

AKUT TONSİLLİT TEDAVİSİNDE SULTAMİSİLİNİN ETKİSİ

Aras ŞENVAR, Çetin VURAL, Tacettin KOÇ, Murat İ. ARPAÇ

ÖZET

Akut tonsillit tanısı konulan ve sultamisilin ile tedavi edilen 30 hastanın takibi yapılmıştır. Kültürlerinde % 87 oranında grup A beta-hemolitik streptokok üreyen bu hastalarda klinik iyileşme % 100, bakteriyolojik eradikasyon ise % 96 olarak saptanmıştır. Tonsillit olgularının penisilin V ile tedavisinde başarısızlığa giderek daha sık rastlanmaktadır. Bu başarısızlığın beta-laktamaz oluşturan flora bakterilerinin oranındaki artışla kısmen ilişkili olması olasılığı üzerinde durulmuştur.

SUMMARY

Efficacy of sultamicillin in the therapy of acute tonsillitis.

Thirty patients suffering from acute tonsillitis were treated with sultamicillin. Group A beta-hemolytic streptococcus was isolated from 87 % of patients and bacteriological eradication was obtained in 96 % of patients. Total clinical cure rate was 100 %. Treatment failures with penicillin V in tonsillitis have been observed with increasing frequency. The possibility that this failure may be partially associated with an increase in the incidence of beta-lactamase producing strains in the concomitant flora, was ephasized.

GİRİŞ

Akut tonsillofarenjit Kulak Burun Boğaz polikliniklerinde günümüzde halen en sık rastlanılan hastalıklardan biri olma özelliğini korumaktadır. Bakteriyel tonsillofarenjit etyolojisinde en sık rastlanılan etken A grubu beta-hemolitik streptokoktur (Group A beta-hemolytic *Streptococcus*; GABHS) (3, 4, 5).

Bu hastalığın süpüratif komplikasyonlarının yanısıra non-süpüratif komplikasyonları (akut romatizmal ateş ve akut glomerulonefrit) halk sağlığı açısından önemli bir problem oluşturmaktadır. Bu nedenle GABHS tonsillofarenjitinin tedavisi oldukça büyük önem taşımaktadır. Son zamanlarda pek çok yayında tedaviye direnç sorun olarak gösterilmektedir (7, 11, 12). Akut tonsillitte penisilin V'nin tedavideki yetersizliği artan sıklıkla gözlenmektedir. Penisilin tedavisine rağmen, artan sıklıkla tonsilden izole edilen persistan GABHS'lar florada beta-laktamaz üreten suşların oranındaki artışla paralellik gösterir (22).

Bu çalışmada, ampisilin ve beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktamın ester bağıyla birleştirilmesi ile elde edilen sultamisilinin GABHS tonsillofarenjitindeki etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, klinik olarak akut GABHS tonsillofarenjitini düşündüren 52 hasta üzerinde başlamış ve bunlardan tedavinin 5. ve 10. günü düzenli olarak kontrole gelen ve 10. gün kültür alınan 30 hastanın sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların 11'i erkek, 19'u kadın olup yaş ortalaması 27 olarak bulunmuştur (5-14 yaş grubunda 5 erkek, 5 kız; 15-24 yaş grubunda 4 erkek, 7 kız; 25-34 yaş grubunda 1 erkek, 5 kadın; 35-44 yaş grubunda 1 erkek, 1 kadın; 45-54 yaş grubunda 1 kadın).

Çalışma için hasta seçiminde, hastaların bu enfeksiyon nedeniyle hiç antibiyotik almamış olmalarına, penisilin allerjisi öyküsü ve gastrointestinal rahatsızlığı olmamasına dikkat edilmiştir. Hastalardan, birincisi ilk başvurularında ve ikincisi tedavinin 10. gününde olmak üzere steril eküvyonla farenks arka duvarı ve tonsil üzerinden sürüntü yapılarak kültür alınmış, transport besiyeriyle 24 saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmıştır.

