



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ

Cilt: 14, Sayı: 3, 305-308, 1988

AMPICILLIN / SULBACTAM'IN ÜRİNER ENFEKSİYONLARA ETKİSİ EFFECT OF AMPICILLIN/SULBACTAN ON URINARY INFECTIONS

ÖNER, A.^(*), ANĞ, Ö.^(**), ÖZ, V.^(**), KURAL, A.R.^(*), YALÇIN, V.^(*), GÜRTUĞ, A.^(*), ERÖZEN-
Cİ, A.^(*)

GİRİŞ

Günümüzde beta-laktamaz salgılayan bakteri suşları insidansının gittikçe artması, uzun yıllardır üriner enfeksiyonlara karşı kullanılan ampicillinin etkinlik derecesini oldukça kısıtlamıştır. Bu nedenle beta-laktamaz enzimine karşı inhibitör maddeler araştırılmış ve bu özelliği olan clavulonik asid ve sulbactom bulunarak ampicillin ve amoksisiline kombine edilmek suretiyle klinik uygulamaya sunulmuştur (1, 3, 4, 5).

Biz de çalışmamızda, ampicillin/sulbactam kombinasyonunun Gram-negatif çomakların etken olduğu üriner enfeksiyonlardaki etkinlik derecesini değerlendirmeye çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubumuzu, Gram-negatif çomakların etken olduğu üriner enfeksiyonu olan 20 olgu oluşturmaktadır. Olgularımızın en genci 13, en yaşlısı 80 yaşında olup, yaş ortalaması 50'dir (Tablo 1).

İdrar analizlerinde pyüri saptanan olgularımızdan steril şartlarda midstream idrar örnekleri alınarak kültür ve antibiogramları yapılmıştır. Ancak antibiotik, antibiogram sonuçlarına bakılmaksızın verilmiştir. Antibiotik intramusküler yolla günlük 2 gr. ampicillin, 1 gr. sulbactam dozunda, iki eşit doza bölünerek bir hafta süreyle verilmiştir. Tedaviden üç gün sonra idrar analizleri ve kültürler tekrarlanmıştır. Yine olgularımızda tedavi öncesi ve sonrası kanda hematokrit, lökosit sayısı, üre, kreatinin, SGOT, SGPT düzeyleri tayin edilmiş, ayrıca beklenebilecek çeşitli yan etkiler araştırılmıştır. Ancak penicillin ve ampicilline allerjisi olan hastalar çalışma grubumuza alınmamıştır.

(*) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

(**) İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Anabilim Dalı

Tablo 1: Üriner Enfeksiyonlu Olgularımızda Yaş Dağılımı

Yaş Grubu	Olgu Sayısı
11-20	2
21-30	3
31-40	1
41-50	2
51-60	6
61-70	3
71-80	3
Toplam	20

Tablo 2: Üriner Enfeksiyonlu Olgularımızda Klinik Tanı

Tanı	Olgu Sayısı
Kronik pyelonefrit	1
Kronik pyelonefrit + böbrek taşı	6
Post operatuar sistit	13
Toplam	20

BULGULAR

Olgularımızın 7'si kronik pyelonefrit olup, bunun biri dışında hepsi böbrek taşına bağlıdır. 13 olgu ise prostatektomi sonrası gelişen mesane enfeksiyonlarıdır (Tablo 2).

Tablo 3: Üriner Enfeksiyonlu Olgularımızda Tedavi Öncesi İzole Edilen Bakteriler

Bakteri Cinsi	Olgu Sayısı
E. Coli	3
Enterobakter	3
Klebsiella oxytoca	1
Klebsiella pneumonia	1
Nonfermentatif Gram-negatif çomaklar	5
Proteus vulgaris	1
Pseudomonas aeruginosa	4
E. Coli + nonfermentatif Gram-negatif çomaklar	1
Nonfermentatif Gram-Negatif çomaklar + Pseudomonas cinsi	1
TOPLAM	20

Grubumuzda sadece iki olguda mikst enfeksiyon söz konusudur. Diğerlerinin idrarından sadece tek etken ayırt edilmiştir. Belirli bir mikroorganizma hakimiyeti söz konusu değildir. 20 olgudan ayırt edilen 22 etkenden 7'si Nonfermentatif Gram-negatif çomaklar, 5'i *Pseudomonas aeruginosa*, 4'ü *E. Coli*, 3'ü Enterobakterdir. Ayrıca 2 değişik *Klebsiella* suşu ile bir de *Proteus vulgaris*'e rastlanmıştır (Tablo 3).

