

ÇOCUKLARIN AKUT ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE GÜNDE TEK DOZ SEFİKSİMİN GÜNDE İKİ DOZ TRİMETOPRİM/SULFAMETOKSAZOL İLE KARŞILAŞTIRILMASI*

Yıldız YILDIRMAK, Yıldız DALLAR, Semra EKİCİ, Gülten TANYER

ÖZET

Akut üriner sistem infeksiyonu saptanan 15 olguda oral yoldan 10 gün süreli günde tek doz (8 mg/kg) sefiksim ile ikiye bölünmüş (8/40 mg/kg) trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMX) tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 49 hasta ile başlanmış, 13'ü idrardan etken izole edilemediği için çalışmadan çıkarılmıştır. Kalan 36 hastanın 31'inden *E.coli*, üçünden *Proteus*, ikisinden stafilocoklar izole edilmiştir. 36 suşun tamamı sefiksim'e duyarlı bulunurken TMP/SMX'a 16 *E.coli* ve 2 *Proteus* suşu dirençli bulunmuş ($p<0.05$), bu sonuca göre TMP/SMX grubundaki 6 hastada ilaç değiştirmek gerekmiş ve çalışma grubunda 30 hasta kalmıştır. Yaşları 6 ay - 12 yaş arasında değişen bu 30 hastanın 25'inden *E.coli*, ikisinden stafilocok üreyen 27'si (% 90) kız, hepsinden *Proteus* üreyen üçü erkek çocuklardı.

Üç günlük tedavi sonucu bütün olgularda infeksiyon semptomları kaybolmuş, idrar kültürleri steril olmuş, bir yan etki saptanmamıştır. İki grupta da birer olguda 4 hafta sonra relaps saptanmış ve izlemeye alınmışlardır.

Sonuç olarak çocuklarda akut üriner infeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilerin tümü sefiksim'e duyarlı bulunurken, yarısı TMP/SMX'a dirençli bulunmuştur. Etkenin duyarlı olması koşuluyla günde tek doz sefiksim ve iki doz TMP/SMX tedavisinin etkinliği eşit bulunmuştur.

SUMMARY

Comparison of daily one dose cefixime and daily two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole therapy in the treatment of acute urinary tract infections in pediatric age groups.

The efficacies of oral daily one dose (8 mg/kg) cefixime and daily two doses (8/40 mg/kg) of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) therapy for a duration of 10 days were compared in acute urinary tract infections in pediatric age groups. The study began with 49 cases, and 13 cases were excluded due to the inability to isolate the etiological agents in urine cultures. From 36 patients, 31 *E.coli*, 3 *Proteus* and 2 *Staphylococcus* strains were isolated. All of these 36 strains were found to be sensitive to cefixime, while half of the strains (16 *E.coli* and 2 *Proteus*) were resistant to TMP/SMX. Six patients were again excluded from study because although treatment was began with TMP/SMX since the bacteria isolated from the patients' urine samples were found to be resistant to TMP/SMX, the drug was changed. Of the remaining 30 patients, 27 were girls (90 %) and 3 were boys. In 25 girls *E.coli*, in 2 girls staphylococci and in 3 boys *Proteus* were the etiological agents.

* 9. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (19-25 Haziran 1994, Ürgüp). S.B.Ankara Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara.

At the end of therapy, the symptoms disappeared and urine cultures were sterilised in all patients. No side effect of the drugs was recorded. Relaps was recorded at the 4th week control in one case in each group and they were subjected to further investigation.

In conclusion, while all of the bacteria isolated were sensitive to cefixime, half of them were found to be resistant to TMP/SMX; and, provided that the etiological agent is susceptible, the efficacy of daily single dose of cefixime therapy equaled to the daily twice dose of TMP/SMX therapy.

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları çocukluk çağının en önemli bakteriyel infeksiyonlarından biridir (11). Çocukluk çağı boyunca semptomatik üriner sistem infeksiyonu geçirme riski kızlarda % 3, erkeklerde % 1 kadardır (11). Üriner sistem infeksiyonlarının tanısı kadar, yeterli tedavisi de büyük önem taşımaktadır.

Sefiksim oral kullanılabilen, geniş spektrumlu, üçüncü kuşaktan bir sefalosporindir. Enterobakterilere karşı 1. ve 2. kuşak sefalosporinler ve amoksisilinden daha geniş spektrumludur. Oral verildiğinde emilimi iyidir ve plazma yarı ömrü uzundur (2).

