



Pakistan'da Pnömonide Amoksisilin'in Randomize Araştırılması*

*Jehan F, Nisar I, Kerai S, Balouch B, Brown N, Rahman N, et al. Randomized trial of amoxicillin for pneumonia in Pakistan. *N Engl J Med* 2020;383(1):24-34.

Edanur Yeşil¹ (iD)

¹ Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

Akut alt solunum yolu enfeksiyonları 2015 yılında Dünya genelinde 1000 canlı doğumdan 7.4'ünde ölüme neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar orantısız bir şekilde yoksul bölgelerdeki çocukları etkiledi. *Haemophilus influenzae* tip B ve *Streptococcus pneumoniae* gibi başlıca patojenlere karşı aşılama sonucunda pnömoninin epidemiyolojik özellikleri hızla değişmektedir, viral patojenler akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının çoğuna neden olmaktadır. Bununla birlikte, antibiyotikler, akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılmaya devam edildikçe antimikrobiyal dirence ve bağırsak mikrobiyotasının ve bağışıklığın değişmesine neden olur.

Düşük gelirli toplumlarda birinci basamak pnömoni tanısı genellikle klinik olarak konular ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Entegre Çocukluk Hastalıklarının Yönetimi kılavuzları ile yönetilir. Pnömoni sınıflandırılması ve tedavisi kılavuzunda akut alt solunum yolu enfeksiyonlarını hafif/orta pnömoni varlığı (takipne veya göğüs duvarının retraksiyonu ile birlikte) veya tehlike işaretleri varlığında şiddetli pnömoni (hasta sakin olduğunda stridor, hipoksi [nabız oksimetresi ile ölçülen oksijen saturasyonu oda havasında < %90], beslenemiyor, sürekli kusma, kasılmalar ve bilinç düzeyinde azalma) olarak sınıflandırılır. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu prevalansının düşük olduğu bölgelerde yaşayan ve hafif pnömoni ve takipnesi olan çocuklar için DSÖ, 3 günlük bir amoksisilin kürü önermektedir.

Bu çalışmada araştırmacılar, hızlı solunumlu pnömonide amoksisiline karşı plaseboyu randomize, çift kör, kontrollü olarak birbirlerine üstünlük açısından karşılaştırmıştır. Bu çalışmaya 2 ila 59 aylık olan ve Pakistan'ın Karaçi kentindeki düşük gelirli topluluklarda yaşayan, birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran çocuklar dahil edilmiştir. Öksürük veya nefes darlığı ile birlikte takipne varlığı pnömoni olarak değerlendirilmiş, DSÖ'nün solunum sayısı kriterlerine göre 2-11 ay arası > 50/dk, 12-59 ay arası > 40/dk takipne olarak kabul edilmiştir. Wheezing olan çocuklara 3 doza kadar inhale bronkodilatör verilmiş, takipnesi sebat edenler çalışmaya dahil edilmiştir. Göğüs duvarında çekilme, tehlike işaretleri olan şiddetli pnömonili olgular, son 48 saat içerisinde antibiyotik alanlar, son iki hafta içerisinde hastane yatışı olanlar, bilinen astımı, tüberkülozu olan antibiyotik almasını gerektirecek hastalığı olanlar ve pedal ödemi olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma için Aga Khan Üniversitesi'nden etik kurul onayı ve ailelerden yazılı onam formu alınmıştır.

Çalışmada amoksisilin grubundaki olgulara yine DSÖ'nün önerdiği dozlar uyarınca 3 günlük amoksisilin 4-10 kg arası 2 x 250 mg, 10-14 kg 2 x 500 mg, 14-20 kg 2 x 750 mg ağızdan verilmiş, diğer gruba ise mililitre olarak aynı ölçüde plasebo verilmiştir. Plasebo ile ilgili detaylı bilgi çalışmada bahsedilmemiştir. Amoksisilin veya plasebo hastane personeli tarafından hastanede ya da evlerine gidilerek uygulanmıştır. Olgulara 5. 8. 12. ve 14. günler ziyaret yapılmış, vital bulgularda bozulma varsa 3. basamak hastaneye yönlendirilmiştir.

