

Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Sulbactam/Ampicillin ile Klinik Çalışma

A CLINICAL TRIAL WITH SULBACTAM/AMPICILLIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Dr. Uğur GÖNÜLLÜ*, Doç. Dr. Numan NUMANOĞLU* Dr. Özlem ÖZDEMİR*
Dr. İsmail SAVAŞ*, Op. Dr. **Unsal** ERKAM**, Dr. Ömer ALTUNTAŞ*

* AÜTF Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D., ERZURUM

** SSK Ankara Hastanesi KBB Kliniği, ANKARA

ÖZET

25 Pnömoni olguda on gün süre ile, günde iki kez 1 g ampicillin + 0,5g sulbactam parenteral olarak uygulandı. Bir olguda başka bir etkenle kolonizasyon gözlemlendi; diğer 24 olguda klinik, bakteriyolojik ve radyolojik iyi sonuç alındı.

Anahtar Kelimeler: Solunum yolu enfeksiyonu, Sulbactam/ampicillin

T Klin Araştırma, 1991, 9:14

Aerop ve anaerop, Gram-pozitif ve Gram-negatif pek çok bakteride Bacta-lactam antibiyotiklere karşı giderek artan bir ölçüde, direnç gelişimi izlenmektedir. Bu direnç sıklıkla, antibiyotikteki Beta-lactam halkasını hidrolize uğratma yeteneğine sahip Beta-lactamaz varlığına bağlıdır. Geliştirilen semi-sentetik penisilinler ve cephalosporinler bu soruna çözüm getirememiştir (1,2).

Sulbactam (penicillanic acid sulfon) irreversible bir Bctalactamase inhibitörüdür (İnhitar inhibitörü). Ampicillin ile kombine edilerek kullanıldığında ampicilline direnç kazanmış olan Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Haemophilus influenza, Escherichia coli gibi organizmaları tekrar duyarlı hale getirir. Ayrıca sinerjik etki ile ampicillinin etki spektrumunu genişletir ve Gram-negatif enterik basiller ve Bacteroides fragilis dahil hemen tüm anaeroplara karşı

Geliş Tarihi: 5.1.1990

Kabul Tarihi: 4.5.1990

Yazışma Adresi: Dr. Uğur GÖNÜLLÜ
AÜTF Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz
ABD, ERZURUM

SUMMARY

We used sulbactam + ampicillin parenterally. (2x1 g ampicillin + 0,5 g sulbactam) for ten days, in the treatment of 25 patients with pneumoniae. We saw colonisation with pneumoniae. We saw colonisation with another micro organism in 1 patient; but we had good results in the other 24 patients.

Keywords: Respiratory tract infections, Sulbactam/ampicillin

Turk J Resc Med Sci, 1991, 9:14

da etkili olmasını sağlar. Sulbactam ampicillin kombinasyonunda oran 1:2 dir (1,2,4,5).

Bizim çalışmamızın amacı, bakteriyel etyolojili pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarında Sulbactam/Ampicillin'in

- Klinik ve bakteriyolojik etkinliğini
- Kullanım güvenliğini ve toleransı değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Haziran 1988 tarihinde SSK Ankara Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran pnömoni tartılı 25 olgu ile yapıldı. Olgular genel durumlarına göre yatarak veya ayakta, on gün süre ile parenteral Sulbactam/Ampicillin (Duocid) ile tedavi edildi. (Günde 2 kez iv veya im yolla 1 g Ampicillin + 0,5 Sulbactam uygulandı.)

Hastalarda tanı; öykü, fizik muayene, mikrobiyolojik tetkik, akciğer radyografisi ile kondu.

İlaça karşı allerjisi olanlar, hamile veya emziren kadınlar, nötropenili, terminal evrede hastalar, böbrek yetmezliği olanlar çalışmaya alınmadı.

Kültür için örnek tedaviden önce çift kanüllü sonda ile, peroral yolla intratrakeal olarak alındı. Bu yolla mikroorganizma üretilmeyen olgularda balgam kültürü yapıldı. Her kültürde antibiogramı uygulandı.