İzole ettiğimiz 22 bakteri suşu üzerindeki invitro deneyimlerimize göre, sulbactam ile kombine edilen ampicillin'in duyarlık derecesi, saf olana göre yaklaşık olarak iki mislinden fazla artmıştır. Ancak 3. jenerasyon sefalosporinlere örnek aldığımız cefoperazone ve ceftriaxon invitro olarak ampicillin sulbactam kombinasyonundan daha üstün görülmektedir. Yine bu grupta bir aminoglikosid olan gentamisin'e göre ampicillin/sulbactam biraz daha üstün gibi görünmektedir (Tablo 4).

Tablo 4: Üriner Enfeksiyonlu Olgularda Tedavi Öncesi Antibiogram Sonuçları

BAKTERİ CİNSİ	Ampicillin			Sulbactam/Amp.			Cefoperazone			Ceftriaxon			Gentamisin		
	Du.	A.Du	Di	Du	A.Du	Di	Du	A.du	Di	Du	A.Du	Di	Du	A.du	Di
<i>E. Coli</i>	2	1	1	2	—	2	4	—	—	4	—	—	2	2	—
Enterobakter	—	—	3	2	—	1	2	—	1	3	—	—	1	1	1
<i>Klebsiella Oxvtoca</i>	—	—	1	—	—	1	—	—	1	—	—	1	—	—	1
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1	—	—	—	—	1	1	—	—	1	—	—	1	—	—
Nonfermentatif Gram(-)çomaklar	2	—	3	4	2	1	6	—	1	7	—	—	3	—	4
<i>Proteus vulgaris</i>	—	—	1	—	—	1	—	—	1	—	—	1	—	—	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—	1	4	4	—	1	3	1	1	2	2	1	1	—	4
TOPLAM	5	2	15	12	2	8	16	1	5	17	2	3	8	3	11

Tablo 5'de, tedavi sonrası durum görülmektedir. Olgularımızın 13'ünde tam şifa, 1'inde düzelve sağlanmıştır. Diğer bir deyimle ampicillin/sulbactam kombinasyonu genel açıdan % 70 oranında etkili olmuştur.

Başarısız sonuç alınan 6 olguyu gözönüne aldığımız zaman, ikisinde tedavi öncesi ve sonra aynı bakteri üremiştir. 4'ünde ise tedavi sonrası üreyen bakteri öncesine göre farklıdır. Bu olgularda dikkatimizi çeken husus, tedavi öncesi üreyen bakterilerin Nonfermentatif Gram-negatif çomaklar, ya da proteus grubundan bakteriler olmalarıdır (Tablo 6).

Bu da gözönüne alınırsa bakteriyolojik şifanın daha da yüksek olduğu söylenebilir.

Tablo 5: Tedavi Sonrası Kültür Sonuçları

Bakteri Cinsi	Olgu Sayısı	%
Steril kalanlar	13	
Düzelme	1	70
E. Coli	3	
Klebsiella pneumonia	1	
Proteus mirabilis	1	30
Pseudomonas cinsi	1	
TOPLAM	20	100

Tablo 6: Tedavi Sonrası İzole Edilen Bakteriler

Olgu	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
1	E. Coli	E. Coli
2	Klebsiella pneumonia	Klebsiella pneumonia
3	Nonfermantatif Gram-negatif çomak	E. Coli
4	Nonfermantatif Gram-negatif çomak	Proteus mirabilis
5	Nonfermantatif Gram-negatif çomak	Pseudomonas cinsi
6	Proteus vulgaris	E. Coli

İnvitro, invivo sonuçlarımızı kıyasladığımızda 6 olguda uyumsuzluk saptanmıştır. 2 olgudan elde edilen suşlar antibiotiğe karşı duyarlı olduğu halde tedavi sonrası başarısız sonuç alınmıştır. ancak bunlardan birinde tedavi sonrası Non-fermentatif bakteriler + Pseudomonas yerine Proteus mirabilis üremiştir. Daha enteresani 4 olgudan elde edilen 5 ayrı suş (Enterobakter, Pseudomonas, E. Coli, Non-fermentatif Gram-negatif çomaklar, Klebsiella oxytoca) antibiotiğe karşı dirençli görülmesine rağmen, uyguladığımız tedavi dozunda elimine edilmişlerdir (Tablo 7a, 7b).

