

AMOKSİSİLİN/KLAVULANİK ASİT KOMBİNASYONUNUN KBB İNFEKSİYONLARINDA 2x1 ve 3x1 POZOLOJİ İLE KULLANIMINDA ALINAN SONUÇLAR

Bülent TOPUZ¹, Sedat KATIRCIOĞLU², Tayfun SUNAY²,
Süheyl EĞİLMEZ²

ÖZET

Akut veya kronik KBB infeksiyonu olan 83 hastaya amoksisilin/klavulanik asit kombinasyonu 2x1 pozoloji ile, 69 hastaya ise 3x1 pozoloji ile uygulanmıştır. Akut olgularda iki pozoloji aynı derecede etkili olmuştur. Kronik olgularda ise 3x1 pozoloji daha etkili olmuş ve bu farkın nedenleri tartışılmıştır.

SUMMARY

Efficacy of 2x1 and 3x1 posologies of amoxicillin/clavulanic acid in ENT infections.

Amoxicillin/clavulanic acid was given with 2x1 posology to 83 patients, and with 3x1 posology to 69 patients who had acute or chronic ENT infections. Two posologies were found to be equally effective in acute cases. On the other hand, 3x1 posology was found superior in chronic cases and the reasons for this difference were discussed.

GİRİŞ

Antiinfektif preparasyonların kullanımında etkinlik, yan etki, maliyet ve pozoloji gibi unsurlar önemlidir. Son yıllarda kullanım kolaylığını ön planda tutan ve 12 saatte bir, 24 saatte bir kullanılabilen preparasyonların arttığı gözlenmektedir. KBB infeksiyonlarında etkinliği bakımından genel kabul gören amoksisilin/klavulanik asit (A/K) kombinasyonunun 8 saatte bir kullanılıyor olması bir dezavantaj gibi görünmektedir. Bu çalışmada bu kombinasyonun 12 saatte bir kullanımının klinik etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik olarak akut veya kronik tonsillofarenjit, sinüzit, otitis media tanısı konmuş olan, yaşları 3-72 arasında değişen (yaş ortalaması 29) 152 hastanın 83'ü 7 gün süreyle 12 saatte bir (2x1 pozoloji), 69'u 5 gün süreyle 8 saatte bir (3x1 pozoloji) kiloya uygun dozda A/K kombinasyonu verilerek tedavi edilmişlerdir. Sekretuar otit olgularında ise tedavi 1 ay sürdürülmüştür. Hastaların tanılarına göre dağılımı sonuçlarla birlikte tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalara çalışma ilacı dışında analjezik, vitamin, antihistaminik, burun damlası gibi yardımcı bir tedavi verilmemiştir. Operasyon gerektiren predispozan faktörler nedeniyle deviasyon, konka hipertrofisi, ileri derecede hipertrofik tonsilleri olan hastalar; beslenme

7. Türk Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresinde sunulmuştur (31 Mayıs-5 Haziran 1992, Kuşadası).

1- 200 Yataklı Askeri Hastane, KBB Hastalıkları Kliniği, Balıkesir.

2- İstanbul Tıp Fakültesi, KBB Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

bozukluğu, genel durum bozukluğu ve komplikasyon gelişmesi muhtemel olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. İshal nedeniyle tedaviye son verilen 4 olgu da 152 olguya dahil edilmemiştir.

Tedaviden sonraki hafta içinde kontrole gelen hastalarda subjektif şikayetler ve muayene bulguları ayrı olarak ele alındığında her ikisinde düzelme görülen olgular başarı, yalnız birinde düzelme görülenler kısmi başarı, her ikisinde düzelme olmayanlar başarısızlık olarak değerlendirilmiştir. Kısmi başarılı olunan olgulara aynı tedavi tekrar edilmiştir.

BULGULAR

Hastalarda tedaviden önce konan klinik tanıları ve bir tedavi küründen sonra alınan sonuçların değerlendirilmesi tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. 2x1 ve 3x1 pozoloji ile uygulanan A/K tedavisi sonuçları*.

