ALT ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA İLK SEÇENEK: AMOKSİSİLİN / CLAVULANATE

AMOXYCILLIN / CLAVUULANATE: THE FIRST CHOICE IN THE TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT INFECTIONS

LEKİLİ, M., ÖZTÜRK, S.

Konya Hava Hastanesi Üroloji Kliniği

ÖZET

Konya Hava Hastanesi Üroloji Kliniği'ne akut sistit yakınmaları ile müracaat eden 30 kadın hastaya 2 x 625 mgr ve 3 x 625 mgr pozolojide olmak üzere tedavi amacı ile amoksisilin/ klavulanik asit başlanmış ve bu hastalarda ilacın klinik ve bakteriyolojik etkinliği değerlendirilmiştir. 30 hastanın 27'sinde (% 90) bakteri eredikasyonu ve klinik iyileşme sağlanmıştır. Hastaların hiçbirinde herhangi bir yan etki görülmemiştir. 2 x 625 mgr ve 3 x 625 mgr dozajda kullanım arasında herhangi bir istatistiki farklılık saptanmamıştır.

Amoksisilin / klavulanik asit kombinasyonunun akut komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında primer olarak ilk seçilecek antibiyotiklerden biri olduğu sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

The clinical and bacteriologic efficency of amoxycilline/clavulanate were evaluated in the treatment of 30 patients with uncomplicated urinary tract infection.

In 27 of 30 patients (90 %) bacteriologic eradication and clinical cure were obtained. There was no difference between the posology of 2 x 625 mgr/daily and 3 x 625 mgr/daily.

It was concluded that the combination of amoxycillin and clavulanic acid could be useful in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in the posology of 2 x 625 mgr/daily.

GİRİŞ

Amoksisilin üst ve alt üriner sistem enfeksiyonlarının oral tedavisinde sıklıkla kullanılan bir antibiyotiktir. Oral alımını takiben çok kısa bir sürede yüksek bakterisidal üriner konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Aynı zamanda çok geniş spektrumlu olup, hem yetişkin hem de çocuklar tarafından tolere edilebilmektedir[1].

Ancak son yıllarda giderek artan oranda bakteriyel rezistans nedeni ile kullanımı kısıtlanmaktadır. Özellikle enterobakter ve stafilokok grubu bakterilerde bu direnç olayı belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır. Direnç mekanizması bu bakterilerin beta-laktam halkalarını hidroliz eden beta-laktamaz enzimi ile olmaktadır. İşte bu problemin çözülmesinde klavulanik asit türü beta-laktamaz inhibitörlerinin keşfi çığır açmıştır.

Klavulanik asit streptomyces clavuligerus bakterisinden izole edilen ve beta-laktam halkası içeren bir maddedir. Kendisinin esas olarak çok zayıf antibakteriyel özelliği olmasına rağmen beta-laktamaz enziminin çok potent bir inhibitörüdür [2,3].

Klavulanik asit ve amoksisilin kombinasyonu amoksisilin, penisilin, sefalosporin gibi antibakteriyel ajanlara dirençli olan ve özellikle üriner sistemde patojen olan staphylococcus aureus, proteus mirabilis, proteus vulgaris, klebsiella ve E.coli bakterilerine karşı oldukça etkin olabilmektedir[4].

İnsanlarda ilacın her iki komponenti de oral olarak iyi absorbe edilmekte ve serum farmakokinetik davranışı ve idrar ekskresyon karakteristiği son derece yeterli olmaktadır[1, 5, 6].

Bu çalışmada komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında primer tedavi olarak amoksisilin + klavulanik asit kombinasyonunun etkinliği değerlendirildi ve doz şeması tartışıldı.

MATERYAL VE METOD

Akut sistit yakınmaları olan 32-38 yaşları arasında ortalama 35 yaşında toplam 30 hasta çalışma kapsamına alındı.

Akut sistit tanısı, hastaların spontan işemeleri sırasında sistizm yakınmaları tanımlamaları ve orta akım idrarından alınan örneklerden yapılan kültürlerde mlt'de 100.000'nin üzerinde bakteri kolonisi saptanması ile konulmuştur.

İdrar kültürleri ile beraber yapılan antibiyogramlarda izole edilen bakterilerin amoksisilin ve ampisiline dirençli olanları ile enfekte olan hastalar çalışma kapsamına alındı. (sensitivite 20 mikrogram amoksisilin, 20 mikrogram ampisilin ve 10 mikrogram klavulanik asit + 20 mikrogram amoksisilin ihtiva eden disk metodu ile tayin edildi).

30 hasta randomize olarak ve çift kör yöntemi ile iki grupta incelendi (Gerek laboratuardaki teknisyen, gerekse de araştırmacı hangi hastaların hangi grupta olduğunu bilmiyordu).

