

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLU ÇOCUKLARDA SEFİKSİM TEDAVİSİNİN İDRAR NAG ATILIMINA ETKİSİ

EFFECT OF CEFIXIME TREATMENT ON URINARY NAG EXCRETION IN CHILDREN WITH URINARY TRACT INFECTION

İpek AKİL¹
Cevval ULMAN³

Püreda YAZICI²
Fatma Z. KUTAY²

Özge YILMAZ¹

Muzaffer POLAT¹

¹Celal Bayar Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Manisa

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

³Celal Bayar Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa

Anahtar sözcükler: sefiksım, idrar yolu enfeksiyonu, nefrotoksisite, idrar NAG atılımı

Key words: cefixime, urinary tract infection, nephrotoxicity, urinary NAG excretion

ÖZET

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) çocukluk çağının en sık bakteriyel enfeksiyonlarından biridir. Üçüncü jenerasyon sefalosporinler arasında yer alan ve geniş antibakteriyel spektruma sahip olan sefiksımın İYE'nun oral yoldan tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır. Bu çalışmada İYE'lu çocuklarda sefiksımın idrar elektrolit atılımları ve proksimal tübüler fonksiyonun duyarlı bir göstergesi olan N-asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG) atılımına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya İYE tanısı konan ve sefiksım tedavisi başlanan yaşları 5-156 ay arasında değişen (medyan yaş: 72 ay) 24 kız, 2 erkek İYE'lu çocuk çalışma grubu olarak alınırken; kontrol grubu olarak son bir ay içinde antibiyotik kullanmamış olan 17 çocuk (yaş dağılımı 8-156 ay arasında, medyan yaş 82 ay, 6 kız, 11 erkek) alınmıştır. İYE'lu hastaların sefiksım tedavisi öncesi ve 10 günlük tedaviden sonra, ayrıca kontrol grubunun açlık spot ilk idrar örneklerinde sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, ürik asit, fosfor (Na, K, Ca, Mg, Ürik Asit, P) düzeyleri ve NAG aktiviteleri ölçülerek sonuçlar idrar kreatinine (Kre) oranlanarak hesaplanmıştır. İdrar NAG aktivite ölçümü idrara jel filtrasyonu uygulandıktan sonra paranitrofenol yöntemi ile yapılmıştır. Kontrol grubu ile tedavi öncesi hasta grubunun sonuçları non-parametrik, Mann Whitney U testi ile; hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri Wilcoxon Signed Ranks testi ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarında spot idrarda Na, K, Ca, Ürik Asit, Mg, P'un idrar kreatinine oranları ve NAG/Kre oranları İYE'lu çocuklarda tedavi öncesinde kontrol grubuna oranla farklı bulunmamıştır ($p>0,05$). İdrar elektrolit ve NAG atılımları da hasta grubunda tedavi sonrasında tedavinin başlangıç düzeylerine oranla farklı değildi ($p>0,05$). Sonuç olarak, oral yoldan günde tek doz olarak kullanılan ve bu şekilde tedavi uyumu yüksek olan sefiksımın renal tübüler fonksiyonlarda değişiklik yaratmadığı saptandı. Bu sonucun tedavinin güvenilirliğinin belirlenmesi açısından önemli olduğu düşünüldü.

SUMMARY

Urinary tract infections are one of the most common bacterial infections of childhood. Efficacy of cefixime, which is a third generation cephalosporin, is proven in oral treatment of urinary tract infections. The aim of this study was to evaluate the effect of cefixime, which was shown to accumulate in renal tissue at high concentrations, on the excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) that is a sensitive marker of proximal tubular functions.

Yazışma adresi: İpek AKİL, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Manisa
Makalenin geliş tarihi : 17.03.2004 ; kabul tarihi : 20.14.2004

