

# ÜRİNER İNFEKSİYONLARIN AMOKSİSİLİN/KLAVULANAT KOMBİNASYONU İLE TEDAVİSİ

Sedat TELLALOĞLU<sup>1</sup>, Kurtuluş TÖRECI<sup>2</sup>, Mustafa AKINCI<sup>1</sup>,  
Şengül DERBENTLİ<sup>3</sup>, Enver Tali ÇETİN<sup>2</sup>, M İhsan KARAMAN<sup>1</sup>,  
Handan KATRANCI<sup>2</sup>, Faruk ÖZCAN<sup>1</sup>

## ÖZET

Amoksisilinin, bir beta-laktamaz inhibitörü olan klavulanik asidi içeren yeni formu Augmentin, üriner infeksiyonlu 35 hastada, özellikle tedavi ve profilaksi etkinliği yönünden araştırılmıştır. Hastalardan yedisi takip edilemediğinden çalışma dışı bırakılmış, kalan 28 hastadan 20'sinde amoksisilin+klavulanik asit kombinasyonunun etkin olduğu saptanmıştır.

## SUMMARY

*Amoxicillin/clavulanate combination in the treatment of urinary infections.*

Augmentin, a new combination of amoxicillin with clavulanic acid which is a beta-lactamase inhibitor, was investigated on 35 patients with urinary infections for its efficacy in the treatment and prophylaxis. Seven patients were excluded because they could not be followed up. In 20 of remaining 28 patients, amoxicillin+clavulanic acid combination was found to be an efficient therapeutic agent.

## GİRİŞ

Antibiyotiklerin yaygın ve kontrolsüz kullanımına bağlı olarak son yıllarda hızla artan bakteri direnci sorunu, klasik antibiyotiklerin daha etkili yeni formlara doğru geliştirilmesi gereksinimini doğurmuştur. Bu sürecin son örneklerinden biri de, bir beta-laktamaz inhibitörü olan klavulanik asidin amoksisiline eklenmesi ile oluşan Augmentin adlı preparasyondur. Klavulanik asit, *Streptomyces clavuligerus* tarafından üretilen ve zayıf antibakteriyel aktiviteye sahip olmasına karşın, beta-laktamazlara duyarlı penisilinler ile hazırlanan kombinasyonlarında plazmide bağımlı beta-laktamazları kuvvetle inhibe ederek, penisilin grubu antibiyotiklerin bu enzimi oluşturan bakterilere de etkinlik göstermesini sağlayan yeni bir beta-laktam bileşimidir. Böylece klavulanik asitle kombine edildiğinde amoksisilinin etki spektrumu beta-laktamaz üreten bakterileri de içine alacak şekilde genişlemektedir (4, 7).

1. İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

2. İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

3. İstanbul Tıp Fakültesi, Mikroorganizma Kültür Koleksiyonları Araştırma ve Uygulama Merkezi (KÜKENS), Çapa, İstanbul.

Üriner infeksiyon etkeni olan bakterilerin pek çoğu beta-laktamaz oluşturmaktadır. Bu nedenle, tedavilerinde, sistemik etkileri de olan ve yan etkisi çok görülen 3. jenerasyon sefalosporinler gibi antibiyotiklere sıklıkla ihtiyaç duyulmakta ve daha az yan etki ve sistemik etkiye karşılık, üriner infeksiyonlarda etkin bir antimikrobiyal tedavi imkânı veren amoksisilin+klavulanik asit kombinasyonunun önemi, ülkemiz sosyo-ekonomik koşullarında daha da artmaktadır (1, 8).

Bu çalışmada, amoksisilin+klavulanik asit kombinasyonuna duyarlı üriner infeksiyonu olan hastalarda, ilacın uygun dozda kullanımının, infeksiyon tedavisinde ve profilaksisinde (nüksleri önlemede) etkisi araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran idrar kültür ve antibiyogramı ile infeksiyon etkeni amoksisilin+klavulanik asit kombinasyonuna duyarlı bulunan 35 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Bunların 24'ü kadın ve 11'i erkek olup, yaşları 5 ile 75 arasında değişmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma kapsamına alınan hastalara ait özellikler.

