

ÇOCUKLUK ÇAĞININ TOPLUMDAN EDİNİLMİŞ PNÖMONİSİNDE SEFUROKSİM VE SEFUROKSİM AKSETİL İLE ARDIŞIK TEDAVİ

Ergin Çiftçi*

ÖZET

Çocuklarda sık görülen toplumdaki edinilen pnömoniler (TEP) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Etkenin saptanmasındaki güçlüklerden dolayı genellikle bu enfeksiyonların tedavisi başlangıçta empiriktir. Sefuroksim sık görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarına karşı etkili bir ikinci kuşak sefalosporindir. Parenteral ve oral olarak kullanılabilmesi ardışık tedavide kullanılmasını sağlamaktadır.

Toplumdan edinilmiş pnömonisi olan 32 çocuk hastada sefuroksim, sefuroksim aksetil tedavisinin etkinliği, güvenilirliği ve tolere edilebilirliği araştırıldı. Tedavi sonrası yapılan değerlendirmede 29 hastada (%90,7) tam iyileşme, 2 hastada (%6,2) kısmi iyileşme ve bir hastada (%3,1) tedavi başarısızlığı saptandı. Otuz iki hastadan üçünde (%9,6) tedaviyi sonlandırmayı gerektirmeyen yan etkiler görüldü.

Sonuçta, çocuklardaki TEP için sefuroksim ile ardışık tedavinin etkin, güvenilir, iyi tolere edilen ve tedavi maliyetini azaltan bir tedavi yöntemi olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Toplumdan edinilen pnömoni, Sefuroksim, Ardışık tedavi

SUMMARY

Sequential Therapy with Cefuroxime Followed by Cefuroxime Axetil in Childhood Community-Acquired Pneumonia

Community-acquired pneumonia (CAP) is a common illness that results in substantial morbidity and mortality in children. Because of difficulties in identification of the pathogen responsible for infection, initial treatment is commonly empiric. Cefuroxime, a second-generation cephalosporin, is active against the most common pathogens associated with CAP. It is available in both parenteral and oral formulations, allowing use in sequential therapy.

This study investigated the efficacy, safety and tolerability of a sequential therapy regimen with intravenous cefuroxime followed by oral cefuroxime axetil for the treatment of CAP in 32 children. Post-treatment evaluation showed a complete recovery in 29 (90,7%) patients, partial recovery in two patients (6,2%) and treatment failure in one patient (3,1%). Adverse events, which did not require the discontinuation of therapy, were observed in three (9,6%) out of 32 patients.

Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil for the treatment of CAP in children is an efficacious, safe, well-tolerated and cost-saving treatment regime.

Key Words: Community-acquired pneumonia, Cefuroxime, Sequential therapy.

Çocuklarda ortaya çıkan alt solunum yolu enfeksiyonları özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarının etiyolojisi yaşa-

ma koşullarına, hastanın yaşına ve kullanılan tanı yöntemlerine göre değişmekle birlikte olguların %10-50'sinden bakteriler sorumludur. Yenidoğan döneminde en önemli etkenler Gram-negatif en-

*S.B. Elmadağ Devlet Hastanesi

terik basiller, B grubu streptokoklar ve *Listeria monositogenes*'dir. Yenidoğan dışında bebeklik ve erken çocukluk döneminde görülen toplum kökenli pnömonilerden en sık *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* tip b sorumludur. Pnömonokoklar yaşamın ilk haftası dışında her yaş grubunda görülen bakteriyel pnömonilerin en sık nedeni olmayı sürdürürken *Haemophilus influenzae* tip b enfeksiyonları 5 yaşından sonra ender görülür. Okul çocukluğu ve adölesan döneminde ise atipik patojenler önemli enfeksiyon etkenleridir (1).

Çocuklarda toplumdaki edinilen pnömonilerin (TEP) olası etkenleri iyi bilinmesine karşın hastalardan gerçek etkenin izole edilmesi oldukça güçtür. Bu nedenle hastalara genellikle ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Penisilinler, sefalosporinler ve makrolidler genellikle seçilen antibiyotiklerdir. Buna karşın çocuk hastalar için TEP tedavisinde kullanılacak en uygun tedavi yöntemi konusunda bir uzlaşmaya varılamamıştır (2).