Tablo 7a: İnvitro Dirençli Olup İnvivo Etkilenen Bakteri Suşları

Enterobakter

Pseudomonas

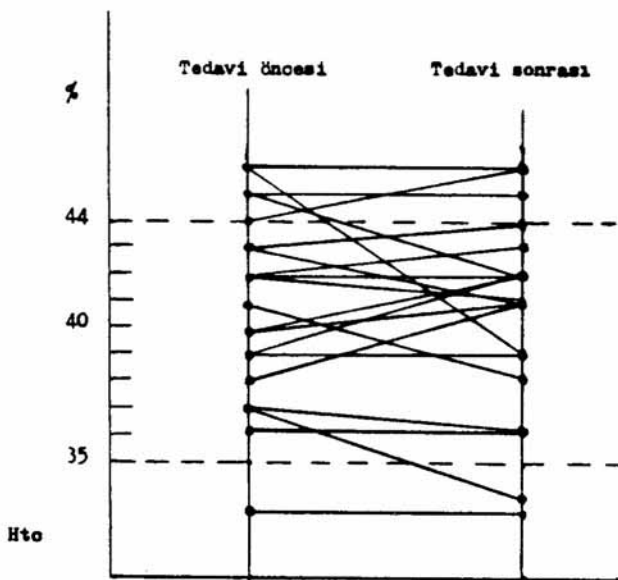
E. Coli + Non-fermentatif Gram-negatif çomaklar

Klebsiella oxytoca

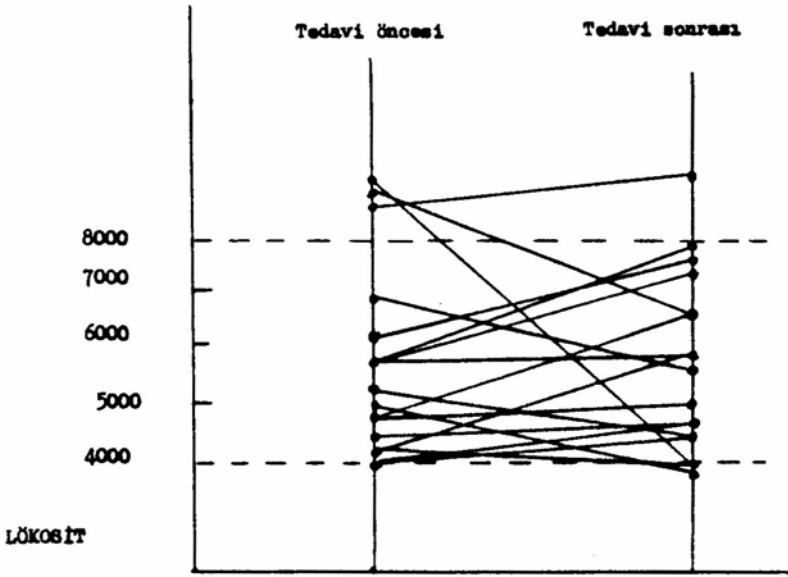
Tablo 7b: İnvitro Duyarlı Olup İnvivo Başarısız Olan Olgulardan Elde Edilen Bakteri Suşları

Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
E. Coli	E. Coli
Non-fermentatif Gram-negatif çomak	
+ Pseudomonas	Proteus mirabilis