Hasta sınıflandırması	Kadın	Erkek	Toplam
Tedaviye cevap	14	6	20
Reinfeksiyon veya relaps	6	2	8
Takibe gelmeyen	4	3	7
Toplam	24	11	35

Hastalara klinik bulgulara bağlı olarak 5 veya 10 gün süreyle, günde 3 kez olmak üzere 500 mg amoksisilin+125 mg klavulanik asit oral yoldan verilmiştir. Tedavinin 5. ve 10. günleri ile, bunu takip eden 10 günlük intervallerde idrar kültür ve antibiyogramı yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Hasta kompliance'lerindeki değişiklik nedeniyle, hastalar 2-5 kültürün yapılabileceği sürelerde izlenebilmiştir.

İlk incelemede infeksiyon etkeni duyarlı bulunarak çalışma kapsamına alınan 7 hasta, kültür takibine gelmedikleri için çalışma dışında bırakılmışlardır. Bu nedenle sonuçlar, 28 hasta üzerinden değerlendirilebilmiştir.

## BULGULAR

Başlangıç kültürleri incelendiğinde 35 hastadan 33'ünün birer tür bakteri ile, iki hastanın ise iki farklı bakteri ile infekte oldukları belirlenmiştir (Tablo 2). Bu suşların tümü amoksisiline dirençli, amoksisilin+klavulanik asit kombinasyonuna duyarlı olan bakterilerdir.

Tablo 2. Hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkenleri.

Escherichia coli	18
Staphylococcus aureus	4
Proteus mirabilis	3
Enterobacter sp	3
Klebsiella pneumoniae	2
Nonfermentatif Gram negatif çomak	2
Koagülaz (-) stafilokok	1
Proteus sp ve nonfermentatif Gram negatif çomak	1
Klebsiella sp ve Enterobacter sp	1
<b>Toplam</b>	<b>35</b>

Hastaların 18'inin amoksisilin+klavulanik asit kullanımından sonraki ilk kültürleri, ikisinin de ikinci kültürleri steril bulunmuş, sonraki kültürlerinde de bu durum devam etmiştir. Böylece toplam 20 hastada bu kombinasyonun tedavi ve profilaksisinde etkin olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonu uygulanan hastalardan alınan tedavi cevapları.

	Başarılı tedavi ve profilaksi	Reinfeksiyon veya relaps	Toplam
Hasta sayısı	20	8	28
Oran	% 71	% 29	

Sekiz hastanın ise üriner infeksiyonları eradike edilememiştir. Bunlardan altısında infeksiyon etkeni değişmiş ve bu olgular "reinfeksiyon" olarak kabul edilmiş; bir hastada etken aynı kalarak infeksiyon devam ettiğinden "relaps" olarak tanımlanmış, bir hastada ise reinfeksiyon+relaps görülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4. Tedaviye cevap vermeyen hastalardan alınan sonuçlar.

Reinfeksiyon	6
Relaps	1
Reinfeksiyon+Relaps	1

## TARTIŞMA

Bazı araştırmacılar, amoksisilin+klavulanik asit kombinasyonu ile tedavi sonrasındaki nüksleri, üriner sistemde anatomik veya fonksiyonel anomalisi bulunan hastalarda gördüklerini bildirmişlerdir. Ayrıca literatürde, bakterilerde kromozoma bağlı olarak üretilen enzimler ile, plazmide bağlı olarak üretilen az sayıdaki enzimin klavulanik asit ile inhibisyona nisbeten dirençli oldukları konusunda bilgiler bulunmaktadır (3, 5).

Bu çalışmada karşılaşılan tedavi sonrası nüks olguları da, literatürdeki verilere uygunluk göstermektedir. Reinfeksiyon veya relaps görülen sekiz hastanın dördünde böbrek taşı, kronik piyelonefrit ve kalisiyel deformasyon, üretra anomalisi, prostat hipertrofisi veya üriner sisteme müdahale (operasyon) gibi bir veya birden fazla predispozan faktör mevcuttur (Tablo 5). Bunlarda üriner infeksiyonun devamı, altta yatan predispozan faktöre bağlanmıştır (2, 3).