Sefuroksim alt solunum yolu enfeksiyonlarında etken olan mikroorganizmaların büyük bir kısmına karşı etkili, beta laktamaza dirençli bir ikinci kuşak sefalosporindir. İlacın intravenöz ve oral formlarının mevcut olması hastanede yatış süresini ve tedavi maliyetini azaltmayı sağlayan ardışık tedavi uygulanmasına olanak sağlamaktadır (3).

Bu çalışmada sefuroksim ile ardışık tedavinin çocuklardaki bakteriyel olduğu düşünülen alt solunum yolu enfeksiyonlarında etkinlik ve güvenilirliğinin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmaya Şubat 1999-Ağustos 1999 tarihleri arasında S.B. Elmadağ Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvurarak bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan 36 hasta dahil edildi.

Penisilin ve sefalosporinlere karşı aşırı duyarlılık öyküsü olanlar, son 72 saat içinde antibiyotik kullananlar, bir aydan daha küçük yaşta olanlar, tüberkülozlu erişkinle temas öyküsü olanlar,

nosokomiyal kökenli enfeksiyonu olanlar, duyu-labilir wheezing olanlar araştırmaya alınmadı.

Araştırmaya kabul edilmeden önce bütün hastaların ebeveynlerinden sözlü izin alındı.

Akut bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı şu kriterlere dayanılarak konuldu. 1) Öksürük, solunum sıkıntısı, retraksiyonlar, takipne ve pnömoni düşündürülen akciğer dinleme bulguları 2) Ateş (rektal ısı ≥ 39.0 °C veya koltukaltı ısı ≥ 38.0 °C) 3) Lökositoz (lökosit sayısı $\geq 12\ 000$ mm³) 4) Eritrosit sedimentasyon hızı artışı (ESR ≥ 20 mm/saat) 4) Akciğer grafisinde bronkopnömonik veya lobar infiltrasyon.

Akut bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan çocuklar hastaneye yatırılarak sefuroksim 75 mg/kg/gün, iki doza bölünmüş olarak, intravenöz yoldan başlandı. Klinik bulgularında düzelme olan hastalarda, düzelmenin gerçekleştiği zamana uygun olarak, 48-72 saat içinde oral sefuroksim aksetil (30 mg/kg/gün, iki doza bölünmüş olarak) tedavisine geçildi. Hastaların durumu uygun görülenler taburcu edilirken oral tedavi toplam 7 gün uygulandı. Taburcu edilen hastalar 1-3 gün aralarla kontrole çağırılarak hastanın tedaviye uyumu kontrol edildi. Hastalar tedavinin başlangıcından sonraki 9-10. günlerde ve gerek görülenler 15-18. günlerde fizik muayene ve akciğer grafisi ile yeniden değerlendirildi. Bunun sonucuna göre tedavi sonucu iyileşme (enfeksiyon belirti ve bulgularının kaybolması), kısmi iyileşme (enfeksiyon belirti ve bulgularının azalması fakat tamamen kaybolmaması) ve başarısızlık (enfeksiyon belirti ve bulgularının başlangıçtaki gibi kalması veya kötüleşmesi) olarak yorumlandı. İzlemede ve bu kontrollerde görülen yan etkiler kaydedildi.

SONUÇLAR

Araştırmaya toplam 36 hasta kaydedildi. Hastalardan üç tanesi 10. günde, bir tanesi 15. günde yapılan tedavi sonrası kontrolüne gelmedi. Böylece toplam 32 hasta değerlendirilebilir bulundu.

Toplam 32 hastanın 18 tanesi erkek, 14 tane-

si kızdı. Hastaların yaş ortalaması $39,3 \pm 26,4$ ay (3 ay-90 ay) idi.