Grup 1 olarak değerlendirilen 15 hastaya 50 mgr. amoksisilin ve 125 mgr. klavulanik asit günde 2 tablet olarak başlandı.

Grup 2'deki 15 hastaya ise aynı dozda ilaç 3 x 1 tablet / gün olarak başlandı. Her iki grupta da tedavi süresi 7 gün olarak belirlendi. Yine her gruptaki hastalardan tedavi öncesi idrar kültürlerine ilaveten tedavi sonrası 72. saatte idrar kültürleri yinelendi.

Tedaviye alınan tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında total kan sayımı, kan üre azotu, serum kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri ve tam idrar incelemesi (proteinüri yönünden) yapılmıştır. Hastalar tedavi sırasında ilaç yan etkileri yönünden ciddi sorgulamaya tabi tutulmuştur.

Hastaların sistizm semptomlarını ortadan kalkması klinik iyileşme, tedavi sonrası idrar kültürlerinde üreme olmaması ve enfeksiyon görülmemesi ise bakteri eradikasyonu olarak tanımlanmıştır.

SONUÇLAR

Tedavi öncesinde alınan kültürlerde üreyen mikroorganizmaların % 83.33'ü gram negatif, % 16.66'sı gram pozitif bakterilerdir (Tablo 1).

Tedavi sonrası 72. saatte hastalar kontrola çağrıldı. Hem klinik olarak hem de bakteriyolojik olarak sonuçlar alınarak değerlendirildi (Tablo 2).

Grup 1'de 15 hastanın 13'ünde hiçbir yakınma olmadığı saptanırken, 1 hastanın yakınmalarının aynen devam ettiği, 1 hastanın ise yakınmalarında azalma olmakla birlikte tamamen iyileşmediğini ifade etti. Bu 1 hasta karar verilemeyen olarak sınıflandırıldı. Bakteriyolojik olarak ise klinik iyileşme olarak belirlenen 13 hastada üreme olmaz iken (% 86.66), diğer 2 hastada daha önceki bakterilerden farklı olarak yeni bakterilerle olan reenfeksiyon görüldü (% 13.33).

Grup 2'de ise 15 hastanın 14'ünde tam klinik iyileşme görüldü (% 93.33). 1 hasta yakınmalarının azaldığını ifade etti. Bakteriyolojik olarak da 14 hastada bakteri eradikasyonu sağlanırken, 1 hastada aynı bakteri ile olan relaps izlendi. Toplam olarak 30 hastanın 27 tanesinde (% 90) klinik olarak iyileşme ve bakteri eradikasyonu sağlandı.

Hiçbir hastada gastrointestinal intolerans, deri döküntüsü ile ortaya çıkan ilaç yan etkisi olmamış, total kan sayımı ve kan biokimyasında değişiklik saptanmamıştır.

Tablo 2'de ki değerler gözönüne alındığında grup 1 ile grup 2 arasında gerek klinik gerekse de bakteriyolojik açıdan belirgin farklılık görülmemiştir.

Tablo 1. Tedavi öncesi idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar.

Bakteri	Hasta sayısı
E.Coli	23
Staph. aureus	5
Proteus	2
Total	30

Tablo 2. Amoksilin / klavulanik asit ile tedavi edilen 30 hastanın klinik vle bakteriyolojik sonuçları

İlaç dozu	Hst. sayısı	Klinik sonuç			Bakteriyolojik sonuç (72. saatt	
		Etkili	Etkisiz	Karar verilemeyen	Bakter.eradik.	Başarısı
Grup 1 625 mgrx2/günl5		13 (% 86.66)	1	1	13 (% 86.66)	2
Grup 2 625 mgrx3/günl5		14 (% 93.33)	—	1	14 (% 93.33)	1*
Toplam	30	27 (% 90)	1	2	27 (% 90)	3

* Aynı bakteri üredi (relaps)

TARTIŞMA

Alt üriner sistem enfeksiyonları özellikle anatomik yapının farklılığı ve erkekteki bir takım önleyici faktörlerin olmaması (prostatın antibakteriyel özelliği gibi) nedeniyle kadınların en sık üroloji kliniklerine başvuru nedenlerinden biridir. Tedavinin basit olmasına karşın bu tür enfeksiyonlar son yıllarda ortaya çıkan bakteriyel direnç mekanizmaları nedeni ile zaman zaman sorun yaratmaktadırlar.

Öncelikle aminopenisilinlere direnç ilaç seçiminde önemli olmaktadır. Enterobakter ve stafilokok suşlarının pek çoğu amoksisilin, ampisilin, penisilin, karbenisilin gibi geniş spektrumlu pek çok aminopenisilin grubu ilaca karşı dirençli hale gelmişlerdir[1].