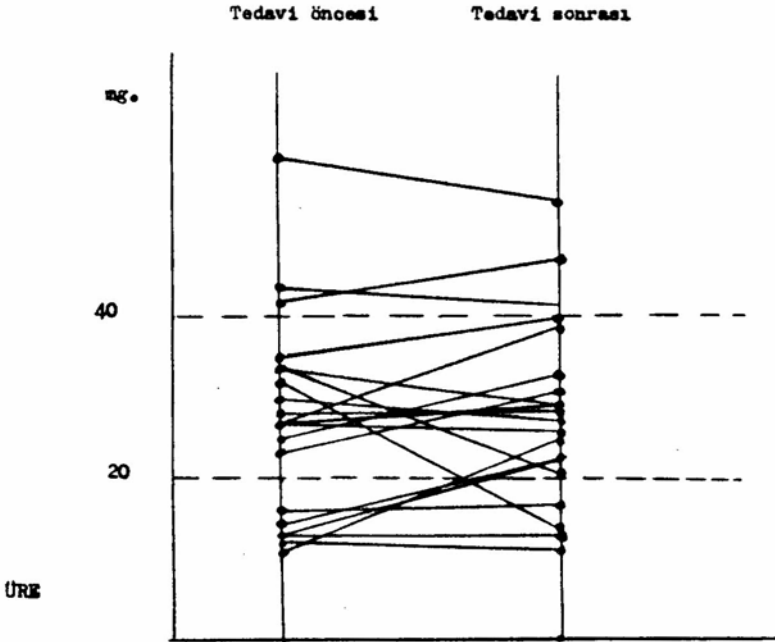
Grubumuzdaki tüm olgularımız enjeksiyon yerindeki ağrıdan şikâyet etmişlerdir. Bundan başka bulantı, kusma, diyare, deri döküntüsü gibi herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Ayrıca 18 olguda yaptığımız değerlendirmeye göre anemi, lökopeni, üre, kreatinin, SGOT, SGPT seviyelerinde de herhangi bir yükselme görülmemiştir (Tablo 8, 9, 10, 11, 12, 13). Bu olgular içerisinde sayısı az olmakla beraber lökosit sayımı 5000'in, hematokriti 38'in altında olanlar dahi vardır. Yine üresi % 56 mg. olan bir olgu ve SGPT değeri normalin üzerinde olan 2 olguda da yükselme görülmemiştir.



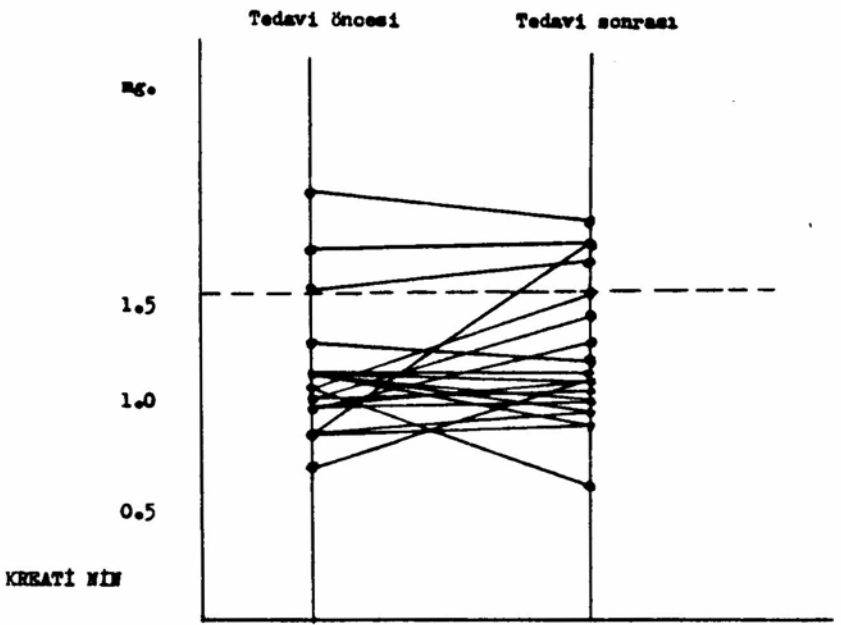
Tablo 8: Tedavi Öncesi ve Sonrası Htc Değerleri



