, amoksisilin-klavulanat ve karbenisiline tercih edilebilir, bunun yanında sefuroksim, seftizoksim, amikasin, gentamisin, norfloksasin, nitrofurantoin, piperasillin ve kotrimoksazole alternatif bir antibiyotik olabilir. *Proteus* türlerinin etken olduğu idrar yolu infeksiyonlarında ise, lorakarbefin nitrosurantoin hariç karşılaşırma yapılan diğer antibiyotiklere alternatif bir antibiyotik olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda lorakarbefin *in-vitro* olarak etkin bulunduğu 48 çocuk hastada, 10 gün süre ile günlük iki doz 15 mg/kg uygulanmış ve hastaların 43'ünde (% 89.6) başarı sağlanmıştır. Başarısız olunan olguların dördünde *E.coli*, birinde *Proteus* etken bakteri olarak izole edilmiştir. Bu olgulardan yalnız birinde 10 günlük tedavi bittikten sonra *E.coli* bakteriürüsı saptanmıştır. Hasta grubumuzda sadece iki olguda diyare yan etkisi tespit edilmişdir. Bulduğumuz bu veri, literatürde bildirilen düşük yan etki oranları ile örtüşmektedir (1).

Çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek klinik iyileşme ve bakteriyel eradikasyon oranları; düşük ve hafif yan etki profili ile lorakarbef, alt üriner sistem infeksiyonlu çocuklarda diğer oral antibiyotiklere iyi bir alternatif olarak gözükmektedir. Ancak lorakarbefin tedavi etkinliğini ortaya koyabilmek için daha kapsamlı, diğer antibiyotikler ile *in-vivo* karşılaştırmalı çift kör çalışmalar gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Brogden RN, Me Tavish D: Loracarbef. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy, *Drugs* 45:716 (1993).
- 2- Cooper RDG: The carbacephems: a new beta-lactam antibiotic class, *Am J Med* 92 (suppl 6A):2S (1992).
- 3- Çırak MY, Kalkancı A, Gökdal İ, Rota S, Kuştimur S: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Klebsiella kökenlerinde lorakarbef ve sefaklor etkinliğinin karşılaştırılması, *IV. Antimikrobiik Kemoterapi Günleri Program ve Özeti Kitabı*, s. 191, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayımları, No. 37, İstanbul (1999).
- 4- De Sante KA, Zeckel ML: Pharmacokinetic profile of loracarbef, *Am J Med* 92 (suppl 6A):16S (1992).
- 5- Doern G: In vitro activity of loracarbef and effects of susceptibility test methods, *Am J Med* 92 (suppl 6A):7S (1992).
- 6- Force RW, Nataha MC: Loracarbef a new orally administered carbacephem antibiotic, *Ann Pharmacother* 27:321 (1993).
- 7- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR: *Infectious Diseases*, 2. baskı, s. 123, W.B. Saunders Co., Philadelphia (1998).
- 8- Hamilton-Miller JM, Brumfitt W: Comparative in vitro activity of cefixime, cefaclor and loracarbef against urinary pathogens, *Drugs Exp Clin Res* 17:517 (1991).
- 9- Hyslop DL, Bischoff W: Loracarbef (LY163892) versus cefaclor and norfloxacin in the treatment of uncomplicated pyelonephritis, *Am J Med* 92 (suppl 6A):86S (1992).

- 10- Iravani A: Loracarbef versus cefaclor in the treatment of urinary tract infections in women, *Antimicrob Agents Chemother* 35:750 (1991).
- 11- Iravani A: Loracarbef versus cefaclor in the treatment of cystitis and asymptomatic bacteriuria, *Clin Ther* 14;54 (1992).
- 12- Iravani A, Bischoff W: Antibiotic therapy for urinary tract infections, *Am J Med* 92 (suppl 6A):95S (1992).
- 13- Jones RN, Barry AL: Antimicrobial activity of LY 163892, an orally administered 1. carbacephem, *J Antimicrob Chemother* 22:315 (1988).
- 14- Lees AS, Andrews JM, Wise R: The pharmacokinetics, tissue penetration and in-vitro activity of loracarbef, a beta-lactam antibiotic of the carbacephem class, *J Antimicrob Chemother* 32:853 (1993).
- 15- Mocan H: Çocuklarda üriner infeksiyon tedavisi, *ANKEM Derg* 12:303 (1998).
- 16- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Performance Standards for Antibiotic Susceptibility Testing*: Ninth Informational Supplement M100-59, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa (1999).
- 17- Steele RW, Estrada B, Begue RE, Mirza A, Travillion DA, Thomas MP: A double blind taste comparison of pediatric antibiotic suspensions, *Clin Pediatr* 36:193 (1997).
- 18- Therasse DG: The safety profile of loracarbef: clinical trials in respiratory, skin, and urinary tract infections, *Am J Med* 92 (suppl 6A):20S (1992).