Yapılan invitro deneyler sonucunda direnç mekanizmasının bu ilaçlardaki beta-laktam halkasını parçalayıcı (hidroliz edici) beta-laktamaz enzimin varlığı ile izah edilebilmiştir. Beta-laktamazlar bakteri stoplazmasında plazmid yapılarında ve bizzat kromozomda bulunmaktadır[7].

Klavulanik asit kendisi antibakteriyel etkisi minimum olmakla birlikte çok kuvvetli bir beta-laktamaz inhibitörüdür[8]. Amoksisilin ile kombine edildiğinde dirençli mikroorganizmalara karşı son derece etkin olabilmektedir[9, 10].

Bizim çalışmamızda da komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında amoksisilin/ klavulanik asit kombinasyonunun etkinliği belirgin olarak ortaya çıkarılmıştır. 30 hastanın 27 'sinde (% 90) klinik iyileşme ve bakteri eradikasyonu sağlanmıştır. Oral olarak iyi tolere edilebilmesi ve klinik etkinliği ile amoksisilin / klavulanik asit alt üriner sistem enfeksiyonlarında tercih edilebilir bir antibakteriyel ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle direnç mekanizmasına karşı etkinliği güvenli kullanılmasını sağlamaktadır.

İlacın bilinen bulantı, kusma, diare gibi gastrointestinal yan etkileri, deri döküntülerinin hiçbir hastamızda görülmemiş olması, bu ilacın güvenle kullanılabileceğinin bir kanıtı olarak değerlendirilmiştir.

Ayrıca rutin kullanımda komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında 2 x 1 tb/gün ile 3 x 1 tb/gün kullanımının klinik ve bakteriyolojik etkinlik açısından farklılık göstermeyişi ideal pozolojinin 2 x 1 tb/gün olduğunu ortaya koymuştur. Gerek ekonomik olması, gerekse de olası yan etkileri azaltması ve de hasta için kullanım kolaylığı yönünden mümkün olan en düşük dozaj hasta için uygun olacaktır.

Sonuç olarak, ilacın yan etkilerinin azlığı, yüksek başarı oranı ve oral iyi tolere edilebilmesi nedeni ile komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına ve ilk seçilecek antibiyotiklerden biri olarak değerlendirmelidir.

İlacın kan, idrar ve doku konsantrasyonları ile değerlendirilerek daha objektif bulgularla etkinliğinin ortaya konulmasını sağlayacak invitro ve invivo ileri çalışmaların yapılması tartışmasız yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1) **Leng, B.:** Augmentin in the treatment of urinary tract infections due to amoxycillin - resistant bacteria, Proc. Eur. Symp. on Augmentin, Scheveningen June, 1983.

2) **Paisley, J.W., Washington, J.A.:** Combined activity of clavulanic acid with ticarcillin against ticarcillin-resistant gram-negative bacilli, Antimicrob Agents Chemother. 14:224, 1978.

3) **Reading, C., Cole, M.:** Clavulanic acid, a beta-lactamase-inhibiting beta-lactam from streptomyces clavuligerus. Antimicrob. Agents. Chemother. 11: 852, 1977.

4) **Comber, K.R., Horton, R., Layte, S.J., Whith, A.R.:** Augmentin: Antibacteriel activity invitro and invivo. Proceeding of the first symposium, 3-4 July Amsterdam, p.19, 1980.

5) **Martinelli, R., Lopes, A.A., de Oliveira, M.M.G. et al.:** Amoxycilline-Clavulani Acid, in treatment of urinary tract infection due to gram-negative bacteria resistant to penicillin. Antimicrob. Agents Chemother. 20: 800, 1981.

6) **Wiedmann, B. et al.:** J. Antimicrob. Chemother. 24: 1, 1989.

7) **Roy, C., Segura, C. et al.:** J. Antimicrob Chemother. 24: 41, 1989.

8) **Bush, K.:** Beta-lactamases inhibitors from laboratory to clinic.: Clinical microbiology Reviews, 1: 109, 1988.

9) **Hunter, P.A., Coleman, K., Fisher, J., Taylor, D.:** Invitro synergistic properties of clavulanic acid with ampicilin, amoxycillin and ticarcilin: J. Antimicrob. Chemother. 6: 455, 1980.

10) **Wide, R., Andrews, J.M., Bedford, K.A.:** Invitreo study of clavulanic acid with pencillin, amoxycillin and carbenicilin.: Antimicrob. Agenst Chemother. 13: 389-393, 1978.

11) **Fischbach, M., Simeoni, U. et al.:** Urinary tract infections with tissue penetration in children: Cefotaxime compared with amoxycilline/clavulanate J. Antimicrob Chemother. 24: 177, 1989.