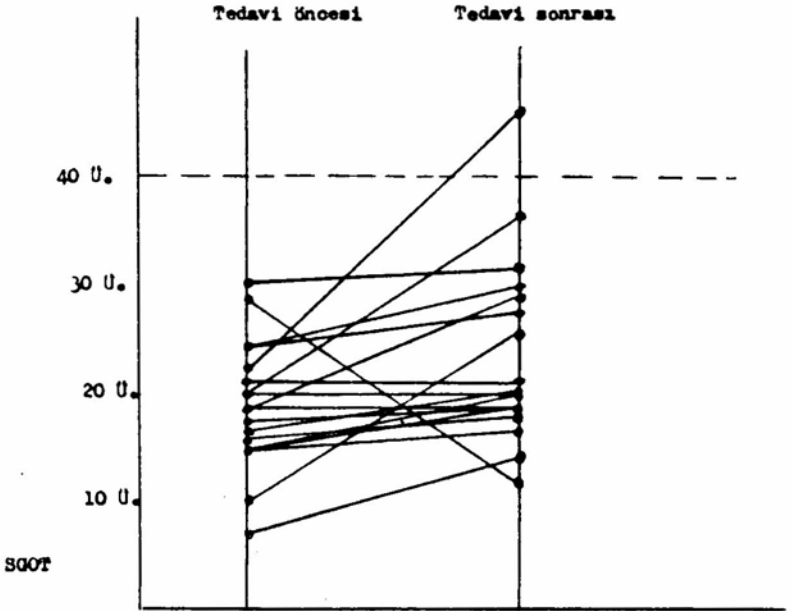
Tablo 9: Tedavi Öncesi ve Sonrası Lökosit Değerleri



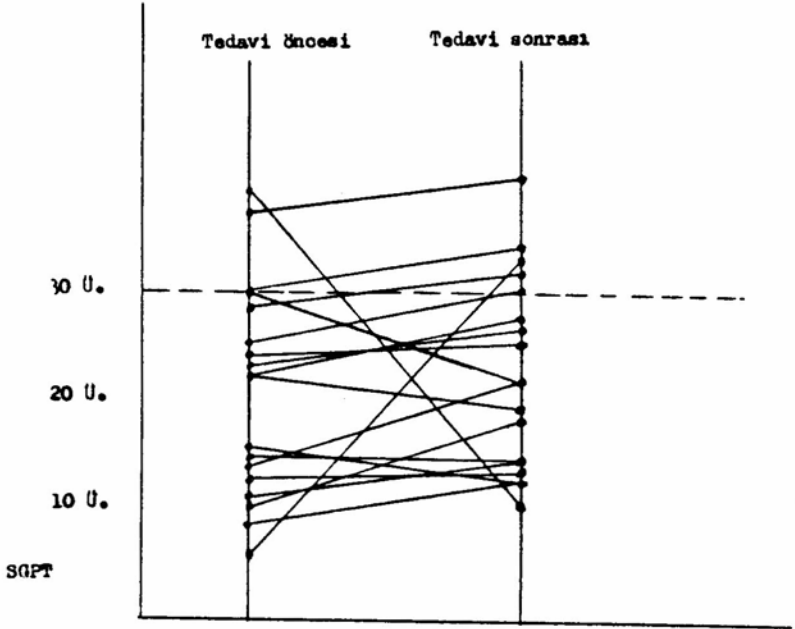
Tablo 10: Tedavi Öncesi ve Sonrası Üre Değerleri



Tablo 11: Tedavi Öncesi ve Sonrası Kreatinin Değerleri



Tablo 12: Tedavi Öncesi ve Sonrası SGOT Değerleri



Tablo 13: Tedavi Öncesi ve Sonrası SGPT Değerleri

TARTIŞMA

Ampicillin'e karşı dirençli bakteri suşlarının artması ve buna bağlı olarak klinik başarı oranının günden güne azalması, son yıllarda üriner enfeksiyonlarda bu antibiyotikğin pek tercih edilmemesine yol açmıştır. Beta-laktamaz etkisiyle doğan dirençliliğin önlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar sonrası ampicilline kombine edilen ve beta-laktamaz inhibitörü etkisi gösteren sulbactam ilavesiyle hem gram-pozitif koklar, hem de Gram-negatif çomakların sebep olduğu üriner enfeksiyonlarda başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (3, 4, 5).