Bu çalışmada çocukların akut üriner sistem infeksiyonlarında günde tek doz oral sefiksime, güvenilirlik ve etkinlik yönünden, günde iki doz trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMX) ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Son 7 gün içinde başlayan üriner sistem yakınmaları ile polikliniğe başvuran, daha önce üriner sistemle ilgili bir bulgusu olmayan, fizik ve gerekli laboratuvar incelemeleri ve 8-10 ml taze idrarın 1500 devirde 5 dakika santrifüje edilmesi ile elde edilen sedimentte 10x40 büyütmede her mikroskop alanında 5-8 veya daha fazla lökosit görülmesi ile akut üriner sistem infeksiyonu tanısı konan 49 olgu ile çalışmaya başlanmış, idrar kültürü sonuçları beklenmeden hastalara rastgele sefiksime veya TMP/SMX verilmiştir. Pozitiflik kriteri olarak ml'de 10⁵'den fazla bakteri aranan idrar kültürleri negatif gelen veya başlanan ilaca üreyen bakterinin dirençli bulunması nedeniyle değiştirildiği olgular çalışmadan çıkarılmıştır. Her iki ilacın çalışmada kalan 15'er hastaya, süspansiyon veya tablet olarak ve 10 gün süre ile verildiği çalışmada sefiksime günlük tek doz 8 mg/kg, TMP/SMX günde ikiye bölünmüş 8/40 mg/kg dozda kullanılmıştır. Tedavinin 3. veya 4. gününde ve bitiminde idrar kültürleri ve diğer laboratuvar incelemeleri tekrar edilmiş, ilk başvurudaki bulgularla karşılaştırılmış, hastalar tedavi bitiminden 4 hafta sonra kontrole çağırılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmeler ki-kare testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Üriner sistem infeksiyonu tanısı konup tedaviye başlanan 49 olgunun 13'ü idrar kültürleri steril kaldığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Üreme olan 36 idrarın 31'inden *E.coli*, 3'ünden *Proteus* ve 2'sinden stafillokok izole edilmiştir. İzole edilen suşların tümü sefiksime duyarlı bulunurken, TMP/SMX'e 16 *E.coli* ve 2 *Proteus* suşu dirençli bulunmuş (p<0.05), TMP/SMX ile tedaviye başlanan fakat dirençli *E.coli* suşları ile

infekte olduğu anlaşıldığından ilaç değiştirilen 6 olgu da çalışmadan çıkarılmış, böylece iki ilaç grubunda da 15'er olgu ile devam edilmiştir.

27'si kız, 3'ü erkek olan 30 olgunun yaşları 6 ay-12 yaş arasında değişmiş (ortalama 5.6 yaş), kız olguların 25'inde *E.coli*, 2'sinde stafilokok, 3 erkek olguda ise *Proteus* etken bakteriler olarak saptanmıştır. Hiçbirinde tekrarlayan üriner sistem infeksiyonu hikayesi alınmayan olgularda başvurudaki şikayetler genellikle ateş, kusma, karın ağrısı ve disüri olarak saptanmıştır. Ateş 30 olgunun 12'sinde 37.5°C'in üzerinde (ortalama 38.2°C) bulunmuş, suprapubik hassasiyet 26 olguda saptanmıştır. Sedimentasyon değerleri 10-60 mm/saat (ortalama 23 mm/saat) olan olguların 22'sinde 10, 000/mm³ üzerinde (ortalama 13,800/mm³) lökosit saptanmış, üre ve kreatinin değerleri hepsinde normal sınırlar içinde bulunmuştur.

Başlangıç bulguları yönünden sefiksime ve TMP/SMX gruplarında önemli bir fark kaydedilmemiştir.

Tedaviye başlandıktan 3-4 gün sonraki kontrollarda olguların tamamında ateşin 37.5°C'in altına indiği; sefiksime grubunda 9 olguda (% 60), TMP/SMX grubunda 7 olguda (% 47) idrar sedimentinde her mikroskop sahasında lökosit sayısının 5'in altına düştüğü, idrar kültürlerinin steril kaldığı saptanmıştır.

On günlük tedavinin bitiminde fizik muayene ve idrar analiz sonuçları normal, idrar kültürleri steril bulunmuş, tedavi süresince ilaca bağlı bir yan etki gözlenmemiştir.

Tedavi bitiminden 4 hafta sonra yapılan kültürlerde iki ilaç grubunda da birer olguda (% 7) relaps gözlenmiş, bu olgular uzun süreli takibe alınmışlardır.

TARTIŞMA

Literatürde de ilk 3 aydan sonra üriner sistem infeksiyonlarının kızlarda erkeklere göre çok daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (4, 7, 8). 1992 yılında kliniğimizde yapılan 120 olguluk bir çalışmada 0-14 yaş grubunda kız olguların oranı % 83 bulunmuştur (5). Bu çalışmada da olguların % 90'ını kızlar oluşturmuştur.

Olgular ateş, kusma, karın ağrısı ve disüri yakınmaları ile başvurmuşlar ve suprapubik hassasiyet dışında patolojik muayene bulgusuna rastlanmamıştır. Olgularda kostovertebral açı hassasiyeti, idrarda dansite düşüklüğü ve lökosit silindirleri görülmesi gibi üst üriner sistem infeksiyonu bulguları (7, 8) saptanmamıştır. Üç günlük tedavi sonunda olguların tümünün ateşi normal değerlere düşmüş, bu nedenlerle olgularımız alt üriner sistem infeksiyonu olarak kabul edilmişlerdir. Lökositöz ve orta derecede sedimentasyon yüksekliğinin alt üriner sistem infeksiyonlarında da görülebileceği bildirilmektedir (4).

