

## ÜRİNER İNFEKSİYONLARDA AMOKSİSİLİN-POTASYUM KLAVULANAT VE AMPİSİLİN-SULBAKTAMIN ETKİNLİĞİ

Turgut ALKİBAY<sup>1</sup>, İbrahim BOZKIRLI<sup>1</sup>, Halûk TOKUÇOĞLU<sup>1</sup>,  
Semra KUŞTİMUR<sup>2</sup>, A Fuat DEMİREL<sup>1</sup>, Nuri DENİZ<sup>1</sup>

### ÖZET

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğe başvuran 53 üriner infeksiyonlu hasta ile yapılan bu çalışmada, 38 hastaya amoksisilin-potasyum klavulanat, 15 hastaya ise ampisilin-sulbaktam tedavi amacıyla verilmiş ve iki gruptaki sonuçlar birbirleriyle karşılaştırılarak beta-laktamaz inhibitörü ile kombine edilmiş bu iki antibiyotikğin üriner infeksiyonlardaki etkinliği araştırılmıştır. Beta-laktamaza dayanıklı bu iki kombinasyondan amoksisilin-potasyum klavulanat % 63 olguda mikrobiyolojik iyileşme sağlarken, ampisilin-sulbaktam % 67 olguda aynı sonuca ulaşmıştır. İstatistiksel değerlendirme iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir.

### SUMMARY

*Efficacy of amoxycillin-potassium clavulanate and ampicillin-sulbactam in urinary tract infections.*

In this study, carried out by the outpatient department of Urological Clinic of Gazi University Medical Faculty, 38 patients with urinary tract infection were treated with amoxycillin-potassium clavulanate while another 15 were treated with ampicillin-sulbactam. Amoxycillin-potassium clavulanate cured 63 % of the patients, while ampicillin-sulbactam cured 67 % of the patients. Statistical analyses did not reveal any difference between the two groups.

### GİRİŞ

Günümüzde bakterilerin yol açtığı üriner sistem infeksiyonlarının tüme yakınına, üriner sistem içinde lokalizasyonuna ve yoğunluğuna bakılmaksızın, tedavi edebilmek mümkündür. Üriner infeksiyonlara yol açan ve infeksiyon oluşuktan sonra eradikasyonuna engel olan üriner sistem patolojilerinin daha iyi anlaşılması ve etkin antibiyotiklerin tedavide kullanılması bu başarıda ortaklaşa pay sahibidir.

1. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara.

2. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Antibiyotiklerin yaygın olarak tedavide kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, bakteriyel direnç tedavinin başarısını gittikçe daha çok etkileyen bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. Üriner infeksiyonların büyük çoğunluğundan sorumlu olan Gram negatif bakterilerde ise bakteriyel direnç oldukça yaygındır (13, 17).

1940 yılında Abraham ve Chain (1) ilk kez *Escherichia coli*'den penisilnaz olarak adlandırdıkları bir enzimi izole ettiklerini bildirmişlerdir. Günümüze kadar geçen süre içinde ise penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklerin beta-laktam halkasını inaktive eden beta-laktamaz enzimleri bakterilerde yaygınlaşmıştır (4, 7, 9, 11, 18). Bakteriyel beta-laktamaz aktivitesi bakteriyel direncin oluşumunda en önemli rolü oynayan mekanizma olarak bildirilmiştir (16).

Alışılmış, güvenilir, ucuz ve yan etkileri minimal olan beta-laktam antibiyotiklerin etkinliğinin azalmasından doğan arayış iki yeni çözüme yol açmıştır. Bunlardan birincisi, etkin ancak daha pahalı olan ve toksisite riski henüz tam olarak bilinmeyen ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanıma sunulmasıdır. Bu grup ilaçlar beta-laktamaz aktivitesine karşı belirli oranlarda stabilite göstermektedir (10). İkinci çözüm ise beta-laktamaz inhibitörlerinin konvansiyonel beta-laktam antibiyotiklerle kombinasyonu sonucu, bu antibiyotiklerin eski etkinliklerinin yeniden sağlanmasıdır (2).

Ampisilin-sulbaktam ve klavulanik asit-amoksisilin kombinasyonları inhibitör ve antibiyotiklerin birbirlerine gösterdikleri uyum ve farmakokinetik özellikleri nedeniyle popüler olmuş ve yaygın kullanıma girmiş, beta-laktamaz inhibitörü ile güçlendirilmiş iki preparattır.

