

BAKTERİYEL ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARININ AYAKTAN TEDAVİSİNDE SULBAKTAM/AMPİSİLİN VE KLAVULANİK ASİT/AMOKSİSİLİNİN DEĞERİ

Erol ÖZDİLER, Doğan BAŞAK, Cengiz MİROĞLU, Medih TOPSAKAL,
İhsan KAYILI, Sermet POLAT

ÖZET

Bu çalışmada ürolojik bakteriyel infeksiyonlarda beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktam ve klavulanik asit ile kombine edilmiş sentetik penisilinlerin etkinliği araştırılmıştır.

Sulbaktam/ampisilin grubunu 24 böbrek, 13 mesane, 1 uretra ve 2 epididim infeksiyonu, klavulanik asit/amoksisilin grubunu ise 15 mesane, 4 böbrek ve bir epididim infeksiyonu oluşturmuştur.

Olguların hepsinde tedavi öncesi ve sonrası idrar örneklerinin mikroskopik incelenmesi ve kültür-antibiyoqramları yapılmıştır. Sulbaktam/ampisilin 20 olguda oral ve 20 olguda paranteral yolla, klavulanik asit/amoksisilin 20 olguda oral yolla günde iki eşit dozda verilmiştir.

Sonuç olarak Gram negatif çomakların neden olduğu üriner infeksiyonlarda beta-laktamaz inhibitörü eklenmesiyle ampisilin ve amoksisilin etkinliğinin arttığı ve her iki preparatın da ayaktan tedavide ilk seçilecek antibiyotikler arasında olacağı kanısına varılmıştır.

SUMMARY

The value of sulbactam/ampicillin and clavulanic acid/ amoxycillin in the treatment of urinary system infections of bacterial origin on the outpatient basis.

In this study the efficacy of sulbactam and clavulanic acid combined with synthetic penicillins was investigated.

While sulbactam/ampicillin was applied to 24 kidney, 13 bladder, 1 urethra and 2 epididym infections; clavulanic acid/amoxycillin were applied to 15 bladder, 4 kidney and 1 epididym infections. Antibioqram and microscopic analysis of urine were investigated in all cases before

and after therapy. Sulbactam/ampicillin was given orally in 20 cases and parenterally in 20 cases. Clavulanic acid/amoxycillin was given orally in 20 cases in two equal doses per day.

As a result, it has been stressed that the addition of beta-lactamase inhibitors in urinary infections caused by Gram-negative bacilli increases the effects of ampicillin and amoxycillin, and these two are amongst the first antibiotics of choice in the treatment of these infections on the outpatient basis.

GİRİŞ

Bakteriyel kökenli üriner sistem infeksiyonlarında *E.coli*, *Proteus* ve *Klebsiella* ilk sıraları alırlar. 1970'li yıllarda bu bakterilere karşı ampicillin % 88 oranında etkili iken 1978-9'da bu oran % 60'a düşmüştür. Bu düşüşte bakterilerin direnç kazanması yanında beta-laktamaz yapanların çoğalmasında da rol oynamıştır. Beta-laktamazlara etkili antibiyotikler geliştirilirken mevcut antibiyotiklere beta-laktamaz inhibitörü olan maddeler eklenmesiyle spektrumlarının genişletilmesi düşünülmüştür. Bu amaçla ampisiline sulbaktam ve amoksisiline klavulanik asit eklenerek geliştirilen kombinasyonlardan iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (1, 2, 3, 4, 6, 8, 10).

Ampisiline penisillanik asit sulfon beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktam ilavesi, ampisilinin antibakteriyel spektrumunu normalde dirençli olan *S.aureus*, *H.influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella* türleri ve *Bacteroides fragilis*'i de içine alacak şekilde genişletir. Ampisilin ve sulbaktam birlikte 2/1 oranında bulunur. Her iki ilacın serum konsantrasyonları da bu orana paralellik gösterir. Ortalama yarılanma süreleri yaklaşık birer saat olup idrarla atılımları da eşittir. Yan etkileri genellikle ampisiline aittir. Sulbaktam gastrointestinal sistemde irritasyona yol açabilir. Beheri 375 mg sulbaktam/ampisilin (sultamisin) içeren tableti, 0.5-1 g sulbaktam ve 1-2 g ampisilin içeren flakonu vardır (Duocid) (1, 2, 3, 8).