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Edanur Yeşil

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
Mersin-Türkiye

E-mail: eda_hacettepe@hotmail.com

Geliş Tarihi: 23.11.2019

Kabul Tarihi: 14.01.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 27.11.2020

Tedavi başarısızlığı; tehlike işaretleri, göğüs duvarında çekilme, hastaneye yatış, yan etki ya da yeni bir enfeksiyon nedeniyle tedavi değişimi, ölüm olarak tanımlanmıştır. Relaps; 4-14 gün içerisinde şikayetlerin tekrar ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır. Yan etkiler; şiddetli olmayan (hafif ishal, döküntü, ağızda ülser) ve şiddetli (hidrasyon gerektiren ishal, anafilaksi, organ yetmezliği, hayatı tehdit eden hasar, ölüm) olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel olarak noninferiority (üstün olmama) sınırı %1.75 olarak belirlenmiştir.

9 Kasım 2014-30 Kasım 2017 tarihleri arasında toplam 4002 çocuk hastaya randomize bir şekilde, çift kör, plasebo (1999 çocuk) veya amoksisilin (2003 çocuk) verilmiştir. Bu hastalardan plasebo grubundan 1927, amoksisilin grubundan ise 1929 çocuk nihai olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen toplam 3856 çocuğun %53'ü erkek olup %46'sı 2-11 ay yaş aralığındadır. Bu çocukların %53.9'u (plasebo grubunda 1023/1927, amoksisilin grubunda 1056/1929) 3. doz konjuge pnömokok aşısı ve 5'li karma aşısını almıştır. Plasebo grubunda %4.9 (n= 95) çocukta amoksisilin grubunda %2.6 (n= 51) çocukta tedavi başarısızlığı gelişmiştir. Bu %2.3'lük fark noninferiority değeri 1.75'in üzerinde olması nedeniyle amoksisilin plaseboya üstün bulunmuştur. Her grupta bir çocuk kaybedilmiştir. Ölüm nedenleri detaylandırılmamıştır.

Tedavi başarısızlığına neden olan önde gelen sebepler ishal ve ateşin birlikteliği, fizik muayenede anemi görülmesi, ateşin 37.5°C ve üzerinde seyretmesi, solunum sayısının 45/dk ve üzerinde seyretmesi ve kötü ev içi hava kalitesi olarak

açıklanmıştır. Başvuruda hışıltı varlığı durumunda plasebo grubunda tedavi başarısızlığı %4.1 daha fazla gelişmiştir ve başvuruda $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ateşin olması durumunda tedavi başarısızlığı yine plasebo grubunda %7 daha fazla olmuştur, bu fark istatistiksel anlamlı sayılmıştır. Bir (1) çocukta tedavi başarısızlığını önlemek için tedavi edilmesi gereken çocuk sayısı 44 (CI %95, 31-80) olarak bulunmuştur.

Relaps durumuna bakıldığında plasebo (n= 40, %2.2) grubu ile amoksisilin (n= 43, %2.2) grubu arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Üçüncü gün yan etkiler açısından da plasebo (n= 63, %3.3) ve amoksisilin (n= 43, %2.2) gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Bu çalışmada %20 kadar olguda orta ve ağır malnutrisyon tespit edilmiştir. Olguların sadece %53.9'una 3 doz beşli karma ve pnömokok aşıları uygulanmıştır. Tedavi başarısızlığının malnutrisyon, aşılama durumu ile açıklanamaması da olguların çoğunun viral enfeksiyon geçirdiğini düşündürmektedir. Çalışmada ayrıca takip sürelerinin kısa olması, akciğer görüntüleme bulguları verilerinin olmayışı, çocukların standart doz amoksisilin almayışı (50-90 mg/kg/gün doz aralığında) gibi kısıtlılıklar da mevcuttur.

Bu çalışmada bir (1) çocuk olguda tedavi başarısızlığını önlemek için tedavi edilmesi gereken çocuk sayısı 44 olarak bulunmuştur. Bu çalışma; 5 yaş altı ve HIV insidansının düşük olduğu Pakistan Karaçi kenti gibi düşük gelirli topluluklarda, takipne olan, fakat ağır olmayan pnömonide 0. ve 3. günler arasında tedavi başarısızlığının önlenmesinde amoksisilin plasebodan üstün olduğunu göstermiştir.