Klinik tanı	2x1 pozoloji				3x1 pozoloji			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Akut olgular								
Tonsillofarenjit	9	4	1	93	9	4	2	87
Sinüzit	13	1	1	93	9	5	1	93
Otitis media	6	7	2	87	7	4	1	92
Toplam	28	12	4	88	25	13	4	90
Kronik olgular								
Tonsillofarenjit	8	2	14	42	1	7	2	80
Sinüzit	2	1	2	60	1	4	5	50
Sekretuar otit	2	2	6	40	3	2	2	71
Toplam	12	5	22	44	5	13	9	67

* 2x1 pozoloji 12 saatte bir, 3x1 pozoloji 8 saatte bir kiloya uygun dozda A/K uygulaması. I= Başarılı sonuç; II= Kısmen başarılı sonuç; III= Başarısız sonuç; IV= Başarılı + kısmen başarılı sonuçların gruptaki olgulara yüzde oranı.

Tablodan anlaşıldığı gibi akut olgularda elde edilen klinik sonuçlar bakımından 2x1 ve 3x1 pozoloji arasında bir fark görülmemiştir. Kronik tonsillofarenjitli veya sekretuar otitli olgularda 3x1 pozoloji daha etkili bulunmuştur.

Bu çalışma sırasında ikisi 2x1, ikisi 3x1 pozoloji gruplarında 4 olguda ishal nedeniyle A/K uygulamasına son verilmiş ve bunlar yukarıdaki tabloya dahil edilmemiştir. Bir tedavi kürü sonunda kısmi başarılı kalınan olgulara bir tedavi kürü daha uygulandıktan hepsinde başarılı sonuç alınmıştır.

TARTIŞMA

A/K kombinasyonunda klavulanik asit, bakterilerin oluşturduğu beta-laktamazı etkisiz kılarak amoksisilinin bu bakteriler üzerine de etkin olmasını sağlar. Dokulara ve salgılara geçen amoksisilin beta-laktamaz oluşturan bakteriler tarafından hızla hidrolize edilirken klavulanik asitle birlikte olduğunda uzun süre etkili kalmaktadır (1). Klavulanik asitin bakterilerin beta-laktamaz oluşturmalarını amoksisilinden daha az indüklediği, hatta indükleme etkisinin referans kabul edilen piperasilinden de az olduğu gösterilmiştir (2, 6).

Bir ilacın pozolojisini düzenlerken göz önünde bulundurulması gereken hususlar yarılanma ömrü, minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve post-antibiyotik etki

süresidir. Amoksisiline klavulanik asidin ilavesi bu hususlardan ilacın yarı ömrünü değiştirmemektedir. Buna karşılık KBB infeksiyonlarında sık etken olan bakterilerin birçoğuna A/K kombinasyonunun MİK'u, amoksisilininkinden çok daha düşüktür (Tablo 2).

Tablo 2. KBB infeksiyonlarında sık rastlanan bakterilere amoksisilin (A) ve amoksisilin/klavulanik asit (A/K) kombinasyonunun MİK₉₀ değerleri (4).

Bakteri	A MİK ₉₀ µg/ml	A/K MİK ₉₀ µg/ml
<i>S.aureus</i>	256	2
<i>S.pyogenes</i>	0.02	0.02
<i>S.pneumoniae</i>	0.03	0.03
<i>B.catarrhalis</i>	16	0.5
<i>H.influenzae</i>	32	1
<i>Klebsiella</i>	> 512	16
<i>Proteus</i>	> 512	8