Tablo 5. Tedaviye cevap alınamayan hastalardan dördünde predispozan faktörler.

Böbrek taşı	1
Kronik piyelonefrit	1
Üretra anomalisi+Operasyon	1
Prostat hipertrofisi+Operasyon	1

Hepsi kadın olan diğer dört hastada ise herhangi bir predispozan faktör bulunmamasına rağmen infeksiyonun sürmesi, kadınlardaki üriner-gastrointestinal sistem yakın komşuluğundan kaynaklanan assendan reinfeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Bu da, kadınlarda antibiyotik tedavisi yanında, perine ve vestibül temizliğine bir kez daha dikkat çekilmesini gerekli kılmaktadır.

İki hastada görülen relapsda ise, etken bakterilerinin değişiminin veya etken bakteri suşlarının klavulanik aside nisbi dirençli enzimler taşımalarının sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Japonya'da yapılan bir çalışmada, amoksisilin+klavulanik asit kombinasyonu uygulanan komplike olmayan üriner sistem infeksiyonlu hastaların % 98.8'inin, komplike üriner sistem infeksiyonlu hastaların % 70.5'inin başarılı olarak tedavi edildiği bildirilmiştir (6).

Bu çalışmada ise bu kombinasyonun üriner infeksiyon tedavisi ve profilaksisindeki başarı oranı  $20/28 = \% 71$  olarak bulunmuştur. Bu oran, üçüncü kuşak sefalosporinlerde daha yüksek olmasına karşın; hastada daha az yan etki göstermesi ve daha az sistemik etki yapması, yeni dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkmaması göz önüne alınarak, amoksisilin+klavulanik asit kombinasyonu üriner infeksiyonların tedavisi için uygun bir antibiyotik olarak değerlendirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Ball A P, Geddes A M, Davey P G, Farell I D, Brooks G R: Augmentin in amoxycillin-resistant urinary tract infection, "G N Robinson, A Watson (eds): *Augmentin: Proceedings of The First Symposium*" kitabında s.132, Excerpta Medica, Amsterdam (1980).
2. Brumfitt W, Hamilton-Miller J M T: Amoxicillin plus clavulanic acid in the treatment of recurrent urinary tract infections, *Antimicrob Agents Chemother* 25: 276 (1984).
3. Leigh D A, Freeth M, Bradnock K, Marriner J M, Nisbet D: Augmentin (amoxycillin and clavulanic acid) therapy in complicated urinary tract infections due to beta-lactamase-producing bacteria "G N Robinson, A Watson (eds): *Augmentin: Proceedings of The First Symposium*" kitabında s.145, Excerpta Medica, Amsterdam (1980).
4. Matsuura M, Nakazawa H, Hashimoto T, Mitsunashi S: Combined antibacterial activity of amoxicillin with clavulanic acid against ampicillin-resistant strains, *Antimicrob Agents Chemother* 17: 908 (1980).
5. Neu N C: Beta-lactamases: A perspective on the contribution of these enzymes to bacterial resistance, *Postgrad Med (Sept-Oct)*: 7 (1984).
6. Nishiura T: Efficacy of Augmentin (BRL 25000) in urinary tract infections, "O P W Robinson, D A Leigh (eds): *Augmentin: Proceedings of an International Symposium*" kitabında s.65, Excerpta Medica, Amsterdam (1982).
7. Reeves D S, Elliot P J, Holt H A, Chapman S T, Mojaddedi Z: A clinical trial of Augmentin in urinary tract infections "G N Robinson, A Watson (eds): *Augmentin: Proceedings of The First Symposium*" kitabında s.138, Excerpta Medica, Amsterdam (1980).
8. Tolkoff-Rubin N E, Rubin R H, Weber D J: Augmentin in the treatment of urinary tract infection, *Postgrad Med (Sept-Oct)*: 79 (1984).