

AMOKSİSİLİN-KLAVULANİK ASİT

Güler YAYLI

Amoksisilin-klavulanik asit ticari olarak ilk yapılan beta-laktam antibiyotik/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Amerika'da 1984, İngiltere'de 1981 yılından beri yalnız oral olarak kullanılmaktadır (3,4).

Bu kombinasyonun temeli olan amoksisilin, ampisilinin p-hidroksi derivasyonudur. Bu değişiklik oral alınan amoksisilin'e eşit dozda ampisiline göre daha iyi emilmesini sağlayarak kan konsantrasyonunun ampisiline göre 2-3 kez artmasına neden olur (5). Bu amino-penisilinlerin kendi aralarındaki farklılıkları gastrointestinal kanaldan absorpsiyon oranları dışında serum maksimum düzeyleri, vücuttaki yarı ömürlerinin farklılığından kaynaklanan dozları ve uygulama aralıklarındaki farklılıklardır. Örneğin ampisilin 6 saat ara ile günde 4 kez uygulanırken amoksisilin, ampisilinin yarı dozunda sekiz saat ara ile günde üç kez kullanılır (5,15).

Hem amoksisilin hem de klavulanik asit gastrointestinal sistemden çabuk absorbe edilirler. Absorpsiyonunu yiyecekler belirgin olarak etkilemez fakat simetidin tedavisi absorpsiyonu arttırabilir. Her iki ajanın serum yarılanma süresi yaklaşık bir saattir. Her iki ajan da proteine zayıf bağlanır. Ekstravasküler sıvıya ve akciğer plevral ve peritoneal sıvıya ve dokulara çabuk olarak penetre olurlar. Oral tedavi ile BOS'a düşük seviyelerde geçer. Hem amoksisilin hem de klavulanik asit böbreklerden atılırlar ve renal yetmezliklerde birikirler. Kreatin klirensi 30 ml/dakika olanlarda doz ayarlaması gerekir.

Amoksisilin tek başına Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere etkinken klavulanik asit kombinasyonu ile Gram negatif bakterilere etkinliği artar ve bazı anaerob bakterilere karşı etkinlik kazanır (Tablo1).

Tablo 1. Amoksisilin'in tek başına ve klavulanik asit ile birlikte in-vitro antimikrobiyal etkisi.*

Bakteriler	Beta-laktamazlar	Amoksisilin	Amoksisilin-klavulanik asit
Gram negatif organizmalar			
E.coli	Var	-	++
Klepsiella spp.	Var	-	++
Proteus spp.	Yok	++	++
Enterobacter spp.	Var	-	-
Diğer Enterobacteriaceae	Var	-	+
Paeruginosa	Var	-	-
Pseudomonas spp.	Var	-	-
H.influenzae	Var	-	++
N.gonorrhoeae	Var	-	++
M.catarrhalis	Var	-	++
B.fragilis	Var	-	++
Gram pozitif organizmalar			
S.aureus (MSSA)	Var	-	++
S.aureus (MRSA)	Var	-	-
S.epidermidis	Var	-	++
Streptococcus spp.	Yok	++	++
Enterococcus faecalis	Yok	++	++
E. faecium	Yok	+	+

- = ≤% 49 suşta; + = %50-89 suşta; ++ = ≥%90 suşta, *Infect Dis Clin North Am 9:653 (1995)'den alınmıştır.

Amoksisilin'in beta-laktamaz negatif bakterilere (*Listeria*, *E.coli*, *P.mirabilis*, *Closteridium*, *Salmonella* ve *Shigella* grubunun bazı suşları) karşı klavulanik asit kombinasyonu ile etki kazanmaz. Aksine klavulanik asit eklenmesi beta-laktamaz üreten *S.aureus*, *H.influenzae*, *H.ducreyi*, *M.catarrhalis*, *Bacteroides* spp., *N.gonorrhoeae*, *E.coli*, *P.mirabilis*, *Klepsiella* spp. ve *Enterobacteriaceae* grubu bakterilere karşı antibakteriyel spektrumunu genişletir (3,4). Amoksisilin klavulanik asit in-vitro olarak *Mycobacterium tuberculosis*'e

de etki eder (3).

