

# Komplike Olmamış Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu Bulunan ve Orta İdrarda $10^3$ - $10^5$ /ml Bakteriürisi Olan Semptomatik Gebelerde, Tek Doz ve Yedi Günlük Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Melih Atahan Güven<sup>1</sup>, Pınar Çıragil<sup>2</sup>, Tayfun Şahinkanat<sup>3</sup>, Özgür Özdemir<sup>1</sup>, Bülent Köstü<sup>1</sup>, Önder Ercan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kabramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kabramanmaraş

<sup>2</sup> Kabramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kabramanmaraş

<sup>3</sup> Kabramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kabramanmaraş

## Özet

**Amaç:** Komplike olmamış alt üriner sistem enfeksiyonu olan (Grup 1) ve üriner sistem enfeksiyon şikayetleri olup orta idrarda  $10^{(3)}$ - $10^{(5)}$ /ml bakteriürisi bulunan gebelerde (Grup 2) tek doz intramusküler 2 g-sefoksitin (Mefoxim®, Merck Sharp Dome) ile yedi günlük oral amoksisilin 2 g/ günlük (Largopen®, Bilim) tedavisinin bakteriyolojik etkinliklerinin karşılaştırılması.

**Yöntem:** Grup 1 ve 2'de yer alan 6-34. haftalar arasındaki gebeler (ortalama gebelik haftası:  $20.00 \pm 1.61$ ), tek doz, intramusküler 2g-sefoksitin veya yedi günlük, oral, 2 g-amoksisilin almak için randomize edildi. Yirmibeş hasta sefoksitin, 23 hasta amoksisilin grubunda yer aldı. Çalışmaya alınan gruplar arasında demografik ve hasta karakterleri bakımından klinik farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Patojenlerin tanımlanması idrar kültürü ile yapıldı ve tedavi başlangıcından 10 gün sonra hastalar bakteriyolojik değerlendirme için tekrar idrar kültürü ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup 1 için, tek doz, intramusküler 2g-sefoksitin sonrası bakteriyel eradikasyon oranı 16/20 (%80), yedi günlük, oral, 2 g-amoksisilin sonrası ise 15/18 (%83) idi. Grup 2'de yer alan olguların tümü tedaviye yanıt verdi. Tedaviden sonra uygulanan bakteriyolojik değerlendirme sonucunda, Grup 1 ve 2'de yer alan gebelerin tedavi etkinlikleri arasında fark yoktu ( $p > 0.05$ ). En sık tespit edilen patojen olan *Escherichia coli*'ye olan duyarlılık, sefoksitin tedavisi alan gebelerde %79, amoksisilin tedavisi alan gebelerde ise %94 olarak gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Akut komplike olmamış alt üriner sistem enfeksiyonu veya üriner sistem enfeksiyon şikayetleri olup orta idrarda  $10^{(3)}$ - $10^{(5)}$ /ml bakteriürisi bulunan gebelerde uygulanan tek doz, intramusküler, 2 g-sefoksitin ile yedi günlük, oral, 2 g-amoksisilin tedavilerinin etkinlikleri arasında fark gözlenmedi.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, Üriner sistem enfeksiyonu, Bakteriüri.

## COMPARISON OF TREATMENT MODALITIES OF SINGLE DOSE AND SEVEN DAY COURSES IN THE TREATMENT OF THE PREGNANT WOMEN WITH UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTION OR SYMPTOMATIC PREGNANT WOMEN WITH $10^3$ - $10^5$ /ML MID-STREAM BACTERIURIA

**Objective:** Comparison of bacteriologic efficacy of single dose, intramuscular 2 g-cefoxitin (Mefoxime®, Merck Sharp Dome) and 7 day courses of oral amoxicillin (2 g/ daily) (Largopen®, Bilim) in the treatment of the pregnant with uncomplicated urinary tract infection (Group 1) or symptomatic pregnant women with  $10^{(3)}$ - $10^{(5)}$ /ml mid-stream bacteriuria (Group 2).

**Methods:** The pregnant women in the Group 1 and 2 between 6-34 (mean 20±1.61) gestation weeks were randomly selected for taking single dose, intramuscular 2 g-cefoxitin and 7 day courses of oral amoxicillin (2 g/ daily). Twenty-five patients were in cefoxitin group and 23 were in amoxicillin group. There was no clinic difference according to demographic and patient character between the groups ( $p>0.05$ ). The pathogens were identified by using of urine culture and repeat urine cultures were performed 10 days after initiation of therapy for bacteriologic evaluation of the patients.