Kız çocuklardaki idrar yolu infeksiyonlarında *E.coli* oranının % 70 ile 90 arasında olduğu bildirilmektedir (10, 11). Kliniğimizde 1992'de yapılan çalışmada bu oran % 74 olarak bulunmuştur (5). Bu oran Ankara'da yapılan bir çalışmada % 50 (9), Elazığ'da yapılan bir çalışmada % 69 (1) olarak saptanmıştır. Erkek çocuklarda ise *Proteus*'un en sık görülen etken olduğu bildirilmektedir (7, 11). Çalışmamızda 27 kız çocuğunun 25'inde (% 93) etken *E.coli* olmuş, 3 erkek çocuktan ise *Proteus* izole edilmiştir.

Üriner sistem infeksiyonlarından şüphelenilen olgularda antibiyotikler çoğunlukla kültür sonuçları alınmadan önce başlandığından, mikroorganizmaların çoğuna etkili olan bir antibiyotik seçilmelidir. Çalışmamızda sefiksime karşı *E.coli* duyarlılığı %100 iken, TMP/SMX'de bu oran % 48 bulunmuştur ve aradaki fark anlamlıdır (p<0.05). İsrail'de yapılan bir çalışmada duyarlı *E.coli* oranı sefiksime için % 97, TMP/SMX için % 85 bulunmuştur (4). A.B.D.'de yapılan çok merkezli bir çalışmada ise *E.coli*

suşlarının sefiksimine duyarlılığı % 91, amoksisiline duyarlılığı % 84 olarak bildirilmektedir (6). Ülkemizdeki çalışmalarda ise TMP/SMX'e karşı *E.coli* direncinin % 50'nin üzerinde olduğu bildirilmektedir (3).

Çalışmamızda her iki antibiyotikle tedavi edilen olgularda relaps oranı % 7 olarak saptanmıştır. İsrail'deki bir çalışmada bu oran sefiksim alan hastalarda % 6.5, TMP/SMX alanlarda % 3 olarak bulunmuştur (4).

Çok merkezli çalışmalarda A.B.D.'de erişkinlerin, İsrail'de çocukların akut üriner sistem infeksiyonlarında günde tek doz olarak uygulanan sefiksimin, iki doz uygulanan TMP/SMX ve üç doz uygulanan amoksisilin kadar etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (4, 6).

Sefiksim, çalışmamızda 36 olgudan izole edilen suşların tamamına etkili bulunurken TMP/SMX'a bu suşların % 50'sinin duyarlı olduğu, ancak etken olan suşun duyarlı olması koşuluyla günde tek doz olarak uygulanan sefiksim ve iki doz olarak uygulanan TMP/SMX'ün eşit derecede etkili ve güvenilir olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Arısoy A, Öncü T, Koç A: Çocuklarda idrar yolları infeksiyonlarının tedavisinde sefuroksim aksetilin etkinliği, *ANKEM Derg* 6: 402 (1992).
- 2- Barry A L, Jones R N: Cefixime: Spectrum of antibacterial activity against 16016 clinical isolates, *Pediatr Infect Dis J* 6: 954 (1987).
- 3- Baysal B, Saniç A: Çeşitli örneklerden izole edilen gram negatif mikroorganizmaların antimikrobiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 5: 100 (1991).
- 4- Dagan M, Einhorn M, Lang R, Pomeranz A, Wolach B, Miron D, Raz R, Weintraub A, Steinberger J, Isaachson M: Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim/sulphamethoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children, *Pediatr Infect Dis J* 11: 198 (1992).
- 5- Dallar Y, Akın N, Yıldırım Y, Tanyer G, Serdaroğlu A: Çocuklarda üriner sistem enfeksiyonlarının değerlendirilmesi, *Ankara Hast Tıp Bült* 27: 169 (1992).
- 6- İravani A, Richard G A, Johnson D, Bryant A A: Double blind, multicenter comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections, *Am J Med* 85: 17 (1988).
- 7- Kher K K, Makker S P: *Clinical Pediatric Nephrology*, s.277, McGraw-Hill Inc, New York (1992).
- 8- Krasinski K M: Urinary tract infections, "*Infectious Diseases of Children*" kitabında s.573, Mosby Year Book Inc, St.Louis (1992).
- 9- Öner A, Yalçın V, Altaş K: Üriner sistem infeksiyonlarında ceftazidime tedavisi, *ANKEM Derg* 3: 95 (1989).
- 10- Özşüt H: Hastane dışı üriner sistem infeksiyonlarında antimikrobik tedavi, *ANKEM Derg* 5: 255 (1991).
- 11- Winberg J: Clinical aspects of urinary tract infection, "*Pediatric Nephrology*" kitabında s.626, Williams & Wilkins, Baltimore (1987).