The study group consisted of 26 children (age range 5-156 months, median age 72 month, 24 female) who received cefixime treatment for urinary tract infection. Control group was composed of 17 children (age range 8-156 months, median age 82 month, 6 female) whose mean age was similar to that of the patient group and who had not received antibiotics in the last month. Sodium, potassium, calcium, magnesium, uric acid, phosphorus (Na, K, Ca, Mg, UA, P) and NAG levels were measured in the first morning fasting urine in the patients before and 10 days after treatment as well as in the control group and the results were calculated by dividing these values by the urinary creatinine (Cr). Urinary levels of the NAG enzyme were measured via the paranitrophenol method after gel filtration. Results of the control and pretreatment group were compared by the Mann Whitney U test. Pre- and post-treatment urinary electrolyte and urinary NAG results were compared by the Wilcoxon Signed Ranks test. Ratio of urinary Na, K, Ca, uric acid, Mg, P and NAG to creatinin in the pretreatment group were not found to be different from those of the control group ($p>0,05$). Similarly, excretion of electrolytes and NAG did not change significantly after treatment when compared to those before treatment ($p>0,05$). As a conclusion, cefixime, which has single oral daily dosage and therefore high patient compliance, was detected not to cause changes in renal tubular functions. This result was thought to be important in determination of the safety of the treatment.

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) bebek ve çocuklarda sık görülen enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. Özellikle küçük yaşlarda geçirilen pyelonefrit atakları hipertansiyon, böbrek parankim kaybı gibi önemli morbiditelere yol açabilmektedir. Böbrek hasarının önlenmesi için İYE'li hastaların erken tanınması; uygun ve yeterli antibiyoterapi gereklidir. İYE'de antibiyotik seçiminde hastanın yaşı, alt veya üst İYE oluşu, tekrarlama öyküsü ve üriner sistemde malformasyon olup olmaması göz önüne alınır. Akut piyelonefrit tedavisinde, önce parenteral antibiyoterapi başlanıp daha sonra oral yoldan tedavinin on-on dört gün süreye tamamlanması önerilmektedir (1). Bununla beraber son yıllarda üçüncü kuşak sefalosporinler arasında yer alan ve bu grupta tek oral kullanılabilen sefalosporin olan sefiksimin hem alt İYE'da hem de akut piyelonefritte etkinliğinin iyi olduğu gösterilmiştir. Oral tedaviyi alabilecek hastalarda, akut piyelonefrit dahil olmak üzere tek başına sefiksim kullanılmasının enfeksiyon tedavisinde yeterli olduğu bildirilmektedir (2-4). Sefiksim oral olarak alındıktan sonra %50'si idrarla değişmeden atılmaktadır. Böbrekte, hem korteks hem medullada, çeşitli gram negatif patojenlerin serum minimum inhibitör konsantrasyonlarının (MIC) üzerindeki konsantrasyonlarda bulunmaktadır (5). Böbrek dokusunda yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve bir beta-laktam antibiyotik olan sefiksimin, çeşitli çalışmalarla enfeksiyon tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği gösterilmiştir (2-4, 6, 7). Bununla beraber böbrek tübül hücreleri üzerine etkisine ait çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada İYE'lu çocuklarda sefiksimin idrar elektrolit atılımları ve proksimal tübüler fonksiyonun duyarlı bir göstergesi olan N-asetil-beta-D-glukozaminidaz (NAG) atılımına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya yaşları 5-156 ay arasında değişen (median yaş: 72 ay) 24 kız, 2 erkek İYE'lu çocuk alındı. İYE tanısı kusma, yan veya karın ağrısı, ateş yüksekliği, idrar sıklığında artış, dizüri, sıkışma, idrar kaçırma gibi yakınmaları olan hastalarda idrar kültüründe 105 CFU/mL

tek bakteri türünün üremesi ile konuldu. İdrar kültürü için idrar örneği küçük yaş grubundaki hastalarda idrar torbası ile alındı. Büyük yaştaki çocuklarda idrar kültürü orta akım idrar örneklerinden yapıldı. Kontrol grubunda yaş dağılımı 8-156 ay arasında olan (median yaş: 82 ay) 6 kız, 11 erkek sağlıklı çocuk bulunuyordu. İYE'lu hastalara 8 mg/kg, günde tek doz sefiksim tedavisi başlandı. İYE'lu hastaların sefiksim tedavisi sonrasında klinik bulguları ve idrar analizi normal bulundu.