Post-antibiyotik etki antibiyotik konsantrasyonu MİK değerinin altına düştüğünde de bakterinin tekrar üremeye başlamasını antibiyotiğin, bir süre daha geciktirmesidir. A/K kombinasyonunda bu sürenin uzadığı gösterilmiştir (3). Ayrıca kombinasyonun amoksisiline göre daha hızlı bir bakterisit etkiye sahip olduğu ve birim zamanda daha fazla bakterinin öldüğü saptanmıştır. Bu şekilde dokuda bakteri konsantrasyonu kombinasyonun etkisi ile ileri derecede düşmekte, ve amoksisilin MİK'in altına düştükten sonra da bakteri sayısının infeksiyon belirtisi verecek sayıya çıkması için daha uzun süre gerekmektedir (5). *E.coli*'nin 12 saat süre ile inhibisyonu için gerekli amoksisilin konsantrasyonu 8-16 µg/ml iken, hızlı bakteriyolitik etki nedeniyle A/K kombinasyonunda bu konsantrasyon 4-8 µg/ml'e düşmektedir (5).

Çalışmamızda A/K kombinasyonunun 2x1 ve 3x1 pozolojisi akut infeksiyonların tedavisinde bir fark göstermemiş, 2x1 pozoloji ile % 88, 3x1 pozoloji ile % 90 etkinlik sağlanmıştır (Tablo 1). Kronik olgularda ise durum daha farklı olmuştur. Kronik tonsillofarenjit olgularında 3x1 pozoloji ile % 80 etkinlik sağlanırken 2x1 pozoloji ile ancak % 42 etkinlik sağlanabilmiştir. Ancak bu olguların 1 yıla kadar uzun süre izlenmesi, nükslerin önlenemediğini ve sonuçta her iki pozoloji uygulanan hastalarda da tonsillektomi gerektiğini göstermiştir. Kronik sinüzit olgularında iki pozolojide de başarının düşük olması *E.coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* ve anaeroplara gibi bakterilerin etkenler arasında yer alabilmesi ile açıklanabilir. Sekretuar otit olgularında bir ayı geçen tedaviler söz konusudur ve düzensiz kullanımdan doğabilecek konsantrasyon düşüklüklerinin 3x1 pozoloji ile daha iyi kompanse edildiği düşünülebilir.

Sonuç olarak A/K kombinasyonunun düşük MİK değerleri, post-antibiyotik etkisinin daha uzun olması, hızlı bakteriyolitik etkisinden dolayı akut KBB infeksiyonlarında sık görülen etkenlere karşı 12 saat arayla verilerek uygulanmasının yeterli olacağı kanısına varılmıştır. Kronik olgularda ise etkenlerin ve infeksiyon zemininin değiştiği göz önünde bulundurularak ilaç değişimi veya operasyon yoluna gidilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Cooper C E, Slocombe B, White A R: Activity of amoxicillin/clavulanic acid against beta-lactamase positive *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis* in an in vitro kinetic model, *J Drug Dev 2 (Suppl 1)*: 25 (1989).
- 2- Farmer TH, Reading C: The effects of clavulanic acid and sulbactam on induction of class I beta-lactamases, *J Drug Dev 2 (Suppl 1)*: 47 (1989).
- 3- Garcia-Rodriquez J A, Carcia-Sanchez J E, Munoz Bellido J L, Trujillano I: Kinetics of antimicrobial activity of amoxicillin/clavulanic acid against *Bacteroides fragilis* group, *J Drug Dev 2 (Suppl 1)*: 33 (1989).
- 4- Griffin K E, Cooper C E, Slocombe B: Comparative activities in vitro of amoxicillin/clavulanic acid and cephalosporins, *J Drug Dev 2 (Suppl 1)*: 19 (1989).
- 5- Masters P J, Cooper C E, Griffin K E, Slocombe B, Sutherland R: Comparative activities in vitro of amoxicillin/clavulanic acid and ampicillin/sulbactam, *J Drug Dev 2 (Suppl 1)*: 51 (1989).
- 6- Moosden F, Keeble J, Williams J D: Induction/inhibition of chromosomal beta-lactamases by beta-lactamase inhibitors, *Rev Infect Dis 8 (Suppl 5)*: s 562 (1986).
- 7- Topuz B, Çölhan İ: KBB'da normal ve patojen flora, *KBB İhtisas Derg 1*: 33 (1991).