Bu çalışmada ampisilin-sulbaktam ve amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonlarının üriner infeksiyonlardaki etkinliğinin açığa çıkarılması amaçlanmış ve iki antibiyotik prospektif bir çalışmada karşılaştırılmalı olarak kullanılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 53 üriner infeksiyonlu hasta ile yapılan bu çalışmada 38 hastaya amoksisilin-potasyum klavulanat, 15 hastaya ise ampisilin-sulbaktam kullanılmıştır. Amoksisilin-potasyum klavulanat ile tedavi edilen hastaların 21'i kadın, 17'si erkektir ve yaşları 17-76 arasında (ortalama 33) değişmiştir. Ampisilin-sulbaktam ile tedavi edilen hastaların ise 8'i kadın, 7'si erkektir ve yaşları 12-55 arasında (ortalama 29) değişmiştir. Hastalar anamnez alındıktan sonra ürolojik muayeneden geçirilmişler ve tam idrar tahlilleri ile idrar kültür ve antibiyogramları yapılmıştır. Üriner infeksiyon tanısı muayene ve laboratuvar bulgularının birleştirilmesi ile konulmuştur. Buna göre piüri ve idrar kültüründe üreme yanında 38 °C ve üzerinde ateş, disüri, pollaküri, noktüri gibi alt üriner sistem infeksiyonu semptomları, böğür ağrısı, kostovertabral açı hassasiyeti gibi üst üriner sistem infeksiyonu semptom ve bulgularından en az birinin bulunması üriner infeksiyon tanısı için gerekli görülmüştür.

İdrar mikroskopisinde 40 büyütme ile 5-6'dan fazla lökosit bulunması püürü olarak, püürisi olan hastalardan idrar kültüründe ml'de 100,000 veya daha fazla bakteri üreyenler üriner infeksiyon olarak kabul edilmişlerdir.

Üriner infeksiyon tanısı konulan hastalardan ampisilin-sulbaktama duyarlı bakteri izole edilenlere kombinasyon 24 saatte 2 kez 1 g intramüsküler olarak 7 gün süre ile verilmiştir. Benzer biçimde amoksisilin-potasyum klavulanata duyarlı, bakterilerle infekte olgularda bu kombinasyon 24 saatte 3 kez 625 mg oral olarak 7 gün süre ile verilmiştir.

Bu çalışmada üriner infeksiyon semptom ve bulgularının kaybolması yanında tedavi sonrası idrar mikroskopisinde 40 büyütme ile 5-6 lökositten az lökosit görülmesi ve idrar kültüründe ml'de 100,000'den az bakteri üremesi veya hiç üreme olmaması mikrobiyolojik iyileşme olarak kabul edilmiştir. Mikrobiyolojik iyileşme tanımına girmeyen ancak püürisi azalan ve üriner infeksiyon semptom ve bulguları kalmayan hastalar ise klinik iyileşme olarak tanımlanmıştır.

Sonuçların değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanılmıştır (14).

## BULGULAR

İki grup hastanın tedavi öncesi idrar kültürlerinden izole edilen bakteriler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Amoksisilin-potasyum klavulanat (AK) ve ampisilin-sulbaktam (AS) ile tedavi edilen hastaların tedavi öncesi idrar kültürlerinde üreyen bakteriler.

Bakteri	AK grubu	AS grubu
E.coli	26	10
Enterokok	5	2
Klebsiella	2	1
Pseudomonas	1	-
Proteus	-	1
Koagülaz (-) stafilokok	4	1
Toplam	38	15

Amoksisilin-potasyum klavulanat ve ampisilin-sulbaktam ile tedavi edilen hasta gruplarındaki klinik tanılar ve tedavi sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir. Amoksisilin-potasyum klavulanat ile tedavi edilen 38 hastanın 24'ünde (% 63) mikrobiyolojik iyileşme, 5'inde (% 13) klinik iyileşme gözlenmiştir. Böylece 29 hasta (% 76) tedaviden faydalanmış, 9 hastada (% 24) ise tedavi başarılı olmamıştır. Ampisilin-sulbaktam ile tedavi edilen 15 hastanın 10'unda (% 67) mikrobiyolojik iyileşme, 2'sinde (% 13) klinik iyileşme gözlenmiştir. Böylece 12 hasta (% 80) tedaviden faydalanmış, 3 hastada (% 20) ise tedavi başarılı olmamıştır.