Böbrek tübüler fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla İYE'li hastaların sefiksim tedavisi başlanmadan önce ve tedavinin onuncu gününde ayrıca kontrol grubundaki çocukların sabah açlıkta ilk idrar örneği alındı. İdrar örneğinde sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), ürik asit (UA), magnezyum (Mg), fosfor (P) elektrolitleri ve kreatinin (Kre) düzeyi ile proksimal tübüllerden köken alan bir enzim olan NAG aktivitesi ölçüldü. İdrar elektrolitleri ve NAG sonuçları idrar kreatinin (mmol) düzeyi ile oranlandı (Na/Kre, K/Kre, Ca/Kre, UA/Kre, Mg/Kre, P/Kre ile NAG/Kre). İdrarda elektrolitlerinden Na, K düzeyleri iyon selektif elektrod, Ca, P, UA, Mg, düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Mega automatic analyzer (Merck) cihazında örnek alımı ile aynı günde ölçüldü. Na ve K sonuçları mEq/L, Ca, P, UA, Mg, sonuçları mg/dL olarak hesaplandı. İdrar kreatinin düzeyleri, Jaffe tepkimesi ile ölçüldü (8).

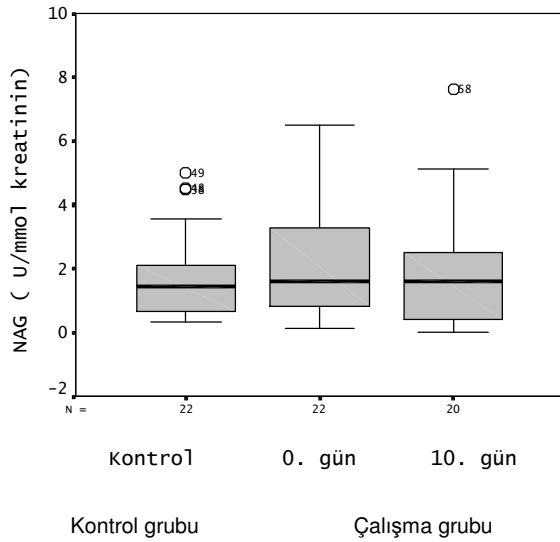
Hastaların ve kontrol grubunun NAG ölçümü için alınan idrar örnekleri çalışma yapıncaya kadar -70C°'de saklandı. İdrar NAG enziminin aktivite ölçümü, idrarlara jel filtrasyonu yapıldıktan sonra paranitrofenol yöntemi ile yapıldı. Bu yöntemin prensibi substrat olarak kullanılan p-nitrofenol N-asetil-D-glukozaminid'in NAG ile hidrolitik parçalanması sonucu oluşan p-nitrofenol'ün renk şiddetinin spektrofotometrik olarak ölçümüne dayanmaktadır (9, 10). İstatistiksel analiz SPSS Windows 10.0 paket programında yapıldı. Kontrol grubu ile hasta grubunun tedavi öncesi idrar Na/Kre, K/Kre, Ca/Kre, UA/Kre, Mg/Kre, P/Kre ile NAG/Kre sonuçları nonparametrik Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Hasta grubunun tedavi öncesi ve

tedavi sonrası Na/Kre, K/Kre, Ca/Kre, ÜA/Kre, Mg/Kre, P/Kre ile NAG/Kre sonuçları ise, wilcoxon Signed Ranks testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Sonuçlar medyan, minimum, maksimum düzeyler olarak verildi. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kontrol grubunun NAG/kre atılımı 1.4 U/mmol kreatinin (0.36-5), İYE'lu çocukların sefiksım tedavisi başlanmadan önce NAG/kre atılımı 1.6 (0.56-6.5) U/mmol kreatinin idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.38$). İYE'lu çocukların tedaviden 10 gün sonra NAG/kre atılımı 1.7 U/mmol kreatinin (0.0-7.62) olup tedavi öncesine oranla farklı bulunmadı ($p=0.13$, Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma ve kontrol gruplarının NAG (U/mmol kreatinin) atılımının sonuçları

İYE'lu çocukların sefiksım tedavisi başlanmadan önce alınan idrar Na/Kre, K/Kre, Ca/Kre, ÜA/Kre, Mg/Kre, P/Kre düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi (Tablo 1). İYE'lu hastaların sefiksım tedavisinin 10. gününde alınan idrar Na/Kre, K/Kre, Ca/Kre, ÜA/Kre, Mg/Kre, P/Kre düzeyleri de tedavinin başlangıç değerlerinden farklı bulunmadı (Tablo 1).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda İYE'lu çocuklarda sefiksım kullanımının proksimal renal tübül hasarın göstergesi olan idrar NAG atılımına ve idrar elektrolit atımlarına etkisinin olmadığı bulundu. Beta-laktam antibiyotiklerin böbreklerden atılımı proksimal renal tübül hücrelerin bazolateral yüzeyindeki organik asit taşıyıcı sistemi aracılığı ile olmaktadır (11). Beta-laktam antibiyotiklerin nefrotoksik etkisi birkaç mekanizma ile olmaktadır. Bunların arasında molekülün yapısal özelliği sonucu proksimal

