

ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE AMOKSİSİLİN + KLAVULANAT KOMBİNASYONU İLE BİR KLİNİK ÇALIŞMA

Sevinç EMRE¹, Faik TANMAN¹, Aydan ŞİRİN¹, Rejin KEBUDİ¹,
Arif KAYGUSUZ², Özdem ANĞ²

ÖZET

İdrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde amoksisilin+klavulanat (beta-laktamaz inhibitörü) kombinasyonunun etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmaya idrar yolu infeksiyonu geçirmekte olan 15 çocuk alınmıştır. Onu kız, beşi erkek olan hastaların yaş ortalaması 5 yıl idi. Hastaların idrar kültürlerinde *E.coli* %60, *Proteus*'lar %47, non-fermentatif Gram negatif çomaklar %20 ve *Klebsiella*'lar %13 oranında üremiştir. Hastalar kültür için idrar örneği verdikten sonra, sonuçlar beklenmeden amoksisilin+klavulanat 40 mg/kg/gün (amoksisilin) dozda verilmeye başlanmıştır. Tedavinin 3. günü alınan kültürlerin %82'si steril bulunmuş, %18'inde 10,000-100,000/ml bakteriüri saptanmıştır. Tedavi 10 gün sürdürülmüştür. 48-72 saat sonra alınan kültürlerin %53'ü steril bulunmuş %20'sinde 10,000-100,000/ml bakteriüri ve %27'sinde 100,000/ml üzerinde bakteriürinin sürmekte olduğu saptanmıştır. Anlamlı bakteriüri süren hastaların tümünde ilk kültürde üreyen bakteri üremekte devam etmiştir. Amoksisilin+klavulanat tedavisi ile bakteriürinin hızla elimine edilmesine karşın 10 günlük tedavi bitimini izleyerek bakteriürinin hastaların %27'sinde tekrarlaması erken direnç gelişimini düşündürmüştür. Konuya açıklık getirebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmaların gerektiği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

Amoxycillin+clavulanate combination in the treatment of urinary tract infections in children.

Fifteen children with urinary tract infection were included in this study for evaluation of the efficacy of amoxycillin+clavulanate (a beta-lactamase inhibitor) combination in the treatment of urine tract infections. Ten of the children were girls and mean age was 5 years. Urine cultures yielded *E.coli* (60%), *Proteus* (47%), non-fermentative Gram negative rods (20%), and *Klebsiella pneumoniae* (13%). The patients were given amoxycillin+clavulanate 40 mg/kg/day immediately

1. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul.

2. İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

after giving urine samples for culture. On the third day of therapy, patients gave a second urine sample for culture and 82 % of them were found sterile and 18 % of the cultures had bacteriuria in the range of 10,000-100,000/ml. Therapy continued for 10 days, and 48-72 hours after the completion of therapy a third urine culture was given. 53 % of the cultures were sterile while 20 % contained bacteriuria in the range of 10,000-100,000/ ml , and 27 % contained more than 100,000/ml. The same types of bacteria were grown in the initial and third cultures in urines with significant bacteriuria. Amoxycillin+clavulanate therapy was found to be effective in fast elimination of bacteriuria but detection of bacteriuria with the same microorganism in 27% of the patients after the completion of 10-day therapy brought the suspicion of early antibiotic resistance. A wider study will probably provide better evidence for the efficacy of this drug.

GİRİŞ

Son yıllarda beta-laktamaz oluşturan mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu infeksiyonlarının sıklığı artmış ve ampisilin, sefalekssin, karbenisilin gibi antibiyotiklere direnç gelişmiştir. Çocuklarda etkeni bilinmeyen idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde ampisilin yakın zamana kadar ilk seçilecek ilaçlardan iken ampisiline direnç gelişmesi sonucu etkinliği azalmıştır (7,10). Amoksisilin için de benzer bir durum söz konusudur. Zamanında, yeterince etkin biçimde tedavi edilmeyen idrar yolu infeksiyonlarının özellikle 5 yaşın altındaki kız çocuklarda parenkimal nedbeleşme ve kalıcı böbrek zararı yapabildiği de bilinmektedir. Bu yaş grubunda çoğu kez kültür ve antibiyogram sonuçları beklenmeden antibiyotik tedavisi verildiğinden etkin ve güvenli bir antibiyotiğin seçilmesi gereklidir.