Hastalara günde iki kez sultamisilin 375 mg tablet (Alfasid tablet, Bio-Sen) veya maksimum 1.5 g'ı aşmayacak şekilde 50 mg/kg sultamisilin süspansiyon (Alfasid oral süspansiyon, Bio-Sen) 10 gün süreyle uygulanmıştır. Ayrıca hastaların hepsine ağrı kesici olarak semptomların şiddetine göre değişen dozda analjezik verilmiştir. Hastalar tedavisinin 5. ve 10. günü kontrollere çağrılmış ve klinik iyileşme açısından değerlendirilmiştir.

Klinik değerlendirmede hastaların ateş, başağrısı, yutkunma güçlüğü, tonsiller üzerinde hiperemi ve membran varlığı dikkate alınmıştır. Kontrollerde bu semptom ve bulgulardaki düzelmeye araştırılmıştır.

Klinik değerlendirmede kullanılan kriterler:

1- Tam klinik iyileşme: Yapılan kontrollerde yukarıda sözü edilen semptom ve bulgularda tam iyileşme,

2- Kısmi klinik iyileşme: Yapılan kontrollerde yukarıda sözü edilen semptom ve bulgulardan bir veya birkaçında tam iyileşme olmaması,

3- Değerlendirilemeyen: Antibiyotik tedavisinin durdurulması.

Bakteriyolojik değerlendirmede kullanılan kriterler:

1- Bakteriyolojik eradikasyonun olması: Başlangıçtaki patojenin 10. gün yapılan kültürde ürememesi,

2- Bakteriyolojik eradikasyon olmaması: Başlangıçtaki patojenin 10. gün yapılan kültürde üremesi,

3- Değerlendirilemeyen: Antibiyotik tedavisinin durdurulması.

Ayrıca hastalar ilaca bağlı olması muhtemel yan etkiler (örneğin deri döküntüsü ve gastroenterit gibi) yönünden de değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bir hasta dışında bütün hastaların tedaviye devam ettiği çalışmamızda 5. gün yapılan kontrollerde 4 (% 14) hastada tam klinik iyileşme, 25 (% 86) hastada kısmi klinik iyileşme saptanmıştır. Bir hasta ilacı kesmek gerektiğinden değerlendirilememiştir. 10. gün yapılan kontrollerde ise 29 (% 100) hastada tam klinik iyileşme saptanırken bir hasta değerlendirilemeyen gruba dahil edilmiştir (Tablo 1).

Hastaların ilk başvuruları sırasında alınan kültürlerinde 26 (% 87) hastada GABHS, 1 (% 3) hastada B grubu beta-hemolitik streptokok, 3 (% 10) hastada ise flora bakterileri üremiştir (Tablo 2). 10. gün tedavi bitiminde, ilk kültürlerinde GABHS üreyen 26 hastanın tedavi sonrası alınan kültürlerinde 25'inden normal flora bakterileri, birinden yine GABHS üremiş, bu şekilde GABHS için bakteriyolojik

eradikasyon % 96 olarak saptanmıştır. İlk kültürlerinde B grubu beta-hemolitik streptokok üreyen 1 hastanın ve ilk kültürlerinde normal flora üreyen 3 hastanın ikisinden 10 günlük bir tedavi sonrasında alınan boğaz kültürlerinden normal flora bakterileri üremiştir. İlk kültüründe flora bakterileri üreyip tedavinin 2. günü şiddetli diyare nedeni ile ilacı kesmek zorunda kalan hastanın 10. gün alınan kültüründe GABHS üremiştir. Bu hasta bakteriyolojik olarak değerlendirilemeyen gruba dahil edilmiştir (Tablo 2).