hücrelerde konsantrasyonlarının artması, hücre içinden luminal bölgeye sekresyonunun azalması, mitokondriyal için gerekli maddelerin taşınmasını inhibe etmesi ve lipid peroksidasyonuna neden olması bulunmaktadır. Klinik olarak beta-laktam nefrotoksitesi günler veya haftalar içinde düzelen, oligürik veya oligürik olmayan proksimal tübül nekrozla karakterizedir. Nefrotoksitesi en fazla olan beta-laktam antibiyotikler sefaloridin, sefaloglisin ve imipenemdir. Sefaleksinin nefrotoksitesinin olmadığı kabul edilmektedir (12).

NAG vücutta bir çok dokuda bulunan lizozomal bir enzimdir. Böbrekte ise NAG proksimal tübül hücrelerinde yüksek aktivite göstermektedir. NAG yüksek moleküler ağırlıklı bir enzimdir, normal koşullarda glomerül filtrata geçemez. Bu nedenle idrardaki NAG'ın kaynağı proksimal tübül hücrelerdir. Proksimal tübül hücreleri etkileyen böbrek hastalığı veya nefrotoksik ilaç kullanımı olduğunda nekrozun göstergesi olarak idrarla atılımı artar. Proksimal tübül hücreleri etkileyen hastalıklar arasında glomerül proteinüri, nefrolitiazis, hiperglisemi, interstisyel nefrit, transplantasyon rejeksiyonu bulunmaktadır (13, 14). Nefrotoksik ilaçlar arasında başlıca antibiyotikler, anti epileptikler ve radyokontrast ilaçlar bulunmaktadır. Sağlıklı erkek gönüllülerde yedi gün süreyle gentamisin + plasebo, gentamisin + piperasilin, gentamisin + tikarsilin/klavulonat ve gentamisin + seftazidim uygulanarak yapılan bir çalışmada gentamisin + tikarsilin/klavulonat kullanılan grupta NAG ve alanin aminopeptidaz (AAP) atılımının gentamisin + plasebo grubuna oranla düşük olduğu saptanmıştır. Piperasilin + gentamisin grubunda enzim atılımı gentamisin + plasebo grubundan farklı bulunmazken seftazidim + gentamisin kullanıldığında ise enzimürde artış olduğu saptanmıştır. Seftazidim gentamisinin nefrotoksik etkisini arttırmaktadır (15). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada seftriakson ve seftriakson + isepamisin kullanımının etkileri karşılaştırılmış ve isepamisin grubunda 14 günlük tedavi sonrasında idrar NAG atılımı ve serum kreatinin düzeylerinde yükselme saptanmıştır. Seftriakson grubunda idrar NAG atılımı kontrol grubuna oranla farklı bulunmamış olup seftriaksonun isepamisin nefrotoksisinden koruyucu etkili olduğu düşünülmüştür (15). Yine deneysel bir çalışmada nefrotoksik göstergeler olarak serum üre azotu, kreatinin düzeyi, idrar NAG atılımı ve renal histopatolojik kriterler değerlendirilmiş, piperasilinin sefaloridin ve gentamisin nefrotoksitesini azaltıcı etkisi olduğu bulunmuştur. Piperasilinin nefrotoksiteden koruyucu etkileri sefaloridinin peritübül bölgeden tübül hücresine geçişini azaltması, gentamisinin hem peritübül hem lüminal bölgeden tübül hücresine geçişini azaltıyor olması ile açıklanmaya çalışılmıştır (17). Sefotaksimle yapılan bir çalışmada solunum yolu enfeksiyonu olan ve renal fonksiyonları normal olan hastalar, prediyaliz dönemde olan hastalar ve diyaliz grubundaki böbrek yetmezlikli hastalarda sefotaksim kullanımının idrar NAG atılımında değişiklik yapmadığı gösteril-