Nitekim Lee ve ark. ampicillin/sulbactam kombinasyonu uyguladıkları üriner enfeksiyonlu hastaların % 76'sında tam şifa, % 22'sinde ise belirgin bir iyileşme sağladıklarını, sadece % 2'sinde başarısız sonuç aldıklarını belirtmişlerdir (3). Klinik ve bakteriyolojik araştırma yapan ve sonuçları bakteriyolojik esasa dayanarak değerlendiren Pitts ve ark. bu antibiyotikğin E. Coli'lerin sebep olduğu üriner enfeksiyonlarda % 96.4, Klebsiella ve Proteus suşlarının etken olduklarında ise % 100 etkili olduğunu bildirmişlerdir (5). Alora ve ark. 6'sı böbrek, 3'ü mesane enfeksiyonu olan toplam 9 hastada bu antibiotik kombinasyonunu denemişler ve 5'inde tam şifa, 2'sinde de iyileşme görüldüğünü saptamışlardır (1). Üriner enfeksiyonlu hastalardan izole ettikleri Gram-negatif çomak ve Gram-pozitif koklarla invitro incelemeler yapan Naber ve ark. ampicillin/sulbactam kombinasyonunun, sadece ampicillin'e nazaran daha etkili olduğunu ortaya koymuşlardır (4). Ayrıca Dorflinger ve ark. değişik bir çalışma olarak tran-

suretral girişim uyguladıkları hastalarda profilaktik açıdan cefoxitin ve ampicillin/sulbactam kombinasyonunun etkilerini karşılaştırmışlar ve bu iki antibiotiğin de bu konuda faydalı olduğu gibi aralarında etkinlik derecesi bakımından bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir (2).

Oldukça inatçı enfeksiyon olgularını kapsayan grubumuzda gerek klinik olarak % 70 başarılı sonuç alınması ve gerekse invitro deneylerde saf ampicillin ile sulbactam'la kombine şeklinin sonuçlarını karşılaştırdığımızda, sulbactam'ın ampicillin'in etkisini canlandırdığı görülmüştür. Böylece özellikle böbrek, karaciğer yetmezliği gibi özel durumları olan olgularda non-toksik olan bu antibiotiğin tekrar klinik uygulama alanına sokulabileceğini söyleyebiliriz. Ampicillin'e karşı allerjiiyi bir tarafa bırakacak olursak, elde ettiğimiz sonuçların da teyit ettiği gibi hemopoetik sistem, böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine bu antibiotiğin zararlı bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (2, 3, 5).

Çalışmamızda iki husus dikkatimizi çekmiştir. Bunlardan, birincisi invitro deneylerle invivo sonuçların her olguda uyumluk göstermemesidir. Kanaatimizce direnci düşük olan olgularda, bakteriler invitro olarak antibiotiğe duyarlı görülmesine rağmen invivo etkili olamamıştır. Bunun aksine invitro olarak bakteriler antibiotiğe az duyarlı ya da dirençli görünmesine karşın planladığımız dozlarda invivo etkili olmuştur. Bunu da organizmadaki humoral ve hücrel müdafa mekanizmasının yanında uyguladığımız doza bağlamaktayız. Zira çoğu antibiotiğin bakteri süşunun dirençli olmasına karşın belirli dozların üzerine çıkıldığı zaman bakterisit etkisi görüldüğü bilinmektedir.

İkinci enteresan husus da başarısız kalınan olguların bir kısmında tedavi sonrası üretilen bakterilerin öncekilerden farklı olmasıdır. Bilindiği gibi Proteus grubu bakteriler besi yerlerinde o kadar yaygın şekilde üremektedirler ki, diğer bakteri kolonileri bunların arasında atlanabilmektedir. Yine, Nonfermentatif Gram-negatif çomaklar diğer bakterilerin üremesini maskeleyebilmektedir. Ancak bunlar ortadan kalktıktan sonra diğer süşler üreyebilmektedir. Nitekim grubumuzda da başarısız sonuç aldığımız grupta, birinde Proteus diğerlerinde Nonfermentatif Gram-negatif çomaklar etkendir.