Amoksisiline beta-laktamaz inhibitörü bir madde olan potasyum klavulanat ilavesi, ilacın antibakteriyel spektrumunu birçok beta-laktamaz enzimini irreversibl olarak bağlamak suretiyle genişletir. Klavulanik asit amoksisilinin invitro etkisini beta-laktamaz oluşturan *H.influenzae* suşları, *E.coli*, *Proteus*, *K.pneumoniae*, *S.aureus*, metisiline duyarlı *S.epidermidis*, *B.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae* ve *Legionella pneumophila*'ya karşı artırır. Oral yolla iyi emilir. Serum yarılanma ömrü bir saattir. Her iki ilaç da böbrekle atılır. Gastrointestinal intolerans her ikisinde de vardır. Oral tablette 500 mg amoksisilin ve 125 mg klavulanik asit bulunur (Augmentin) (4, 6, 8, 10).

Bu çalışma ile üriner sistemin bakteriyel orijinli infeksiyonlarının yalnız oral sulbaktam/ampisilin ile tedavisinin etkinlik ve emniyet yönünden araştırılması ve elde edilen sonuçların parenteral sulbaktam/ampisilin ile elde edilen sonuçlarla; ayrıca bu sonuçların da diğer bir beta-laktamaz inhibitörü olan klavulanik asid/amoksisilin ile açık, paralel bir yöntemle kıyaslanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Randomize olarak seçilen ve infeksiyon şiddeti ve şekli birbirine benzeyen hastalar yirmişer hastadan oluşan 3 gruba ayrılmıştır. Bir gruba sulbaktam/ampisilin oral (1.grup), bir gruba sulbaktam/ampisilin parenteral (2. grup), ve bir gruba da klavulanik asid/amoksisilin oral (3.grup) olarak verilmiştir. Her grup için tedavi süresi beşer gündür.

Araştırmaya anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına dayanarak bakteriyel infeksiyon teşhisi konan 12-68 yaş arasındaki 60 poliklinik hastası alınmıştır.

Amoksisilin, ampisilin ve beta-laktam bileşiklerine karşı allerjisi olanlar, başka bir hastalığı olanlar, başlangıçtaki bakteriyolojik değerlendirmeden önceki 4 gün içinde başarılı bir antibiyotik tedavisi görenler, gebe ve emziren kadınlar, başka bir antibiyotik tedavisi de gerektirenler, nötropenili hastalar, ailesinde glikojen depo hastalığı olanlar araştırmaya alınmamıştır. Oral tabletler günde iki defa, parenteral sulbaktam/ampisilin ise günde 2 defa 1 g im olarak beşer gün verilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası idrar örneklerinden üretilen bakterilerin disk difüzyon yöntemi ile duyarlılık dereceleri tesbit edilmiştir. Klinik bulgular bakteriyel infeksiyonu düşündürüyorsa kültür için materyel alınamayan hastalar da çalışmaya alınmıştır.

Sonuçlar klinik etkinlik, bakteriyolojik etkinlik ve global olarak değerlendirmeye alınmıştır.

BULGULAR

Hastaların yaş dağılımı 12-68 arasında değişmektedir. 60 hastanın 16'sı erkek, 44'ü kadındır.

1. ve 2. grupları 24 böbrek, 13 mesane, 1 uretra ve 2 epididimis infeksiyonu; 3. grubu ise 15 mesane, 4 böbrek ve 1 epididim infeksiyonu oluşturmuştur.

60 hastanın 39'unda kültür sonuçları elde edilebilmiş 21'inde çeşitli nedenlerle elde edilememiştir. 39 hastanın 32'sinde saptanan bakteri cinsleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tedavi sonrası yapılabilen kültürlerden 1. grupta 10 olgudan 9'unda, 2. grupta 10 olgudan 8'inde ve 3. grupta 12 olgudan 10'unda bakteriyolojik eradikasyon sağlanmıştır.

Klinik ve laboratuvar bulgulara göre şifa (tam iyileşme) ve iyileşme oranları tablo 2'de, ilaca karşı tolerans tablo 3'de ve global değerlendirme sonuçları ise tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Bakterilerin gruplara göre dağılışı.

Grup	E.coli	Proteus	Klebsiella	Enterokok	Kontamine
Sulbaktam/ampisilin (oral)	6	-	-	3	1
Sulbaktam/ampisilin (Parenteral)	5	1	3	-	1
Klavulanik asit/amoksisilin	9	1	-	1	1
Toplam	20	2	3	4	3

Tablo 2. Klinik değerlendirme sonuçları.

Grup	Olgu sayısı	Şifa	İyileşme	Başarısız
Sulbaktam/ampisilin (oral)	20	9	9	2
Sulbaktam/ampisilin (parenteral)	20	9	8	3
Klavulanik asit/amoksisilin	20	9	7	4
Toplam	60	27	24	9

Tablo 3. İlaça karşı tolerans.