miştir (18). İmmün yetmezlikli hasta grubunda sepsis tedavisi için seftazidim ile sefuroksim + tobramisin tedavisinin nefrotoksitesini karşılaştırıldığında nefrotoksite göstergesi olarak kullanılan idrar NAG atılımının sefuroksim + tobramisin grubunda, AAP'nin ise her iki grupta arttığı gösterilmiştir (19). Aminoglikozid antibiyotikler tek başına veya beta-laktam antibiyotiklerle beraber kullanıldığında Fanconi sendromuna benzer şekilde proksimal tübüler glukoz, fosfat, amino asit ve daha çok bikarbonat kaybına neden olabilmektedir (11). Bu çalışmada sefiksim tedavisinin fosfor, kalsiyum, sodyum, potasyum, ürik asit ve

magnezyum atılımına etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada İYE'lu çocuklar sefiksim tedavisi başlamadan önce kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve idrar elektrolit ve NAG atımları farklı bulunmamıştır. Hastalara sefiksim başlanmış ve on gün süre ile kullanılmıştır. Tedavi sonrasında tedavi başlangıcındaki idrar elektrolit ve NAG atımları farklılık göstermemiştir. Bu sonuçlar, sefiksim tedavisinin enfeksiyonun eradikasyonunda olduğu kadar nefrotoksitesinin olmaması ile de İYE tedavisinde güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). Pediatric Nephrology Lippincott Williams Wilkins 4th edition 1999:835-850.
2. Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003772.
3. Gok F, Duzova A, Baskin E, et al. Comparative study of cefixime alone versus intramuscular ceftizoxime followed by cefixime in the treatment of urinary tract infections in children. J Chemother 2001; Jun;13(3):277-280.
4. Fanos V, Cataldi L. Cefixime in urinary tract infections with special reference to pediatrics: overview. J Chemother 2001; Apr;13(2):112-117.
5. Leroy A, Oser B, Grise P, Humbert G. Cefixime penetration in human renal parenchyma. Antimicrob agents and chemother 1995; 39 (6): 240-242.
6. Sonoda T, Matsuda M, Nakano E, et al. Clinical evaluation of cefixime (CFIX) in the treatment of urinary tract infection. Hinyokika Kyo 1989; Jul;35(7):1267-1275.
7. Wu DH. A review of the safety profile of cefixime. Clin Ther. 1993 Nov-Dec;15(6):1108-1119.
8. Yenson M. klinik Biyokimya Laboratuvar çalışmaları. Beta basım yayım dağıtım AŞ. İstanbul, 1986: 240-241.
9. Werner M, Maruhn D, Atoba M. Use of gel filtration in the assay of urinary enzymes. J Chromatog 1969;40:254-265.
10. Erdener D, Kutay FZ, Erilaçin S. Diyabetik nefropatide mikroalbuminüri ve üriner enzimler. Ege Tıp Derg 1993; 32 (3-4):511-513
11. Chesney RW, Jones DP. Drug Nephrotoxicity. In Pediatric Nephrology. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). 4th edition. Baltimore: Lippincott Williams Wilkins, 1999: 1067-1078.
12. Tune B. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: mechanisms and strategies for prevention. Pediatr Nephrol 1997;11:768-772.
13. Dalton RN, Haycock GB. Laboratory investigation. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. Pediatric Nephrology 4th edition Lippincott Williams and Wilkins, 1999:343-364.
14. Kavukçu S, Soylu A, Türkmen M. The clinical value of urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase levels in childhood age group. Acta Med. Okayama 2002;56:7-11.
15. Nix DE, Thomas JK, Symonds WT, et al. Assessment of the enzymuria resulting from gentamicin alone and combinations of gentamicin with various beta-lactam antibiotics. Ann Pharmacother 1997; Jun;31(6):696-703.
16. Yoshiyama Y, Yazaki T, Beauchamp D, Kanke M. Protective effect of ceftriaxone against the nephrotoxicity of isepamicin administered once daily in rats. Biol Pharm Bull 1998; May;21(5):520-523.
17. Hayashi T, Watanabe Y, Kumano K, et al. Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cephaloridine and gentamicin in animals. Antimicrob Agents Chemother 1988;Jun;32(6):912-918.
18. Iwabuchi F, Shimada A, Nagura Y, Takahashi S, Hatano M. Influence of cefotaxime on renal function during the treatment of infections. Drugs 1988;35 Suppl 2:181-184.
19. Rodger S, Alestig K, Bergmark J, et al. Treatment of septicaemia in immunocompromised patients with ceftazidime or with tobramycin and cefuroxime, with special reference to renal effects. J Antimicrob Chemother. 1987; 20(1):109-116.