Amoksisilin-klavulanik asidin *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* ve metisiline dirençli stafilokok suşlarına etkisi ya çok azdır veya yoktur. Ayrıca penisiline dirençli *S.pneumoniae* suşlarına karşı amoksisilin potent bir antibakteriyel olduğu halde klavulanik asit ilavesi ile daha fazla etkinlik sağlanmaz. Bununla birlikte aktivitesi olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

Amoksisilin-klavulanik asit ile 10 günlük tedavi sonrası fekal, vajinal ve periüretal olarak dirençli *Enterobacteriaceae* suşları saptanabilir. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki saptanmamıştır.

Gastrointestinal problemler amoksisilin-klavulanik asidin en önemli yan etkisi olup hastaların % 10'unda diyare görülür. Bu durum primer olarak klavulanik asit komponentine atfedilir. Günde iki kez kullanımla diyare sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir. Ciltte raş, vajinal kandidiaz, eozinofili ve anormal karaciğer fonksiyon testleri nadir olarak saptanır.

Doğal penisilinlerin kullanıldığı her yerde ayrıca peritonit, intraabdominal ve jinekolojik infeksiyonlarda kullanılan amoksisilin-klavulanik asit en sık akut ve kronik otitis media, sinüzit, pnömoni, üriner sistem ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılır. Çünkü hem metisiline duyarlı *S.aureus*'a, hem beta-laktamaz üreten çoğu Gram negatif bakterilere, hem de beta-laktamaz üreten oral anaeroblara karşı çok iyi etki gösterir. İnsan ve hayvan ısırıklarının tedavisinde çok iyi bir seçimdir. Penisilinaz üreten *N.gonorrhoeae* ile oluşmuş olsa bile komplike olmayan uretrit tedavisinde ve şankroidde kullanılabilir. Pediatrik popülasyonda beta-laktamaz ürettiği şüpheli, toplumdan kazanılmış *H.influenzae* infeksiyonları-

nın tedavisinde önemli bir yere sahiptir (3,15). Bunun dışında yılda birkaç kez tonsillo-farenjit geçiren ve tedavi gören hastalarda tedavide seçilmesi gereken bir ajandır.

Sanford antibiyotik tedavi rehberi incelendiğinde amoksisilin-klavulanik asitin özellikle çocuklarda otitis media, sinüzit, göze ait kanalikülit, akut komplike sistit, puerperal olmayan meme absesi, nörolojik bozukluğu olan hastalarda dekübit ülseri, aterosklerotik periferik damar hastalığı olan veya nöropati bulunan diyabetiklerin yaralarının tedavisinde primer ajan olarak seçildiği görülür (8). Bunun dışında toplumdan kazanılmış pnömoni tedavisinde önemli bir yere sahiptir (13).

Toplumdan kazanılmış infeksiyonlarda doz aralığının uzun olması, geniş spektrumu ve komplikasyonlarının azlığı nedeni ile ampirik tedavi seçenekleri arasında amoksisilin-klavulanik asitin seçkin bir yeri vardır. Literatüre bakıldığında diğer antibiyotiklerle çeşitli infeksiyonların tedavisinde karşılaştırılmalı çalışmalarını görmek mümkündür. Bunların hepsi de amoksisilin-klavulanik asite göre daha etkin olup olmadığını ve yan etkilerinin daha az olup olmadığını karşılaştırılmıştır. Çoğunluğu benzer etki olduğunu gösteren çalışmalar (Tablo 2) (1,2,6,7,9,10,11,12,14).

Tablo 2. Tedavisinde amoksisilin ile çeşitli antibiyotik karşılaştırmaları.

Hastalık (Kaynak)	Antibiyotik	Etkinlik	Yan etki
Otitis media (1)	Sefdinir	Benzer	Az
Otitis media (14)	Azitromisin	Benzer	Az*
Kronik bronşit (akut atak) (11)	Klaritromisin	Benzer	Az
Kronik bronşit (akut atak) (2)	Sefaklor	Benzer	İyi tolere
Pnömoni (6)	Seftriakson	Benzer	-
Pnömoni (7)	Klaritromisin	Benzer	Az
Akut sinüzit (9)	Seftinir	Benzer	Benzer
Akut sinüzit (12)	Azitromisin	Benzer	Az
Tonsillo-farenjit (10)	Sefaklor	Benzer	Az

* Belirgin az

Amoksisilin-klavulanik asitin dozu, taşıdığı amoksisiline göre ayarlanır (15). Erişkinlerde genellikle 0.75 -1.5 g amoksisilin+0.375 g klavulanik asit, genellikle üç eşit dozda verilir. Klavulanik asitin 0.375 g üstündeki dozları diyare sıklığını arttırır (4,5). 750 mg amoksisilin+125 mg klavulanik asit içeren preparatlar günde iki kez verilebilir. İki eşit doza ayrılmış olarak yapılan tedavilerde daha az diyare saptanmış ve bu tedaviler, antibiyotiğin üç dozda verildiği tedavilere eşit etkinlikte bulunmuştur (3).