Hastalarda günlük ateş, 3 günde bir semptom ve fizik muayene bulgularının izlenmesi, başlangıç ve tedavi sonrası akciğer radyolojisi, laboratuvar kontrolleri yapıldı. Tedavi sırasında izlenen yan etkiler kaydedildi.

Sonuçlar; klinik etkinlik (şifa, iyileşme, başarısız), bakteriolojik etkinlik (şifa, kısmi eradikasyon, başarısız, kolonizasyon, süperinfeksiyon), tolerans (çok iyi, iyi orta, zayıf), global etki (çok iyi, iyi, orta, zayıf) şeklinde değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 25 olgunun sonuçları Tablo 1 de izlenmektedir.

25 olgunun 7 si kadın (% 28), 18 i erkektir (% 72). Hastaların yaşları 17-70 arasında değişmektedir; tümü pnömoni tanısı almıştır. İntratrakeal aspirasyon, olguların tümüne uygulanmış olup sadece 4 ünde (% 16) kültürde üreme olmuştur. Kalan 21 (% 84) olguda ise etyolojik ajan balgam kültürü ile saptanmıştır. 2 olguda (% 8) etken streptokok, 5 olguda (% 20) staf aureus, 18 olguda (% 72) ise pnömokoktur.

Klinik etkinlik değerlendirmesinde; 23 olguda (% 92) tüm bulgu ve semptomlar kayboldu, yani şifa ile sonuçlandı. 2 olguda (% 8) ise bulgu ve semptomlar kısmen düzeldi, "iyileşme" olarak değerlendirildi.

Bakteriolojik etkinlik değerlendirilmesinde tüm etkenler Sulbactam + Ampicilline duyarlı çıktı. Pnömonoklu bir olguda (% 4) balgamda Staf. aureus ile kolonizasyon izlendi. 24 olguda başlangıçta saptanan patojenler eradike edildi veya kültüre elverişli materyal kalmadı.

25 olgunun 6 sında (% 24) kaşıntı şeklinde yan etki saptandı, hiçbir olguda tedaviyi kesmeyi gerektirmedi.

Global etkinlik açısından 1 olgu (% 4) orta, 7 olgu (% 28) iyi, 17 olgu (% 68) çok iyi olarak değerlendirildi.

Olguların tümünde tedavi sonunda radyolojik düzelme saptandı.

Ateş, 4 olguda (% 16) 4. gün, 18 inde (% 72) 3. gün, 3 olguda (% 12) 2. gün normale döndü.

Lökositoz, tedavi sonunda tüm olgularda düzeldi.

TARTIŞMA

Sulbactam Beta-lactamase inhibitörüdür, penisilline rezistan organizmalara karşı etkilidir. İnsanlarda sulbactamın farmakokinetiği ampicillin ve amoxycillin ile benzerdir. Bu nedenle sulbactam + ampicillin kombinasyonunun daha etkin olacağı düşünülmüş ve klinikte kullanımı başlamıştır (1).

Mehtar ve arkadaşları solunum yolu infeksiyonu olan 26 hastada parenteral sulbactam + ampicillin ile yaptıkları bir çalışmada 22 olguda klinik ve bakteriolojik olarak iyi yanıt almışlar (% 85), sadece bir olguda ek tedaviye gerek görmüşler; sonuç olarak 500 mg sulbactam + 1 g ampicillin'in etkin olduğuna karar vermişlerdir (3).

Oviasu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada lobar pnömonili 20 olguda sulbactam (500 mg) + ampicillin (1 g) intramuscular olarak günde 3 kez uygulanmıştır. 17 olguda 24 saatte ateş düşmüş, 14 günde radyolojik gerileme saptanmış; ampicilline rezistan balgam örnekleri olan 2 olguda ateş 5. günde düşmüş, 14. günde radyolojik gerileme izlenmiş. Bir hastada ateş düşmemiş, semptomlar düzelmemiş (4).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada parenteral sulbactam + ampicillin uygulanmış, 19 olgunun 17 sinde başarılı klinik sonuç alınmış. 4 olguda tedavi sonunda kolonizasyon saptanmış; bunlardan 3 ü *Pseudomonas aeruginosa*, 1'i *Klebsiella pneumoniae* imiş. İlaç iyi tolere edilmiş, yan etki gözlenmemiş (2).