**Results:** Bacterial eradication rates were 16/20 (80%) after single dose, intramuscular 2 g- cefoxitin and 15/18 (83%) in 7 day courses of oral amoxicillin (2 g/ daily) in the Group 1. All pregnant women in the Group 2 were responded well to the treatment. There was no difference between single dose, intramuscular, 2g-cefoxitin and 7 day courses of oral amoxicillin (2 g/ daily) according to bacteriologic evaluation in the both groups ( $p>0.05$ ). Although the sensitivity of cefoxitin and amoxicillin were 79% (15/19) and 94% (16/17) for *E. coli*, the most common pathogen, respectively, the difference was not statistically significant ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** There was no difference between efficacy of single dose, intramuscular 2 g- cefoxitin and 7 day courses of oral amoxicillin (2 g/daily) therapy in the treatment of pregnant with uncomplicated lower urinary tract infection or symptomatic pregnant women with  $10^3$ - $10^5$ /ml mid-stream bacteriuria.

**Keywords:** Pregnancy, Urinary tract infection, Bacteriuria.

## Giriş

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) gebelikte sık rastlanılan, semptomatik veya asemptomatik şekilde seyreden bir enfeksiyondur. ÜSE'ü tespit edilen gebelerde enfeksiyon çoğunlukla alt üriner sisteme sınırlı kalır ve sıklıkla etken *Escherichia coli*'dir (*E.coli*). Enterobakter türleri (klebsiella, enterobakter, proteus), stafilokoklar, B grubu streptokoklar sırasıyla diğer sık rastlanılan etkenlerdir.<sup>1</sup> Üriner sistem enfeksiyonu; sık idrara çıkma, mesane bölgesinde ağrı, dizüri ve bunun gibi şikayetler ile orta idrardan alınmış kültürde 100.000/ml bakteri bulunması şeklinde tanımlanır. Enfeksiyonun bulunduğu lokalizasyona göre üst ve alt üriner enfeksiyon adını alır.<sup>1-3</sup> Bununla birlikte, orta idrarda elde edilen örneklerde 100.000/ml'den daha az bakteri miktarıyla bile aktif bir üriner enfeksiyonun var olabileceği gösterilmiştir.<sup>4</sup> Türk toplumunda semptomatik üriner enfeksiyonun izlenme oranı ise %4.7'dir.<sup>5</sup> Alt üriner sistem enfeksiyon şikayeti bulunan gebelerin yaklaşık %20-40'ında piyelonefrit gelişmesi nedeniyle, komplike olmamış alt ÜSE'ü olan gebelerde amaç enfeksiyonu ortadan kaldırarak, tekrarlama riskini azaltmaktır.<sup>6,7</sup>

Genç erişkinlerde akut sistitin (alt üriner sistem enfeksiyonu) tek doz antibiyotik ile tedavisine yönelik klinik araştırmalar son yirmi yıldır devam etmektedir.<sup>8</sup> Bu tedavi şekli hasta uyumunun artması, tedavi maliyetinin düşmesi ve de fiyat ucuzluğu açısından ilgi çekmektedir.<sup>9</sup> Tek doz antibiyotik tedavisi ile antibiyotik direnci azaltılabilmekle beraber,

sadece birkaç ajan yüksek tedavi etkinliğine sahiptir.<sup>10</sup> Genellikle, ÜSE'unda en etkili tek doz antibiyotik genel patojenlere karşı etkili olan ve yüksek üriner sistem konsantrasyonuna erişen ajanlardır.<sup>11</sup> Sefoksitin (Mefoxime®, Merck Sharp Dome); semisentetik, beta laktam yapıda ve geniş spektrumlu parenteral uygulanan ve üriner sistem enfeksiyonlarında *E.coli*, Enterobakter türlerine etkili olan 2. kuşak bir sefalosporindir. Amoksisilin (Largopen®, Bilim); başlıca üriner sistem ile atılan ve üriner enfeksiyonlarda etkili olan penisilin türevi bir antibiyotiktir.

