

ÜRİNER SİSTEM TAŞ CERRAHİSİNDE AMOKSİSİLİN+KLAVÜLANİK ASİTİN PROFİLAKTİK KULLANIMI

Ali ERGEN, Ahmet ŞAHİN, Serdar TEKGÜL, Haluk ÖZEN,
Doğan REMZİ

ÖZET

Üriner sistem taş hastalığı nedeniyle cerrahi girişim uygulanan 39 hasta randomize olarak üç gruba ayrılmış, birinci grup kontrol grubu olarak alınmış, diğer bir gruba sadece bir gün parenteral, üçüncü gruba ise birinci gün parenteral ve dren çekilene kadar da oral AMC (amoksisilin-klavulanik asit) kullanılmıştır. Postoperatif devrede üriner infeksiyon oranları klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmiş ve profilaktik AMC kullanımının infeksiyon oranlarına etkisi irdelenmiştir.

SUMMARY

Use of amoxicillin+clavulanic acid in urolithiasis surgical prophylaxis.

Thirty nine patients who have undergone surgery for urinary stones were randomly divided into three groups. Prophylactic doses of amoxicillin+clavulanic acid (AMC) were given to two groups in two different regimens and the third group was accepted as the control. Postoperative infection rates were evaluated by clinical and microbiologic means and the efficacy of AMC as a prophylactic antibacterial agent were discussed.

GİRİŞ

Genitoüriner sistem cerrahisinde antibakteriyel profilaksi, preoperatif infekte olmayan hastalarda cerrahi müdahale sonrası infeksiyon gelişmesini önlemek amacıyla uygun antibiyotığın, uygun zaman ve sürede kullanılmasıdır. Profilaktik antibiyotik kullanımının amacı ameliyat sırasında yeterli idrar, kan ve doku düzeylerine ulaşan antibiyotığın ameliyat sırasında inoküle olan veya önceden ameliyat sahasında sayıca az olmakla birlikte var olan bakterileri eradike etmesidir (4).

Betalaktam antibiyotikler 20 yıldan bu yana üriner sistem infeksiyonları tedavisinin temel taşı oluşturmaktadır. Toksik etkilerinin nispeten çok az oluşu, klinikte kolay tolere edilebilen dozlarının üriner sistem için etkili konsantrasyonlara ulaşma yeteneği ve geniş spektrumları betalaktamları terapötik bir seçenek olarak cazip kılmaktadır. Ancak, son yıllarda özellikle anatomik üriner sistem anomalileri veya tekrarlayan antibiyotik kürleri söz konusu olduğunda, betalaktamlara dirençli üriner sistem infeksiyonu insidansının giderek arttığı gözlenmektedir. Bu tip bir direncin mekanizması büyük ölçüde, infekte edici organizmaların salgıladığı betalaktamaz enzimleridir.

Streptomyces clavuligerus tarafından üretilen doğal bir betalaktam olan klavülanik asidin keşfi bu sorun için potansiyel bir çözüm sağlamıştır. Kendi başına çok düşük bir antibakteriyel aktivite gösteren klavülanik asit, ister kromozomla, ister plasmidle yönetilsin, betalaktamazların çoğunu geri dönüşümsüz olarak bağlar ve inaktive eder. Bunun sonucu olarak klavülanik asitle birlikte kullanılan ikinci bir betalaktam, enzimle tahrip olmak yerine klavülanik asit tarafından korunur ve yeniden aktif bir antimikrobiyel olarak etki gösterme özelliğini kazanır (1, 6).

Bu çalışma sadece AMC'nın üriner sistem taş cerrahisinde profilaksideki yerini göstermekle kalmayıp, AMC ile yapılan bir günlük ve daha uzun süreli profilaksi gruplarını karşılaştırmayı da kapsamına almaktadır. Amacımız uygun antibakteriyel ajan ile en etkin ve en kısa süreli profilaksiyi ortaya koyabilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında böbrek veya üreter taşı nedeniyle ameliyat edilen 23 erkek, 16 kadın, toplam 39 hasta alınmıştır.

Bu hastaların hiçbirinde preoperatif idrar kültürlerinde üreme olmamıştır. Hepsinden postoperatif birinci günde tekrar idrar kültürü alınmıştır. İdrar kültürlerindeki üreme, koloni sayısı 10^5 /ml olduğunda müspet kabul edilmiş ve antibiyotik duyarlılık testi Kirby-Bauer kuru disk yöntemiyle gerçekleştirilmiştir.

Hastaların tümünde böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal sınırlarda bulunmuştur.

Bu hastalardan randomize olarak üç grup oluşturulmuştur. 13 hastadan oluşan birinci gruba ameliyattan önceki gece 625 mg AMC (500 mg amoksisilin + 125 mg klavülanik asit) peroral, ameliyatta anestezi induksiyonu ile birlikte 1.2 g AMC (1000 mg amoksisilin + 200 mg klavülanik asit) IV verilmiştir. Sekiz saat ara ile ameliyat günü IV

AMC aynı dozda tekrarlanmış, ertesi günden itibaren de yine sekiz saat ara ile AMC 625 mg tb hastaların drenleri çekilene dek sürdürülmüştür.