Radyolojik olarak 27 hasta bronkopnömoni, 5 hasta lobar pnömoni olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Kısmi iyileşme olarak değerlendirilen iki hasta ikinci kontrollerinde klinik ve radyolojik açıdan iyileşmiş olarak değerlendirildi. Kısmi iyileşme gösteren bir diğer hasta ikinci kontrolüne gelmediği için değerlendirme grubuna alınmadı.

Tablo 1: Araştırılan 32 hastanın demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları.

CİNS	
Erkek	18
Kız	14
YAŞ	
Yaş ortalaması	$39,3 \pm 26,4$ ay
Yaş sınırları	3 ay-90 ay
AKCIĞER GRAFISI	
Bronkopnömoni	27
Lobar pnömoni	5
LÖKOSİT	
Lökosit sayısı	$16\ 596 \pm 3\ 063\ \text{mm}^3$
Lökosit sınırları	$13\ 000\text{-}27\ 000\ \text{mm}^3$
ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI	
Sedimentasyon hızı	$42,8 \pm 11,2\ \text{mm/saat}$
Sedimentasyon sınırları	25-67 mm/saat

Tedavinin 72. saatinde klinik olarak düzelme gözlenmeyen ve çekilen akciğer grafisinde infiltrasyonunda başlangıca göre ilerleme saptanan bir hastanın tedavisi değiştirildi.

Hastaların hastanede yatış süreleri $5,4 \pm 2,7$ gün (2-18 gün) idi. Tedavinin 9-10. günlerinde yapılan değerlendirmede hastaların 29'unda (%90,6) iyileşme, 2'sinde (%6,2) kısmi iyileşme saptandı. Tedavisi değiştirilen bir hasta ise tedavi başarısızlığı olarak değerlendirildi (Tablo 2).

Tablo 2: Tedavinin 9-10. günlerindeki klinik ve radyolojik iyileşme oranları.

Klinik ve Radyolojik Yanıt	Hasta grubu (n=32)
Tam iyileşme	29 (%90,7)
Kısmi iyileşme	2 (%6,2)
Tedavi başarısızlığı	1 (%3,1)

Bir hastada intravenöz tedavi sırasında hafif bir döküntü, iki hastada ise oral tedavi sırasında yumuşak dışkılama saptanmışsa da bu yan etkiler hiçbir hastada tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeyde olmadı.

TARTIŞMA

Toplumdan edinilen pnömoniler çocuklarda sık görülen ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye yol açan enfeksiyonlar olmasına karşın henüz optimal tedavi yöntemi konusunda bir uzlaşmaya varılamamıştır. Olası etken sayısının çokluğu ve etkenin çoğunlukla saptanamaması bu belirsizliğin temelinde yatan en önemli nedenlerdir. Etkenin saptanması için bronkoskopik aspirat, transtrakeal aspirat, transtorasik iğne aspiratı, bronşiyal lavaj örneği etkenin saptanmasında kullanılabilirse de invaziv tanısal incelemeler ol-

ması nedeniyle rutin olarak kullanılmazlar. Kan kültürü olguların yalnızca %10-30 kadarında olumlu sonuç verir. Bakteriyel antijen saptayan testlerin spesifitesi de ancak bakteriyemik hastalarda yüksektir. Normal flora ile kontamine olma riski yüksek olmasına karşın erişkinlerde sıklıkla incelenen balgam çocuklarda elde edilemeyen bir materyaldir (1, 2).

Etkenin saptanması konusundaki güçlükler bu enfeksiyonların ampirik olarak tedavi edilmesine yol açmıştır. Tedavide genellikle penisilinler, sefalosporinler ve makrolidler seçilmektedir. Hastanede izlemi gerektiren orta ve şiddetli enfeksiyonlarda intravenöz tedavi uygulanmaktadır. Bu hastalardan antibiyotik tedavisine yanıt verenlerde genellikle 48-72 saat içinde semptomlar düzelmeye başlamaktadır. Buna karşın enfeksiyon bölgesindeki patojenlerin tam olarak eradikasyonu ve enfeksiyonun tekrarlamasını önlemek için intravenöz tedavi 10 güne tamamlanmaktadır. Intravenöz tedavinin pahalı oluşu ve hastanede uygulanmayı gerektirmesi ardışık tedavi arayışlarını gündeme getirmiştir. Bu yaklaşım tedavi maliyetini azaltmakla kalmayıp nosokomial enfeksiyon ve intravenöz tedavi komplikasyonu gelişme riskini de daha aza indirme olanağı sağlamaktadır. Ayrıca intravenöz formdan oral tedaviye geçilmesi hastayı ve yakınlarını daha rahat ve daha özgür hale getirir, hastaneden daha erken çıkmasını olanaklı kılar (4).