Hastaların 9 (% 30)'unda tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek derecede diyare veya bulantı/kusma görülmüştür. Ancak bir hasta şiddetli diyare nedeniyle tedavinin 2. gününde tedaviyi kesmek zorunda kalmıştır. Hastalarda gastrointestinal sistem yan etkileri dışında deri döküntüsü, allerjik reaksiyon gibi başka bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Tablo 1. Klinik sonuçlar.

Sonuç	5. gün	10. gün
Tam iyileşme	4 (% 14)	29 (% 100)
Kısmi iyileşme	25 (% 86)	-
Değerlendirilemeyen*	1	1

* Antibiyotik tedavisi durdurulmuştur.

Tablo 2. Bakteriyolojik sonuçlar.

Üreme	Başvuruda	10. gün
GABHS	26 (% 87)	2* (% 7)
B grubu streptokok	1 (% 3)	-
Normal flora	3 (% 10)	28 (% 93)

* Biri başlangıçta da GABHS üreyen, diğeri başlangıçta normal flora üreyip 2.gün diyare nedeniyle tedavisi kesilen hastadır. Başlangıçta GABHS üreyen 26 hastanın 25'inde (% 96) eradikasyon sağlanmıştır.

TARTIŞMA

Akut streptokokal tonsillofarenjit tedavisinde en yaygın olarak kullanılan antibiyotikler parenteral ya da oral penisilin preparatlarıdır (4, 14). Yapılan bir çalışmada benzatin penisilinin, penisilin V'ye göre, relapsların önlenmesi ve bakteriyel eradikasyon açısından daha başarılı olduğu belirtilmiştir (17). Ayrıca Gerber ve ark (14) çalışmalarında 5 ve 10 günlük oral penisilin rejimlerini karşılaştırmış, bakteriyel persistansın azaltılması için 10 günlük tedavinin gerekli olduğunu öne sürmüştür.

Streptokokal tonsillofarenjit tedavisinde primer amaç hastayı akut romatizmal ateş ve akut glomerulonefrit gibi non-süpüratif komplikasyonlardan korumak olmalıdır (10).

Catanzaro ve ark (10) 1958'de 5198 GABHS infeksiyonunu takiben 76 hastada akut romatizmal ateş geliştiğini bildirmişler ve bu komplikasyonu önlemedeki başarısızlığın asıl nedeni olarak tedavi ile streptokokların elimine edilememesini göstermişlerdir.

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışmada GABHS infeksiyonunda penisilin tedavisinin başarısızlık oranlarının arttığı bildirilmektedir (9, 16, 26). Mikroorganizmaların eradikasyonunun sağlanamaması rekürren infeksiyon ve kronik taşıyıcı durumunda rezidüel infeksiyon olasılığını gündeme getirmektedir (8).

Penisilinlere karşı oldukça duyarlı bir organizma olan GABHS'ların tedaviye rağmen eradike olmamasının nedeni olarak; ortamı onlarla paylaşan ve her zaman patojen davranış göstermeyen *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* ve kimi saprofit anaeroplara oluşturduğu mikroflora gösterilmektedir (5, 8, 9, 16, 24, 25). Bu mikroflora tarafından üretilen beta-laktamaz, ortamdaki penisilini inaktive etmekte ve tek başına bu antibiyotiğe karşı oldukça duyarlı olan beta-hemolitik streptokokların eradikasyonunu güçleştirmektedir (7, 9).

Penisilin tedavisi sonrası yetersiz mikrobiyolojik eradikasyon nedeniyle yeni arayışlara başlanmıştır. Linkomisin, klindamisin, nafsilin, sefadroksil, sefuroksim aksetil, rifampisin, GABHS tonsilliti tedavisinde etkinliği araştırılan ajanlardan bazılarıdır (4, 6, 9, 15, 16, 23). Tedavideki başarısızlığın ortamda bulunan beta-laktamaz enzimine bağlanması nedeniyle, beta-laktamaza dirençli ajanların gereği gündeme gelmiştir.