Bu çalışma idrar yolu infeksiyonu geçiren çocuklarda amoksisilin+klavulanat (beta-laktamaz inhibitörü) kombinasyonunun etkinliğini araştırmak üzere planlanmış ve bu kombinasyonun etkeni bilinmeyen idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde seçilecek ilaçlar arasına alınıp alınamayacağı saptanmaya çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart-Mayıs 1987 arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine idrar yolu infeksiyonu belirtileri ile başvuran 15 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Onu kız, beşi erkek olan hastaların yaş ortalaması 5 yıldır. İnfeksiyonların sekizi geçirilen ilk idrar yolu infeksiyonu, yedisi tekrarlayan infeksiyonlardır. Şikayetleri, klinik bulguları ve idrar incelemeleri sonucu idrar yolu infeksiyonu düşünülen hastalardan kültür için idrar örneği alınmış ve kültürler sonuçlanmadan hemen amoksisilin+klavulanat kombinasyonu 40 mg/kg/gün amoksisilin verilecek dozda 10 gün süreyle uygulanmıştır. Tedavinin etkinliği tedavinin başlangıcından 48-72 saat sonra alınan 2. ve 10 günlük tedavinin bitiminden 48-72 saat sonra alınan 3. idrar kültürleri ile değerlendirilmiştir. Yalnız ilk idrar kültürlerinde ml'de 10,000'den fazla bakteri üreyen hastalar çalışmaya alınmış, daha az üreme olan, ya da steril kalan kültürler çalışma kapsamından çıkarılmıştır. Çalışma süresinde mikrobiyoloji laboratuvarında yapılan diğer kültürler de değerlendirilmiş, üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları % olarak hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 15 hastanın ilk idrar kültürlerinde *E.coli* %60, *Proteus*'lar %47, non-fermentatif Gram negatif çomaklar %20 ve *Klebsiella*'lar % 13 oranında üremiştir. Duyarlılık testinde 15 hastanın 13'ünde amoksisilin+klavulanat kombinasyonuna duyarlılık saptanmış, ikisinde duyarlılık testi uygulanmamıştır. Amoksisilin-ampisilin grubuna duyarlılık ise yalnızca 4 kültürde saptanmıştır.

Tedavinin 48-72. saatinde alınan 2.idrar kültürlerinin %82'si steril bulunmuş, geri kalan %18'inde ml'de 10,000-100,000 arası üreme saptanmıştır. 10 günlük tedavinin bitiminden 48-72 saat sonra alınan kültürlerin %53'ü steril bulunmuş, %20'sinde 10,000-100,000/ml bakteriüri saptanmıştır. Hastaların %27'sinde ise ml'de 100,000 den fazla bakteri üremiştir. Bu hastaların tümünde ilk kültürdeki bakteri üremiş, 10,000-100,000 arası üreme saptanan 3 hastanın birinde aynı, ikisinde farklı bakteri üremiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların idrar kültürü sonuçlarına göre iyileşme oranları (%).

	Steril	10,000-100,000/ml bakteriüri	100,000/ml'den çok bakteriüri
2. kültür	82	18	-
3. kültür	53	20*	27**

* 1 hastada 1. kültürle aynı, 2 hastada farklı bakteri üredi.

** Tüm hastalarda 1. kültürle aynı bakteri üredi.

10. günde 100,000 den fazla bakteriüri süren 4 hastanın ikisinde amoksisilin+klavulanat kombinasyonuna direnç saptanmış, biri orta duyarlı, biri ise duyarlı bulunmuştur. 10,000-1000,000/ml üreme saptanan 3 hastanın birinde duyarlılık sürerken ikisinde duyarlılık testi yapılmamıştır. Tedavi olan hastaların hiçbirinde ilaca bağlanabilecek yan etki gözlenmemiştir.

Çalışma döneminde mikrobiyoloji laboratuvarında yapılan diğer idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışma döneminde tüm idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve kemoterapötiklere duyarlılıkları.