Tablo 2. Amoksisilin-potasyum klavulanat (AK) ve ampisilin-sulbaktam (AS) ile tedavi edilen hastaların klinik tanıları ve başarılı-başarısız tedavi sonuçları.

Klinik tanı	A K grubu			A S grubu		
	Sayı	Başarılı	Başarısız	Sayı	Başarılı	Başarısız
Sistit	22	21	1	8	7	1
Epididimit	6	2	4	2	1	1
Böbrek taşı-kr. piyelonefrit	2	0	2	1	0	1
Vesiko-üreteral reflü	1	0	1	-	-	-
Tanımlanmamış*	7	6	1	4	4	0
Toplam	38	29	9	15	12	3
		(% 76)	(% 24)		(% 80)	(% 20)

\* : üriner infeksiyonun lokalize edilemediği olgular.

İki tedavi grubu gerek mikrobiyolojik iyileşme yönünden, gerek mikrobiyolojik ve klinik iyileşme birlikte ele alınıp karşılaştırıldığında sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gözlenmiştir ( $p>0.05$ ).

### TARTIŞMA

Bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç sağlayan en önemli mekanizma beta-laktamaz enzimleridir (6). Bu enzimleri bloke ederek kombine edildiği beta-laktam antibiyotiğin etkinliğini arttıran beta-laktamaz inhibitörleri Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (6). Buna karşılık aynı potansiyelize edici etki Gram negatif bakterilerde her zaman söz konusu olmamaktadır. Çünkü Gram negatiflerde antibiyotiklere dirençte beta-laktamaz enzimleri yanında başka mekanizmalar da rol oynamaktadır (5, 12).

Hücre duvarı lizisine sebep olarak bakteriyi inaktive eden beta-laktam grubu antibiyotikler bu etkiyi gösterebilmek için hücre membranını aşup penisilin bağlayan proteinlere bağlanmak zorundadırlar. Pek çok Gram negatif bakteri membran permeabilitelerini düşürerek antibiyotiğin penisilin bağlayan proteine bağlanmasını önlerler ve bu yolla antibiyotikten etkilenmezler (5, 12).

Bakteriyel beta-laktamaz enzimlerini sınıflandıran Richmond-Skykes sınıflamasına göre Tip 1 sefalosporinaz olarak tanımlanan beta-laktamaz enzimi beta-laktamaz inhibitörleri ile tam olarak inhibe edilmemektedir (3). Bu enzim Gram negatif mikroorganizmaların bir bölümünde saptanmıştır (17).

Yukarıda bahsedilen ve Gram negatif bakterilerde rastlanan bu iki direnç mekanizmasının beta-laktamaz inhibitörleri ile kombine edilmiş antibiyotiklerce de ortadan kaldırılması söz konusu değildir. Tüm bunlardan ayrı olarak beta-laktam antibiyotiğe duyarlı, ancak antibiyotiğin beta-laktamaz inhibitörü ile kombinasyonuna dirençli Gram negatif bakteriler de bildirilmiştir (8).

Çalışmamızda amoksisilin-potasyum klavulanat kombinasyonu ile ampisilin-sulbaktam kombinasyonu arasında mikrobiyolojik iyileşme sağlama açısından önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür. Aynı sonuç literatür tarandığında da görülmektedir (6).

Bu çalışmada dikkati daha çok çeken nokta beta-laktamaza dayanıklı iki kombinasyonun da üriner sistem infeksiyonlarında beklenenden daha az etkin olduğunun görülmesidir. Özellikle taş, reflü ve epididimit olgularında her iki antibiyotik de tedavide yetersiz kalmıştır. Kanımızca bu sonuç, Gram negatif bakterilerin bir bölümünün yukarıda bahsedilen farklı direnç mekanizmalarına sahip olmaları ile açıklanabilir.