Çalışmamızda amacımız, 2 g tek doz, intramusküler, sefoksitin ile 2 g/günde (7 gün) oral amoksisilin etkinliğini; üriner sistem enfeksiyon şikayetleri olup orta idrarda  $10^3$ - $10^5$ /ml bakteriürisi bulunan gebeler ile komplike olmamış alt üriner enfeksiyonu bulunan gebelerde karşılaştırmak.

## Yöntem

Bu prospektif çalışma 2002 Eylül ve 2004 Mayıs yılları arasında Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Obstetri Kliniğinde akut komplike olmamış alt üriner sistem enfeksiyonu tespit edilen (n: 38) veya üriner sistem enfeksiyon şikayetleri olup orta idrarda  $10^3$ - $10^5$ /ml bakteriürisi bulunan gebelerin (n: 10) çalışmaya dahil edilip randomize edilmesiyle yapıldı. Bu çalışma için, Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakül-

tesisi etik kurulundan ve hastalardan yazılı izin alındı. Çalışmaya alınma kriterleri; ÜSE için, idrar kültüründe  $10^5$  KOB/ml (koloni oluşturan birim) tespit edilmesine ek olarak, son 4 gün içinde alt abdominal bölgede ağrı ve/veya sık idrara çıkma ve/veya ateş şikayetleri, olarak belirlendi (Grup 1). Orta idrarda bakteriyüri ( $10^3$ - $10^5$  KOB/ml) saptanan ve ÜSE enfeksiyonu için belirtilen semptomatik şikayetleri olan gebeler çalışmaya alındı (Grup 2). Üst üriner sistem enfeksiyonu olan (piyelonefrit), penisiline karşı allerjik reaksiyonu bulunan ve son bir hafta içinde ilaç kullanan gebeler çalışmaya alınmadı. Tanı amaçlı idrar kültürü örnekleme, üretra ağzı temizlendikten sonra verilen orta akım idrar alınarak yapıldı. Bir saat içinde mikrobiyoloji laboratuvarına gelen idrar örnekleri kanlı agar ve MacConkey agar besiyerlerine ekilerek  $37^\circ\text{C}$ 'de 18-24 saat inkübe edildi. Üreme saptanan örnekler API (BioMérieux, France) sistemi ile tanımlandı ve antibiyogramları yapıldı. Üriner sistem enfeksiyonunun komplike olup olmadığı, çalışmada yer alan ürolog tarafından değerlendirildi. Hastalarda predispozan faktörler; gebelik öncesi üriner sistem enfeksiyonu ve gebelikte tekrarlayan üriner enfeksiyonlar olarak kabul edildi. Tedavi; 1g x 2 sefoksitin (n: 25) toplam 2 g intramüsküler doz veya 7 gün boyunca, oral, günde/1g x 2 toplam 2g amoksisilin (n: 23) şeklinde verilmesi ile düzenlendi. Tedavinin etkinliği, tedavi başlangıcından 10 gün sonra elde edilen bakteriyolojik cevaplara göre değerlendirildi. Tedavi sonrası tekrarlanan kültürlerde üreme saptanan hastalara, aynı tedavi tekrar edildi ve 10 gün sonra idrar kültürleri tekrarlandı. Üreme gözlenmeyen hastalarda tedavi başarılı olarak yorumlandı. İstatistiksel analiz için Mann-Whitney ve ki-kare testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi. Sonuçlar  $\pm$  ortalama standart hata olarak verildi.

## Bulgular

Grup 1 ve 2 için toplam 48 hasta değerlendirmeye alındı. Sefoksitin ve amoksisilin grubuna ait demografik özellikler Tablo 1'de gösterildi. İzole edilen patojenler Tablo 2'de gösterildi.

**Tablo 1.** Çalışmaya dahil olan olguların demografik bilgileri ve sefoksitin, amoksisilin grubunda yer alan hastalar.

	Sefoksitin	Amoksisilin	P*
Yaş	25,60+1,17	25,78+,99	.906
Gravida	2,08+0,34	1,86+0,25	.626
Parite	0,92+0,21	0,69+0,21	.463
Abortus	0,48+0,18	0,17+8,08	.306
Predispozan faktör	1,48+,37	0,86+0,31	.610
Gebelik haftası	20,68+1,55	19,30+1,68	.551

\*:  $p < 0.05$  anlamlı

Grup 1'de yer alan ve sefoksitin tedavisi alan 20 hastanın 16'sında (% 80) tedaviyi takiben tekrarlanan kültürde üreme olmazken, amoksisilin tedavisi alanlarda bu oran 15/18 (%83) olarak gözlemlendi ( $p > 0.05$ ). Grup 2'de bulunan ve sefoksitin (n: 5) ile amoksisilin (n: 5) tedavisi alan hastaların hiçbirinde tedaviyi takiben tekrarlanan kültürde üreme olmadı.