Sultamisilin, ampisilin ve beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktamın ester bağıyla birbirine bağlanması ile oluşan bir ön-ilaç (pro-drug)'tır. Sultamisilin barsak duvarından emilirken aradaki ester bağı kopar ve tek başına verilen ampisilin ve sulbaktama göre daha yüksek serum ampisilin ve sulbaktam düzeyleri oluşturur (2, 13, 19). Sultamisilin oral tek doz kullanımından sonra ilacın balgam, sinüs sıvısı, safra, pürülan asit sıvısı, yara eksudası ve orta kulak efüzyonuna olduğu kadar tonsillere, mesaneye, apendikse ve genital organlar gibi dokulara da geçişi görülmüştür.

Sulbaktam tek başına zayıf antimikrobiyal etki gösterirken bazı bakterilerin salgıladığı beta-laktamaz enzimini inhibe etmek gibi önemli bir fonksiyona sahiptir (3, 21). Böylece beta-laktamazlara dirençli olmayan ampisilin, sulbaktam varlığı ile bu enzimlere karşı dirençli hale getirilmiş ve spektrumu genişletilmiş olmaktadır (1, 11, 20).

Yapılan bir çalışmada, streptokokal farenjit nedeniyle penisilin V ile tedavi edilmiş 22 hastanın 19'unda (% 86) eradikasyon sağlanırken, sultamisilin ile tedavi edilen 20 olguda % 100 eradikasyon sağlanmıştır (3).

Çocuklarda streptokokal farenjit nedeniyle sultamisilin ve penisilin V'nin etkinliğini kıyaslayan bir çalışmada yan etki olarak sultamisilin alan 20 hastadan birinde tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen deri döküntüleri meydana gelmiş (3), sulbaktam-benzil penisilin ve sulbaktam-ampisilin etkinliğini araştıran başka bir çalışmada ise her iki grupta görülen yan etkilerin çok önemsiz olduğu ve tedaviyi kesmeyi gerektirmediği gösterilmiştir (12, 18).

Çalışmamızda da literatüre uygun olarak sultamisilin ile GABHS tonsillitinde tama yakın bakteriyolojik eradikasyon sağlanmıştır. GABHS'a karşı penisilin halen en etkili ajan olmakla birlikte ortamdaki artmış beta-laktamaz varlığını daima düşünmemiz gerektiği açıktır. Bu nedenle kanımızca streptokokal tonsillit tedavisinin planlanmasında ortamda beta-laktamaz olup olmadığını araştırmak ve tedavi şeklini buna göre seçmek daha akılcı olacaktır. Eğer bu konuda bilgi elde etme imkanı yok ise, GABHS tedavisinin beta-laktamaz inhibisyonunu da içerecek şekilde yapılması uygun olur.