İkinci grubu 15 hasta oluşturmuştur ve bu hastalara ameliyattan önceki gece verilen AMC tb'e ek olarak ameliyat sırasında ve o gün verilen toplam üç doz IV 1.2 g AMC'den sonra antibiyotikleri kesilmiştir.

Üçüncü gruptaki 11 hasta kontrol grubunu oluşturmuş ve operasyona antibiyotik kullanmadan alınmışlardır.

Postoperatif dönemde hastalar antipiretik verilmeden izlenmişler ve sekiz saat süreyle 38°C ve üzerinde sublingual ateşi olanlarda klinik muayene ile başka infeksiyon odağı saptanmadığında üriner infeksiyon kabul edilmiştir.

Hastaların tümü flanktan subkostal yaklaşımla opere edilmişlerdir. Hiçbir hastaya nefrotomi yapılmamış, üriner diversiyon uygulanmamıştır. Tüm hastalara operasyonda birer penroz dren yerleştirilmiştir.

Tablo 1'de üç grubun özellikleri belirtilmektedir.

Tablo 1. Gruplar arası özelliklerin karşılaştırılması.

	Dren çekilene kadar AMC alan grup (n=13)	Birinci gün AMC alan grup (n=15)	Kontrol grubu (n=11)
Yaş ortalaması	39	41	42
Böbrek taşı	9 hasta	11 hasta	6 hasta
Üreter taşı	4 hasta	4 hasta	5 hasta
Ortalama ameliyat süresi	80 dakika	85 dakika	75 dakika
Operatif veya postoperatif komplikasyon	-	2	2
Dren çekme süresi	3.3 gün	4.7 gün	4 gün

BULGULAR

AMC ile profilaksiye başlanıp dren çekilene kadar profilaksinin devam ettiği gruptaki 13 hastanın dördünde (% 30) postoperatif ateş gözlenmiştir. Bu dört hastada postoperatif alınan idrar kültürlerinde üreme olmuştur. Bu hastaların antibiyogram testlerine göre birinde AMC yanına ikinci antibiyotik eklenmiş, diğerinde antibiyotik değiştirilmiştir. Kalan iki hastanın ateşleri AMC ile kontrol altına alınmıştır. Bu hastaların hiçbirinde kan kültüründe üreme olmamıştır. AMC kullanma süresi bu grupta, ortalama dren çekme süresi ile aynı, yani 3.3 gün olmuştur.

AMC'nin perioperatif 24 saat süreyle kullanıldığı ikinci grupta 15 hastanın beşinde (% 33) ateş gözlenmiştir. Üç hastanın (% 20) idrar kültüründe üreme olmuş ve yine aynı prensiplere bağlı kalınarak iki hastanın antibiyotiği değiştirilmiştir. Bu gruptaki hastaların ikisinde postoperatif idrar drenajı olmuş ve bu iki hastanın penroz drenleri altıncı gün çekilmiştir. Bu hastaların ateşleri olmamıştır.

Kontrol grubunda ise postoperatif 11 hastanın yedisinde (% 63) ateş olmuştur. Bu 11 hastanın sekizinin (% 72) postoperatif idrar kültürlerinde üreme olması nedeniyle sekizine de antibiyotik başlanmıştır. Bir hastada idrar drenajı olmuş, bir hastada ise yara infeksiyonu gelişmiştir.

Toplam 39 hastanın 15'inde postoperatif idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İdrar kültürlerinde saptanan mikroorganizmalar.

Escherichia coli	8	% 53
Proteus mirabilis	4	% 27
Pseudomonas	3	% 20

Tablo 3'de ise postoperatif dönemde klinik ve laboratuvar olarak saptanan infeksiyon oranları gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. Postoperatif infeksiyon oranları.

Klinik ve mikrobiyolojik değerlendirme	Dren çekilene kadar AMC alan grup	Birinci gün AMC alan grup	Kontrol grubu
Ateşi olan	4 (% 30)	5 (% 33)	7 (% 63)
Ateşi olmayan	9 (% 70)	10 (% 67)	4 (% 37)
Kültüründe üreme olan	4 (% 30)	3 (% 20)	8 (% 72)
Kültüründe üreme olmayan	9 (% 70)	12 (% 80)	3 (% 28)

Klinik değerlendirmede gruplar arası istatistiki farklılık saptanmamıştır. ($\chi^2=3.26$; $p>0.05$); mikrobiyolojik değerlendirmede kontrol grubu diğer gruplardan farklı bulunmuştur ($\chi^2=7.94$; $p<0.025$).

TARTIŞMA

Üriner sistem taş cerrahisinde antibakteriyel profilaksi ameliyat sırasında yeterli doku, idrar ve kan düzeyleri sağlanarak yapılırsa postoperatif infeksiyon insidansını belirgin olarak azaltmaktadır.

Profilaksinin perioperatif bakteriyemiye etkisi olmamakla birlikte, sepsis gelişimini ve buna bağlı oluşacak komplikasyonları önlemektedir. Bu profilaksi için betalaktam ve aminoglikozid kombinasyonu veya tek başına geniş spektrumlu bir betalaktam antibiyotik önerilmektedir (4).