Açıklanması gereken bir başka nokta ise kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre tedavinin planlanmasına rağmen mikroorganizmaların hastaların önemli bir kısmında neden yok edilemediğidir. Bu sorun 1974 ve 1976 senelerinde iki kez Stamey (15) tarafından incelenmiş ve açıklanmıştır. Stamey'e göre kültürde antibiyotiğe duyarlı ve dirençli mikroorganizmalar birarada üremekte ve muhtemelen dirençli mikroorganizmalar sayısal azlıkları nedeniyle farkedilememektedirler. Tedaviye başladıktan sonra antibiyotiğe duyarlı bakteriler yok olurken dirençli olanlar hızla artarak tedaviye rağmen infeksiyonun sürmesine neden olmaktadır. Stamey'in "dirençli suşların seleksiyonu" olarak adlandırıldığı bu özel durumun çalışmamızdaki kültür-antibiyogram sonuçları ile tedavi sonuçları arasındaki farklılığın doğmasında ayrıca rol oynayabileceği kanısındayız.

Sonuç olarak çalışmamıza göre özellikle komplike üriner infeksiyon olgularında ampisilin-sulbaktam veya amoksisilin-potasyum klavulanatın tek antimikrobik olarak kullanımı, tedavide istenilen oranda başarıyı sağlamakta yetersiz kalmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Abraham E P, Chain E: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin, *Nature* 146: 837 (1940).
2. Bush K, Sykes R B: Beta-lactamase inhibitors in perspective, *J Antimicrob Chemother* 11: 97 (1983).
3. Fu K P, Neu H C: Comparative inhibition of beta-lactamases by novel beta-lactam compounds, *Antimicrob Agents Chemother* 15: 171 (1979).
4. Grieco M H: Antibiotic resistance, *Med Clin N Am* 66: 25 (1981).
5. Hunter P A, Coleman K, Fisher J: In vitro synergistic properties of clavulanic acid with ampicillin, amoxycillin and ticarcillin, *J Antimicrob Chemother* 6: 455 (1980).
6. Laden S K, Hamilton C W, Romankiewicz J A: Overview of antimicrobial agent resistance, "J F Acar, L Gutmann, R Williamson (eds): *Beta-lactamase Inhibition: Pharmacology Antimicrobial Activity, and Pharmacokinetics*" kitabında s.7, Ad Ther Comm Inc, Zurich (1985).
7. Langmaack H: Prevalence of drug resistance of bacteria (1975-1978): Results of an international study, *Curr Chemother Infect Dis* 716 (1980).
8. Letchford A J: Testing amoxycillin and ampicillin as separate antibiotics, *Lancet* 2: 8310 (1982).

9. Neu H C: The emergence of bacterial resistance and its influence on empiric therapy, *Rev Infect Dis* 5: 9 (1983).
10. Neu H C: Structure-activity relations of new beta-lactam compounds and in vitro activity against common bacteria, *Rev Infect Dis* 5 (Suppl 2): 319 (1983).
11. Phillips I: Beta-lactamase-producing penicillin-resistant gonococcus, *Lancet* 2: 656 (1976).
12. Richmond M H, Curtis N A C: The interplay of beta-lactamases and intrinsic factors in the resistance of Gram negative bacteria to penicillin and cephalosporins, *Ann NY Acad Sci* 235: 553 (1974).
13. Richmond M H, Sykes R B: The beta-lactamases of Gram-negative bacteria and their possible physiological role, *Adv Microb Physiol* 9: 31 (1973).
14. Saraçbaşı O, Karaoğlu E, Saka O: *Basic Programlama ve İstatistiksel Yöntemler*, Ünalın Ofset, Ankara (1986).
15. Shortliffe L M D, Stamey T A: Infections of the urinary tract: Introduction and general principles "P C Walsh, R F Gittes, A D Perlmutter, T A Stamey (eds): *Campbell's Urology*, Vol.1" kitabında s.738, W B Saunders Co, Philadelphia-London-Toronto (1986).
16. Sykes R B, Matthew M: The beta-lactamases of Gram negative bacteria and their role in resistance to beta-lactam antibiotics, *J Antimicrob Chemother* 2: 115 (1976).
17. Watson A W, Errick J K, Lode H: Overview of chemotherapy of infectious disease, "H Lode (ed): *Beta-lactamase Inhibition: Application of Sulbactam-ampicillin to the Treatment of Selected Infections*" kitabında s.3, Adv Ther Comm Inc, Zurich (1986).
18. Williams J D, Cavanagh P: Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* meningitis, *Lancet* 1: 864 (1974).