Çeşitli antibiyotikler ardışık tedavide kullanılmış olmasına karşın aynı antibiyotığın parenteral ve oral formlarının kullanılması mantıklı görünmektedir. Böylece klinisyen antibakteriyel etki spektrumunu değiştirmeden ilacın verilmiş yolunu değiştirebilir (4).

Sefuroksim hem parenteral hem de oral preparatı olan, beta laktamaza dirençli bir ikinci kuşak sefalosporindir. Bu özelliği onu diğer sefalosporinlerden üstün kılmaktadır. Sefuroksim aksetil barsak mukozasında de-esterifikasyonla sefuroksime dönüşen bir prodrugdur. Bu molekülün *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi toplumdan edinilen pnömonilerin önemli etkenlerine karşı

etkili olduğu gösterilmiştir (4, 5, 6). Sefuroksim-sefuroksim aksetil ardışık tedavisi alt solunum yolu enfeksiyonlarında intravenöz sefuroksim veya amoksisilin/klavulonik asid tedavisi kadar etkili bulunmuştur (7). Ülkemizde Aksoy ve ark. tarafından bildirilen bir araştırmada alt solunum yolu enfeksiyonu olan 22 çocukta 7 günlük penisilin kristalize+kloramfenikol, ardından 3 günlük prokain penisilin tedavisi sefuroksim-sefuroksim aksetil ardışık tedavisi ile karşılaştırılmış ve her iki tedavi yöntemi eşdeğer bulunmuştur (8).

Bizim araştırmamızda hastanede tedavi edilmesi gereken orta ve şiddetli pnömonisi olan çocuklara sefuroksim-sefuroksim aksetil ardışık tedavisi uygulanmıştır. Hiçbir hastada spesifik etkeni saptamayı amaçlayan bir inceleme yapılmamış olmasına karşın hastaların seçiminde öngörülen öykü, klinik ve laboratuvar bulguları hasta grubunun önemli bir kısmını akut bakteriyel pnömonili olguların oluşturduğunu düşündürmektedir. Bizim hastalarımızın tedavi edildiği gibi bir ikinci basamak sağlık merkezi için bu incelemelerin tanısal açıdan yeterli olduğunu söyleyebiliriz.

Van den Brande ve ark. ardışık tedavide intravenöz olarak günde iki doz ile günde üç doz sefuroksim verilen iki grubun tedaviye yanıtını eşdeğer bulmuştur (9). Bizim hastalarımıza intravenöz sefuroksim günde iki doz halinde verilmiş ve iyi sonuçlar alınmıştır.

Pnömonide semptom ve bulgular antibiyotik başlanmasından 48-72 saat sonra düzelmeye başlamaktadır. Bu bilgiye dayanılarak ardışık tedaviye bu süreden sonra geçilmesi önerilmektedir. Buna karşın oral tedaviye geçilebilecek en uygun zamanı gösteren spesifik ve sensitif göstergeler tanımlanmamıştır. Shalit ve ark. pnömonili çocuklarda ateşin ve lökosit sayısının düşmesini bu kararı vermeyi kolaylaştıran yararlı bir gösterge olarak bildirmişlerdir (10). Bizim araştırmamızda değerlendirilebilen 32 hastadan 31'inde 48-72 saat içinde oral tedaviye geçilebilmiştir. Oral tedaviye geçilebilen hastaların hepsinin ateşi düşmüş, genellikle solunum sayıları azalmış ve akciğer dinleme bulguları yatışmıştır. Hastalardan yalnızca lökosit sayısı 20 000/mm³'in üzerinde olanlara

kan sayımı kontrolü yapılmış hepsinde lökosit sayısında azalma saptanmıştır. Bu bulgular ateşin düşmesi ve klinik bulguların hafiflemesinin oral tedaviye geçiş için iyi bir gösterge olduğunu düşündürmektedir.