En sık tespit edilen patojen olan *E.coli* duyarlılığı, sefoksitin tedavisi alan gebelerde %79, amoksisilin tedavisi alan gebelerde ise %94 olarak gözlemlendi ( $p > 0.05$ ).

Hem sefoksitin hem de amoksisilin grubunda ilk tedaviye yanıt vermeyen gebelerin hepsinde predispozan faktör mevcuttu. Sefoksitin grubunda (n: 10) ve amoksisilin grubundaki (n: 6) hastalar predispozan faktör içermekteydi. Predispozan faktör içeren ve sefoksitin grubunda yer alan 4/10 olguda (%40), amoksisilin grubunda yer alan 3/6 olguda ise (%50) ilk tedaviye yanıt alınmadı.

**Tablo 2.** Sefoksitin ve amoksisilin tedavisi alan gruplarda izole edilen patojenler.

İzole edilen patojenler	Sefoksitin alan ve ÜSE bulunan (n: 20)	Sefoksitin alan ve ASB'si bulunan (n: 5)	Amoksisilin alan ve ÜSE bulunan (n: 18)	Amoksisilin alan ve ASB'si bulunan (n: 5)
Escherichia coli	14 (%70)	5 (%100)	12 (%66)	5 (%100)
Klebsiella spp.	5 (%25)	0	3 (%17)	0
Proteus mirabilis	1 (%5)	0	0	0
Grup B streptokok	0	0	3 (%17)	0

ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, ASB: Asemptomatik bakteriyüri

## Tartışma

İdrarın üreterlerde relatif olarak birikmesi, mesanenin tam olarak boşaltılamaması, mesane rezidüel volümünün ve veziko-üreteral reflünün artması, idrarda PH artması gibi mekanik ve hormonal değişiklikler, gebelerde üriner sistem enfeksiyonuna sebep olur.

Tedavi biçimi göz önüne alındığında etkinlik, fiyat, ilacın tolere edilmesi vb. faktörler ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla gebelikte komplikasyonsuz alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisine yönelik tek doz uygulaması birçok kombinasyonla denenmiştir.<sup>6-10</sup> Bununla birlikte tek doz uygulaması, özellikle beta laktam içeren ajanlar yüksek dozda kullanılsa bile günümüzde tartışmaya açıktır.<sup>11</sup> Sadece birkaç ajanın (trimetoprim, florokinolon vb.) tek doz uygulaması ile yüksek başarı oranı elde ettiği izlenmesine rağmen, sülfonamidlerin gebeliğin son iki haftasında kullanılmasıyla neonatal hiperbillirubinemiye yol açması, florokinolonların ise bilinen kemik-kıkırdak sistemindeki teratojenik etkileri nedeni ile tercih edilmemektedir.<sup>9</sup>

Literatürde tek doz (2 g) sefoksitin ile amoksisilin tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması ile ilgili bilgiye rastlamadık. Çalışmamızda, tek doz (2 g) sefoksitin Grup 1 ve 2'de yer alan olguları tedavi etmedeki etkinliğinin amoksisilinden farklı olmadığını tespit ettik ( $p>0.05$ ). Predispozan faktörler her iki grupta farklı dağılım göstermemekle beraber, çalışmaya dahil olan ve tedaviye yanıt vermeyen olguların hepsi predispozan faktör içermektedir [sefoksitin grubunda 4/10 (%40), amoksisilin grubunda 3/6 (%50)]. Mc Fadyen ve ark.'da<sup>12</sup> kısa süreli ve tek doz uygulaması içeren tedavinin komplike olmamış olgularda tercih edilmesi gerektiğini önermişlerdir.