KAYNAKLAR

- 1- Acar J F, Gutmann L, Kitsiz M D: β -lactamases in clinical isolates: Spectrum implications of sulbactam/ampicillin, *Drugs 35 (Suppl 7)*: 12 (1988).
- 2- Antonio M, Cruda V C: An open noncomparative study of the safety and efficacy of sultamicillin for the treatment of patients with infections of the upper respiratory tract, lower respiratory tract, and skin and soft tissue, *Curr Ther Res 48*: 874 (1990).
- 3- Aronoff S C, Klinger J D, O'Brien C A, Jaffe A S, Blumer J L: A double-blinded comparative study of sultamicillin and potassium penicillin V in the treatment of childhood streptococcal pharyngitis, *J Antimicrob Chemother 14*: 261 (1984).
- 4- Bass J W: Antibiotic management of group A streptococcal pharyngotonsillitis, *Pediatr Infect Dis J 10*: 43 (1991).
- 5- Bluestone C D, Stool S E, Scheetz M D: *Paediatric Otolaryngology 46*: 837, W B Saunders Co, Philadelphia (1990).
- 6- Breese B B, Disney F A, Talpey W B et al: Beta hemolytic streptococcal infection. Comparison of penicillin and lincomycin in the treatment of recurrent infections or the carrier state, *Am J Dis Child 117*: 147 (1969).
- 7- Brook I: The concept of indirect pathogenicity by β -lactamase production, especially in ear, nose and throat infection, *J Antimicrob Chemother 24 (Suppl B)*: 63 (1989).
- 8- Brook I, Gober A E: *Bacteroides melaninogenicus*, *Arch Otolaryngol 109*: 818 (1983).
- 9- Brook I, Yocum P, Shah K: Surface vs core-tonsillar aerobic and anaerobic flora in recurrent tonsillitis, *JAMA 244*: 1696 (1980).
- 10- Catanzaro C F, Rammelcamp C H, Chamovitz C R: Prevention of rheumatic fever by treatment of streptococcal infections, *N Engl J Med 259*: 51 (1958).
- 11- Dajani A S: Sulbactam/ampicillin in paediatric infections, *Drugs 35 (Suppl 7)*: 35 (1988).
- 12- Federspil P, Schedler M, Kurt P, Tiesler E: Clinical and pharmacokinetic studies of sulbactam/penicillin combinations in the treatment of ear, nose and throat infections, *Drugs 35 (Suppl 7)*: 80 (1988).
- 13- Friedel H A, Campoli-Richards D M, Gao K L: Sultamicillin-A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use, *Drugs 37*: 491 (1989).
- 14- Gerber M A, Randolph M F, Chanatry J, Wright L L, Anderson L R, Kaplan E L: Once daily therapy for streptococcal pharyngitis with cefadroxil, *J Pediatr 109*: 531 (1986).
- 15- Gerber M A, Randolph M F, Chanatry J, Wright L L, DeMeo K, Kaplan E L: Five vs ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis, *Am J Dis Child 141*: 224 (1987).
- 16- Gooch W M, Swenson E, Higbee M D: Cefuroxime axetil and penicillin V compared in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis, *Clin Ther 9*: 670 (1987).
- 17- Green I L, Ray S P, Charney E: Recurrence rate of streptococcal pharyngitis related to oral penicillin, *J Paediatr 75*: 292 (1969).
- 18- Güneren M F: Clinical experience with intramuscular sulbactam/ampicillin in the outpatient treatment of various infections. A multicentre trial, *Drugs 35 (Suppl 7)*: 57 (1988).
- 19- Hampel B, Lode H, Bruckner G, Kooppe P: Comparative pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin and clavulanic acid/amoxicillin in human volunteers, *Drugs 35 (Suppl 7)*: 29 (1988).

- 20- Jones R N: In vitro evaluations of aminopenicillin/ β -lactamase inhibitor combinations, *Drugs* 35 (Suppl 7): 17 (1988).
- 21- Kerins D M: Ampicillin/sulbactam-A combination of an old and a new agent in the treatment of infection, *Am J Med Sci* 301: 406 (1991).
- 22- Kletmann W, Focht J, Nösner K, et al: Amoxicillin/clavulanate (Augmentin) versus phenoxymethyl-penicillin (penicillin V) in the treatment of chronic tonsillitis, *International Congress on the Management of Infection*, Amsterdam, 5-9 April (1992).
- 23- Markowitz M, Kramer I, Goldstein E, et al: Persistence of group A streptococci as related to penicillinase producing staphylococci: Comparison of penicillin V potassium and sodium nafcillin, *J Pediatr* 71: 132 (1967).
- 24- Quice P G, Pierce H C, Wannamaker L W: Influence of penicillinase producing staphylococci on the eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by penicillin treatment, *Paediatr* 37: 467 (1966).
- 25- Simon H J, Sakai W: Staphylococcal antagonism to penicillin-G therapy of hemolytic streptococcal pharyngeal infection. Effect of oxacillin, *Paediatr* 31: 463 (1963).
- 26- Tanz R R, Shulman S T, Barthel M J: Penicillin plus rifampin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci, *Paediatr* 106: 876 (1985).