	<i>E.coli</i> (n=33)	<i>Proteus</i> (n=17)	Non-Ferm Gram(-)Çomak (n=12)	<i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> (n=8)	<i>Streptokok</i> (n=4)
Seftriakson	100	94.1	91.6	62.5	50
Sefotaksim	100	88.2	100	75	75
Sefoperazon	100	76.5	91.6	62.5	75
Amikasin	96.9	94.1	66.6	100	75
Netilmisin	90.9	82.4	58.3	87.5	75
Tobramisin	90.9	70.6	58.3	50	50
Nalidiksik asid	90.9	52.9	58.3	62	
Gentamisin	90.9	41.2	50	16	50
Amoksisilin + Klavulanat	90.9	52.9	33.3	50	50
Ampisilin, Amoksisilin	15	11.9	0	0	25

TARTIŞMA

Çalışmaya alınan hastaların ilk idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar arasında sıklık açısından *E. coli* önde gelmiş, bunu *Proteus* cinsi bakteriler izlemiştir. *E.coli* özellikle basit, hazırlayıcı bir nedene bağlı olmadan oluşan idrar yolu infeksiyonlarının önde gelen etkenidir. Basit infeksiyonlarda sıklığı %80-85'e kadar çıkabilmektedir.

Amoksisilin+klavulanat verilen hastaların %82' sinde tedavinin 48-72. saatinde alınan kültürlerin steril olması, geri kalan %18'inde anlamlı düzeyin altında (100,000/ml) bakteriüri olması ilacın idrar yolu infeksiyonunun eliminasyonunda etkili olduğunu düşündürmüştür. Kattamis ve arkadaşları (5) da çocuklarda ampisiline dirençli ancak amoksisilin+klavulant kombinasyonuna duyarlı mikroorganizmalarla geçirilen idrar yolu infeksiyonlarının tümünde bakteriürinin elimine edilebildiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda 2. kültürlerin steril kalma oranı bu denli yüksekken 10 günlük tedavinin bitiminden 48-72 saat sonra alınan 3.kültürlerin %27'sinde bakteriüri saptanması amoksisilin+klavulanat kombinasyonunun bakteri eliminasyonundaki etkinliğini azlatmaktadır. Yine hastaların %20'sinde anlamlı düzeyde olmasa bile 10,000-100,000/ml bakteriüri saptanması tedavinin başarısı konusunda şüpheler uyandırmaktadır. Fleisher ve arkadaşları (4) ve diğer başka araştırmacıların çocuklarda ve erişkin kadınlarda yapmış oldukları çalışmaların sonuçları bu kombinasyonun idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde başarı oranının yüksek olduğunu göstermektedir (1,2,3,8,9). Lerner ve arkadaşlarının (6) basit infeksiyonlarda %77, komplike infeksiyonlarda %56 oranında bildirdikleri başarı ise yeterince güven verecek düzeyde değildir. Çalışmamızda 10 günlük tedavi sonucu saptanan %53'lük başarı oranı basit ve tekrarlayıcı infeksiyonlar ayrı ayrı ele alındığında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Çalışmamızda tedavinin 3. günü alınan kültürlerin sonuçları steril iken tedavi bitiminden sonra alınan kültürlerde üreme olması erken direnç ya da in vivo-in vitro etki farkıyla açıklanabilir. Tedavi sonunda anlamlı bakteriüri saptanan hastaların tümünde ilk kültürdekiyle aynı bakterinin üremesi reinfeksiyondan çok bakteri eliminasyonunun yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Yine bu hastaların yarısında ilaca direnç gelişmiş olması erken direnç oluşumunu akla getirmektedir.

Çalışma süresi içinde yapılan diğer kültürlerin incelenmesi *E.coli*'nin ve onu izleyerek *Proteus*'ların tüm idrar yolu infeksiyonlarının önde gelen nedeni olduğunu göstermektedir. Amoksisilin+klavulanat kombinasyonunun duyarlılığı bu iki bakteri için oldukça yüksek bulunmuştur. Buna karşılık yalnızca ampisilin-amoksisilin grubuna duyarlılık ise çok düşüktür. Basit infeksiyonlarda oral antibiyotikler kullanım kolaylığı nedeniyle seçilecek ilaçlar olduklarından daha yüksek duyarlılık gösteren ancak parenteral kullanılabilen diğer antibiyotikler bu amaçla öncelikle seçilmezler.

Sonuç olarak bu çalışmada varılmış olan kısmen çelişkili sonuçların daha geniş bir vaka grubunun çalışmaya alınması ile açıklığa kavuşabileceğini ve erken etkinlik görülmesi yanında geç dönemde etkinliğin azalması şeklinde beliren gelişkinin çözümlenebileceğini düşünüyoruz.