AMC bir betalaktam antibiyotik ile birlikte bir betalaktamaz inhibitörü içeren bir ilaçtır. Betalaktamaz enzimlerinin inhibisyonu tek başına terapötik bir değer taşımaz. Ancak eğer bakterinin betalaktam antibiyotiklerine karşı gösterdiği direncin temelini bu enzim oluşturuyorsa, enzim inhibitörünün kullanılması bakterinin betalaktam antibiyotiğe duyarlılığında bir artış ile sonuçlanır.

Bir betalaktam antibiyotik olan amoksisilin klinikte son 10-15 yılda en sık kullanılan antibiyotiklerden biri durumuna gelmiştir. Bazı bakteri türlerinde zaman içinde amoksisiline karşı direnç gelişirken, bazılarında ise bu direnç amoksisilin ilk ortaya çıktığı zamanlardan beri belirgindir. 1972'lerde *E.coli* ve *P.mirabilis* için amoksisiline direnç belirgin olarak azken, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Serratia* suşlarının çoğunluğunun dirençli olduğu görülmektedir. Amoksisiline karşı bu direnç betalaktamazlara bağlıdır (7).

Amoksisilinin ortaya çıkışından bu yana gösterdiği dirençte artış görülen mikroorganizmaların başında *E.coli* gelmektedir. 1972'lerde % 12 olarak saptanan (7) bu direnç, son yıllarda % 38'e kadar ulaşmaktadır (8).

Klavülanik asit betalaktam halkası içeren, antibakteriyel etkisi düşük, ancak çok sayıda ve değişik betalaktamazın güçlü inhibitörü olan bir bileşiktir (6).

Amoksisilinin klavulanik asit ile birleşimi olan AMC'nin üriner infeksiyon tedavisinde ve taş cerrahisindeki profilaktik kullanımdaki etkinliği de tartışılmazdır.

Childs (2) ürolojide antibiyotik profilaksisi konusunda üreterolitotomi, pyelolitotomi, nefrektomi, parsiyel sistektomi yapılan hastalarda postoperatif infeksiyon insidansının % 10 olduğunu ve profilaksinin ancak yüksek risk taşıyanlarda (diyabetik, yaşlı, debil, immünsuprese, protezli) uygulanması gerektiğini bildirmektedir.

Ancak Larsen ve arkadaşları (4) kontrollü çalışma olmasa da üriner sistem taş cerrahisinde postoperatif infeksiyon komplikasyonunun transüretal cerrahideki ile aynı düzeyde olduğunu ve buna dayanarak üreter ve böbrek taşı ameliyatlarında da antibakteriyel profilaksi yapılması gerektiğini söylemektedirler.

Nielsen ve Madsen (5) ratlarda yaptıkları çalışmada ameliyattan bir buçuk saat önce veya altı saat sonra antibiyotik uygulamada üriner sistem infeksiyonu açısından farklılık bulamamışlardır. Ancak bakterinin kana operasyonda karıştığı düşünülürse preoperatif uygulamanın sepsisi önlemede gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Birçok çalışmada antibiyotiklerin operasyondan bir veya iki saat önce bir doz ve daha sonra 3-4 gün profilaktik kullanımı önerilmektedir. Ancak tek preoperatif dozun veya 24 saat perioperatif profilaksinin hem transüretal hem de açık cerrahide 3-4 günlük antibiyotik kullanımıyla eş olduğu da gösterilmiştir (3).

Bütün bu literatür bilgileri ışığında ve çalışmamızın sonuçlarına dayanarak üreter ve böbrek taşı cerrahisinde antibiyotik profilaksisinin gerektiğini, bu profilaksi için AMC'nin uygun bir antibakteriyel ajan olduğunu ve perioperatif 24 saatlik profilaksinin de yeterli etkinlikte olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

- 1- Brown A G: New naturally occurring beta-lactam antibiotics and related compounds, *J Antimicrob Chemother* 7: 15 (1981).
- 2- Childs S J: Genitourinary surgical prophylaxis, *Infect Surg* 2: 701 (1983).
- 3- Childs S J, Wells W G, Mirelman S: Antibiotic prophylaxis for genitourinary surgery in community hospitals, *J Urol* 130: 305 (1983).
- 4- Larsen E H, Gasser T C Madsen P O: Antimicrobial prophylaxis in urologic surgery, *Urol Clin North Am* 13: 591 (1986).
- 5- Nielsen O S, Madsen P O: Importance and timing of prophylactic antibiotics in urology with a special reference to growth and kill rates of E.coli in genitourinary organs, *J Urol* 123: 608 (1982).
- 6- Reading C, Cole M: Clavulanic acid or beta-lactamase inhibiting beta-lactam from *Streptomyces clavuligerus*, *Antimicrob Agents Chemother* 11: 852 (1977).
- 7- Sutherland R, Croydon E A P, Rolinson G N: Amoxycillin, a new semisynthetic penicillin, *Br Med J* 3: 13 (1972).
- 8- Telfer Brunot W A, Heggie D: A study of urinary tract infection in general practice, *J Infect* 1: 183 (1979).