Çocuklara 20-40 mg amoksisilin/kg/gün hesabı ile verilir.

Oral amoksisilin-klavulanik asit preparatları 500 mg amoksisilin+125 mg klavulanik asit veya 875 mg amoksisilin +125 mg klavulanik asit içeren tabletler ve 5 ml'de 200 mg amoksisilin + 28.5 mg klavulanik asit veya 400 mg amoksisilin + 57 mg klavulanik asit içeren süspansiyonlar halinde ticari olarak ülkemizde bulunmaktadır. Bazı preparatlarda bunlara yakın başka miktarlar da bulunabilir. Ayrıca 1000 mg amoksisilin + 200 mg klavulanik asit içeren enjektabl preparatı da vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Adler M, McDonald PJ, Trostmann U, Keyserling C, Tract K: Cefdinir vs. amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of suppurative acute otitis media in children, *Pediatr Infect Dis 12 (Suppl):S166* (2000).
- 2- Bandak SI, Bolzon LD, Turnak MR, Johns D, Henle SK, Allen BS: Cefaclor of versus amoxicillin/clavulanate in acut bacterial exacerbation of chronic bronchitis:a randomised multicentre study, *Infect Clin Pract 53:578* (1999).
- 3- Bush LM, Johnson CC: Ureidopenicillins and beta-lactam/beta-laktamase inhibitor combinations, *Infect Dis Clin North Am 14:409* (2000).
- 4- Chambers HF: Other beta-lactam antibiotics, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed." kitabında s. 291, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 5- Craig AW: Penicillins, "Gorbach SL, Barlet JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases*, 2nd ed." kitabında s. 173, WB Saunders Co, Philadelphia (1992).
- 6- de Klerk GJ, van Steijn JH, Lobatto S, Jaspers CA, van Veldhuizen WC, Hensing CA, Bunnik MC, Geraedts WH, Dofferhof AS, Van Den Berg J, Melis JH, Hoepelman AI: A randomised, multicentre study of ceftriaxone versus standard therapy in the treatment of lower respiratory tract infections, *Int Antimicrob Agents 12:121* (1999).
- 7- Genne D, Siegrist HH, Humair L, Janin-Jaquat B, de Torrente A: Clarithromycin versus amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of community-acquired pneumonia, *Eur Clin Microbiol Infect Dis 16:783* (1997).
- 8- Gilbert DN, Mollering RC, Sande NA: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 31st ed., Antimicrobial Therapy Inc., Hyde Park VT (2001).
- 9- Gwaltney JM Jr, Savolainen S, Rivas P, Scheld WM, Sydnor A, Keyserling C, Leigh A, Tack KJ: Comparative effectiveness and safety of cefdinir and amoxicillin-clavulanate in treatment of acute community-acquired bacterial sinusitis. Cefdinir Sinusitis Study Groups, *Antimicrob Agents Chemother 41:1517* (1997).
- 10- Haczynski J, Bardadin J, Grwezynska D, Grwezynski M, Gola-bek W, Kawalski H, Kazmierczak H, Krecicki T, Kubik P, Namyslowski G, Popiel L: A comparative study of cefaclor vs amoxicillin/clavulanate in tonsillopharyngitis, *Med Sci Monit 7:1016* (2001).
- 11- Hosie J, Quinn P, Smits P, Sides G: A comparison of 5 day of dirithromycin and clarithromycin in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis, *J Antimicrob Chemother 36:173* (1995).
- 12- Klapan I, Culing J, Oreskovic K, Matrapazovski M, Radosevic S: Azitromycin versus amoxicillin/clavulanate in treatment of sinusitis, *Am J Otolaryngol 20:7* (1999).
- 13- Lode H: Role of sultamicillin and ampicillin/sulbactam in the treatment of upper and lower bacterial respiratory tract infections, *Int J Antimicrob Agent 18:199* (2001).
- 14- Pirincipi N: Multicentre comparative study of the efficacy and safety of azitromycin compared with amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of paediatric patients with otitis media, *Eur Clin Microbiol Infect Dis 14:669* (1995).
- 15- Topçu AW: Penisilinler, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 130, Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul (1996).