Bu arada klinik olarak karşılaştırma imkânımız olmamakla birlikte invitro kıyaslamamızda sulbactam/ampicillin kombinasyonunun bir aminoglikosid örneği olan gentamisinden biraz daha üstün olduğunu, ancak 3. jenerasyon sefalosporinlerden cefaperazone ve ceftriaxon'un ise günümüzde daha etkili ve tercih edilebilir özelliğini koruduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak sulbactam'a kombine ampicillin'in Gram-negatif çomakların tedavisinde etkili olabilecek nontoksik bir antibiotik olduğunu söyleyebiliriz.

ÖZET

Çalışmamızda Gram-negatif çomakların etken olduğu üriner enfeksiyonlarda betalaktamaz inhibitörü olan sulbactam ile kombine edilmiş ampicillin'in etkinlik derecesi araştırılmıştır.

Grubumuzda 7 böbrek, 13 mesane enfeksiyonu olgusu olmak üzere toplam 20 olgu mevcuttur. Olgularımızda tedavi öncesi ve sonrası mid-stream idrar örnekleri alınarak mikroskopik incelemeleri, kültür antibiogramları yapılmış, ayrıca kanda hematokrit, lökosit sayımı, üre, kreatinin SGOT, SGPT seviyeleri ölçülmüştür.

Hastalara 7 gün süre ile, intramusküler yoldan günde 2 eşit doza bölünerek toplam 2 gr. ampicillin ve 1 gr. sulbaktam verilmiştir.

Sonuç olarak, Gram-negatif çomakların etken olduğu üriner enfeksiyonlarda, sulbaktam ilavesinin ampicillin etkisine canlılık kazandırdığı kanaatine varılmıştır.

Grubumuzdaki olgularda, enjeksiyon yerindeki lokal ağrı dışında bulantı, kusma, diyare, deri döküntüsü, hemopoetik sistem, böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine antibiotiğin herhangi bir yan etkisi görülmemiştir, ancak ampiciline karşı allerjik olan olgular çalışmaya alınmamıştır.

SUMMARY

The efficacy of ampicillin combined with a beta-lactam inhibitor called sulbactam was tested on urinary infections due to Gram negative bacteria.

There were 20 patients in our group, 7 of them had renal and 13 them had vesical infections. Urine analysis, cultures, antibiotic susceptibility tests were performed before and after the treatment in each case. Besides the bacteriological test, blood counts and serum urea, creatinin, SGOT, SGPT levels were determined. The antibiotic has been given via intramuscular route, in doses of 2 gr. for ampicillin and 1 gr. for sulbactam per day, for 7 days.

It was concluded that the combination of sulbactam enhanced the effect of ampicillin. We didn't recognise any side effect such as nausea, vomiting, diarrhoe, skin rashes except local pain, but patients who have allergic reactions due to ampicillin were not included in this study. And also the drug hasn't any harmful effect on hemopoetic, renal and liver functions.

KAYNAKLAR

1. Alora, B., Limson, B.M., Antonio-Velmonte, 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. Dorflinger, T., Madsen, P.O.: Antibiotic prophylaxis in transurethral surgery: A comparison of sulbactam-ampicillin and cefoxitin. Infection, 13: 66-69, 1985.
3. Lees, L., Milson, J.A., Knirsch, A.K., Greenhalgh, K.: Sulbactam plus ampicillin: Interim review of efficacy and safety for therapeutic and prophylactic use. Reviews of Infectious Diseases, Suppl. 8: 644-650, 1986.
4. Naber, K.G., Wittenberger, R.: In Vitro activity of aminopenicillines combined with sulbactam, clavulanic acid, or amdinocillin against bacteria isolated from patients with complicated urinary tract infections. Reviews of Infectious Diseases, Suppl. 8: 604-608, 1986.
5. Pitts, N.E., Kmirsch, A.K., Lees, L., McBride, T.J., Mehta, D.J.: Experience with sulbactam/ampicillin. Proceedings of 14th International Congress of Chemotherapy, pp. 25-34, Kyoto, 1985.