Stamm ve ark.,<sup>4</sup> klasik olarak idrar yolu enfeksiyonunu göstermede suprapubik kateterizasyon ile mesaneden alınan örneğin değerlendirilmesinin en hassas yöntem olduğunu belirtmekle beraber, orta idrardan alınan örneklerin  $10^5$ /ml'den daha az bakteri içerdiği asemptomatik olgularda sensitivite ve spesifitenin idrar yolu enfeksiyonunu tespit etmede yetersiz kaldığını göstermiştir. Bununla birlikte,  $10^2$ /ml'den fazla bakteri içeren orta idrar örnekleri-

nin, semptomatik olgularda idrar yolu enfeksiyonunu tahmin edebilmede yüksek sensitivite (%95) ve spesifite (%85) ile birlikte olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızda orta idrarda  $10^3$ - $10^5$  arasında bakteri bulunan ve üriner sistem enfeksiyonu için semptomatik şikayetleri bulunan 10 olgu mevcuttu. Predispozan faktör içermeyen tüm olguların 10 gün sonra yapılan değerlendirmelerinde tedaviye yanıt verdiklerini ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde herhangi bir üriner sistem komplikasyonu izlenmediği belirlendi.

Kutlay ve ark.'nın,<sup>5</sup> tek doz amoksisilin veya oral birinci kuşak sefalosporin verilmesiyle asemptomatik (n: 43) ve semptomatik (n: 19) bakteriyüri vakaları değerlendirdikleri çalışmada tedavi etkinliğini %83 bulmuşlardı. Elde edilen bu tedavi etkinliği çalışmamızda amoksisilin grubunda elde edilen sonuç (15/18, %83) ile örtüşmekteydi.

Çalışmamızda, komplike olmamış üriner sistem enfeksiyonlarında ve üriner sistem enfeksiyon şikayetleri olup orta idrarda  $10^3$ - $10^5$ /ml bakteriyüri bulunan gebelerde en sık izole edilen patojen olan *E.coli*'ye tek doz sefoksitin uygulaması ile elde edilen başarı 15/19 (%79) iken, amoksisilin grubunda 16/17 (%94) olarak bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

Üriner sistem enfeksiyon şikayetleri olup orta idrarda  $10^3$ - $10^5$ /ml bakteriyüri bulunan tüm gebelerin tek doz ve yedi günlük tedavi yöntemlerine olumlu cevap vermesi ve de patojenlerin hepsinin değerlendirilmesiyle sefoksitin ve amoksisilin grubundan elde edilen bakteriyolojik sonuçların benzer olması (%80 ve %83) kanaatimizce tek doz uygulamasının predispozan risk faktörü içermeyen hasta seçimi ile kullanılabilmesi yönündedir. Ek olarak, üriner enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan patojen olan *E.coli*'ye karşı elde edilen tedavi sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması bu görüşümüzü desteklemektedir.

## Sonuç

Komplikasyonsuz alt üriner sistem şikayetleri olan olgularda, üriner sistem enfeksiyon şikayetleri olup orta idrarda  $10^3$ - $10^5$ /ml bakteriyüri bulunan gebelerde predispozan faktörlerin yokluğunda tek doz (2 g) sefoksitin uygulanabilir.

**Kaynaklar**

1. MacLean AB. Urinary tract infection and pregnancy. In: Cattell WR, editor. *Infections of the Kidney and Urinary Tract*. Oxford: Oxford University Press, 1996.
2. MacLean AB. Urinary tract infection and pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 273-7.
3. Rubin RH, Beam TR, Stamm WE. An approach to evaluating antibacterial agents in the treatment of urinary tract infection. *Clin Inf Dis* 1992; 14: 246-51.
4. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982; 307: 463-8.
5. Kutlay S, Kutlay B, Karaahmetoğlu O, Ak C, Erkaya S. Prevalance, detection and treatment of symptomatic bacteriuria in a Turkish obstetric population. *J Reprod Med* 2003; 8: 627-30.
6. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 39-47.
7. Ronald A, Nicolle LE, Harding G. Single dose treatment failure in women with acute cystitis. *Infection* 1992; 20: 276-9.
8. Hatton J, Hughes M, Raymond CH. Management of bacterial urinary tract infections in adults. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1264-72.
9. Naber KG. Uncomplicated urinary tract infections- is single dose therapy effective? *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4: 39-45.
10. Stamm WE. Contraversies in single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Infection* 1992; 20: 272-5.
11. Norrby SR. Short term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in adult women- an overview. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 458-67.
12. McFadyen IR, Campbell-Brown M, Stephenson M, Seal DV. Single-dose treatment of bacteriuria in pregnancy. *Eur Urol* 1987; 13: 22-5.