Grup	Olgu	Çok iyi	İyi	Zayıf
Sulbaktam/ampisilin (oral)	20	10	8	2
Sulbaktam/ampisilin (parenteral)	20	12	7	1
Klavulanik asit/amoksisilin	20	10	10	-
Toplam	60	32	25	3

Tablo 4. Global olarak değerlendirmede 60 olgunun ilaçlara göre dağılımı.

Grup	Olgu	çok iyi	İyi	Orta	Zayıf
Sulbaktam/ampisilin (oral)	20	9	7	1	3
Sulbaktam/ampisilin (parenteral)	20	9	8	-	3
Klavulanik asit/amoksisilin	20	8	8	-	4

TARTIŐMA

Beta-laktamaz enzimini inhibe eden maddelerin eklenmesiyle gerek ampisilin ve gerekse amoksisilin daralmıŐ olan spektrumu yeniden geniŐlemiŐ ve Gram negatif omaklara bağlı üriner infeksiyonlarda daha etkili duruma gelmiŐlerdir (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10).

İnatçı infeksiyonlarda bile % 70 başarılı sonuçlar bildirilmiştir (6, 7).

Komplike olmayan infeksiyonların ayaktan tedavisinde sulbaktam/ampisilin oral ve parenteral, klavulanik asit/amoksisilin oral olarak verilip etkinlikleri araştırılmıştır. 39 hastadan izole edilen bakterilerden ilk sıraları *E.coli*, enterokok ve *Klebsiella* almıŐtır. 1.grupta bakteriyolojik eradikasyon % 90, 2.grupta % 80, 3.grupta % 83 olarak saptanmıŐtır. Klinik ve laboratuvar bulgulara göre tam iyileşme ve iyileşme 1.grupta % 90, 2.grupta % 85 ve 3.grupta % 80 olarak bulunmuŐtur. İlaçlara karşı tolerans ise 1.grupta % 90, 2.grupta % 95 ve 3.grupta ise % 100 iyi olarak saptanmıŐtır.

Görüldüęü gibi gruplar arasında etkinlik, eradikasyon ve tolerans yönünden büyük bir fark bulunamamıŐtır. Her iki preparatla da verilen dozlarla diğer sistemlere zarar verilmediği daha önce yapılan araŐtırmalarla kanıtlanmıŐtır (1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10). Özellikle ayaktan tedavisi düŐünülen bakteriyel ürogenital sistem infeksiyonlarında her yaŐta ilk seçilecek antibiyotikler arasında her iki preparatın da bulunması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Alora B, Limson B M: Efficacy and toleration of sulbactam/ampicillin among thirty eight filipino patients with moderate to severe infections, *Sulbactam: An Advance in Overcoming Bacterial Resistance*, Science Press (1986).
- 2- Ball A P, Fox C, Ghosh D: Sultamicillin: Evaluation of two dosage schedules in urinary infections, *J Antimicrob Chemother* 14: 395 (1984).

- 3- Lees L, Milson J A, Knirsch A K, Greenhelgh K: Sulbactam plus ampicillin: interim review of efficacy and safety for the therapeutic and prophylactic use, *Rev Infect Dis 8 (Suppl 5): S 644 (1986)*.
- 4- 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 Rolinson, A Watson (eds): *Augmentin*" kitabında S 145, Excerpta Med, Amsterdam-Oxford-Princeton (1980).
- 5- Naber K G, Wittenberger R: In vitro activity of aminopenicillins combined with sulbactam, clavulanic acid, or amdinocillin against bacteria isolated from patients with complicated urinary tract infections, *Rev Infect Dis 8 (Suppl 5): S 604 (1986)*.
- 6- Nishiura T: Efficacy of augmentin (BRL 25000) in urinary tract infections, "D A Leigh, O P W Robinson (eds): *Augmentin*" kitabında s.65, Excerpta Med, Amsterdam-Oxford-Princeton (1982).
- 7- Öner A, Anđ Ö, Kural A L: Ampicillin/sulbactamın üriner infeksiyonlara etkisi, *Türk Ürol Derg 14: 305 (1988)*.
- 8- Parry M F: The penicillins, *Med Clin North Am 71: 1093 (1987)*.
- 9- Pitts N E, Knirsch A K, Lees L: Experience with sulbactam/ampicillin, *Proceedings of 14th International Congress of Chemotherapy*, s.25, Univ Tokyo Press, Tokyo (1986).
- 10- 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 Rolinson, A Watson (eds): *Augmentin*" kitabında s. 138, Excerpta Med, Amsterdam-Oxford-Princeton (1980).