Hastalarımızın tedaviye klinik yanıtı ile akciğer grafisi bulguları paralellik göstermiştir. Tedavi bitiminde semptomları oldukça azalmakla birlikte tamamen kaybolmayan üç hastadan ikisinde ikinci kontrolde klinik ve radyolojik olarak tam iyileşme saptanırken diğer hasta kontrole gelmediği için araştırmadan çıkarılmıştır. Klinik iyileşme ile radyolojik düzelme arasındaki bu yakın ilişkiye karşın, radyolojik iyileşme daha yavaş olduğundan ve klinik iyileşmeye karşın radyolojik olarak infiltrasyon sürebileceğinden ardışık tedaviye geçiş için akciğer grafisinin kullanılması önerilmemektedir.

Araştırmamızda hastaların hastanede yatış süresi ortalama 5-4 gün olarak gerçekleşmiştir. Bu süre yaklaşık tedavi süresi olan on gün ile karşı-

laştırıldığında tedavi maliyetinin önemli oranda azaltılmış olduğu söylenebilir. Hastaların hastanede kalış sürelerini etkileyen başka faktörler de olmuştur. Örneğin hastanede 9 günden fazla; 18 gün yatan tek hastanın yatışı malnütrüsyon nedeniyle uzamıştır.

Sefuroksim genellikle iyi tolere edilen bir antibiyotiktir. İlacı alanların yaklaşık %3-4 kadarında bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yan etkiler gözlenmiştir (4). Bizim araştırmamızda bir hastada döküntü, iki hastadayumuşak dışkılama saptanmıştır. Sonuçta hastaların %9,6'sında ilaca bağlanan yan etki gözlenmiş fakat hiçbir hastada tedavinin kesilmesi gerekmemiştir.

Sonuç olarak, çocuklarda toplumdan edinilmiş, orta-ağır derecede alt solunum yolu enfeksiyonlarında sefuroksim-sefuroksim aksetil ardışık tedavisinin etkin, iyi tolere edilen, hastanede kalış süresini azaltan ve tedavi maliyetinin azaltılmasına olanak sağlayan bir tedavi yöntemi olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Doğru Ü. Bakteriyel pnömoniler. I. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Kongresi-Kongre Kitabı. Ankara, 21-23 Eylül 1998, sayfa: 57-62.
2. Ruuskanen O, Mertsola J. Childhood community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1999; 14:163-72.
3. Perry CM, Brogden RN. Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1996; 52: 125-58.
4. Janknegt R, van der Meer JW. Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 169-77.
5. Baldwin DR, Andrews JM, Wise R, Honeybourne D. Bronchoalveolar distribution of cefuroxime axetil and in-vitro efficacy of observed concentrations against respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 377-85.
6. Powell DA, James NC, Ossi MJ, Nahata MC, Donn KH. Pharmacokinetics of cefuroxime axetil suspension in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2042-5
7. Brambilla C, Kastanakis S, Knight S, Cunningham K. Cefuroxime and cefuroxime axetil versus amoxicillin plus clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:118-24.
8. Aksoy A, Dallar Y, Tanyer G. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında penisilin kristalize-kloramfenikol kombinasyonu ile sefuroksim aksetil tedavilerinin karşılaştırılması. *ANKEM Derg* 1998; 12: 32-34.
9. Van den Brande P, Vondra V, Vogel F, Schlaeffer F, Staley H, Holmes C. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in community-acquired pneumonia. *Chest* 1997; 112: 406-15.
10. Shalit I, Dagan R, Engelhard D, Ephros M, Cunningham K. Cefuroxime efficacy in pneumonia: sequential short-course i.v./oral suspension therapy. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 684-9.