Bir başka çalışma Avusturya'da yapılmış, pnömonili 15 olgu günde 3 g sulbactam + 6 g ampicillin ile 8-12 gün tedavi edilmiştir. 15 olgunun 13'ünde klinik yanıt alınmış, 4 olguda döküntü, diare, bulantı ve tromboflebit saptanmış (2).

Belçika'da yürütülen bir çalışmada solunum yolu infeksiyonu olan 11 olguya sulbactam + ampicillin uygulanmış; çalışmada kalan 9 olgunun 8'inde başarılı klinik sonuçlar elde edilmiş; 5 olguda enjeksiyon yerinde ağrı, 1 olguda bulantı, 1 olguda kusma olmuş (2).

A.B.D.'de yapılan bir çalışmada solunum yolu infeksiyonu olan 23 hasta sulbactam + ampicillin ile tedavi edilmiş. 17 olgu değerlendirilmiş, 15'inde klinik ve bakteriolojik düzelme sağlanmış. Tedaviye yanıt vermeyen 2 olguda *S. mancesceus* ve *K. Pnemumoniae* gibi kombinasyona dirençli ajanlar saptanmış. 2 olguda bulantı, 1 olguda diare izlenmiş (2).

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Olguların Özellikleri ve Sonuçlar

Vaka No.	Yaş	Cins	Tanı	Üretilen Etken	Tolerans (Yan etki)	Klinik Etki	Bakteriyolojik Etki	Global Değerler
1	18	E	Pnömoni	Streptokok (Balgam)	İyi (Kaşınrtı)	Şifa	Şifa	iyi
2	50	E	Pnömoni	Pnökok (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
3	21	E	Pnömoni	Pnökok Staf.aureus (Balgam)	Çok iyi	İyileşme	Kolonizasyon	Orta
4	42	K	Pnömoni	Pnökok (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
5	35	E	Pnömoni	Staf.aureus (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
6	54	E	Pnömoni	Pnökok (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
7	70	E	Pnömoni	Pnökok (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
8	34	E	Pnömoni	Pnökok (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
9	59	E	Pnömoni	Pnökok (intratrakeal aspirasyon materyali)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
10	45	E	Pnömoni	Staf.aureus (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
11	20	E	Pnömoni	Pnökok (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
12	35	E	Pnömoni	Pnökok (İntratrakeal aspirasyon materyali)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
13	27	E	Pnömoni	Pnökok (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
14	46	E	Pnömoni	Staf.aureus (Balgam)	İyi (Kaşınrtı)	Şifa	Şifa	İyi
15	50	K	Pnömoni	Pnökok (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
16	52	E	Pnömoni	Pnökok (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
17	37	K	Pnömoni	Pnökok (İntratrakeal aspirasyon materyali)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
18	33	E	Pnömoni	Pnökok (İntratrakeal aspirasyon materyali)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
19	42	K	Pnömoni	Staf.aureus (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
20	27	E	Pnömoni	Pnökok (Balgam)	Çok iyi	Şifa	Şifa	Çok iyi
21	32	E	Pnömoni	Staf.aureus (Balgam)	İyi (Kaşınrtı)	Şifa	Şifa	İyi
22	34	E	Pnömoni	Pnökok (Balgam)	Çok iyi	İyileşme	Şifa	İyi

23	23	K	Pnömoni	Pnömonok (Balgam)	İyi (Kaşıntı)	Şifa	Şifa	İyi
24	17	K	Pnömoni	Pnömonok (Balgam)	İyi (Kaşıntı)	Şifa	Şifa	İyi
25	20	K	Pnömoni	Streptokok (Balgam)	İyi (Kaşıntı)	Şifa	Şifa	İyi

İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada solunum yolu enfeksiyonlu 31 hasta sulbactam + ampicillin ile tedavi edilmiş; 27'sinde klinik düzelme saptanmış, ancak 4 olguda erken relaps olmuş. 4 olguda enjeksiyon yerinde ağrı, 1 olguda enjeksiyon yerinde steril abse, 1 olguda diare izlenmiş (2).

Pitts ve arkadaşlarının parenteral sulbactam + ampicillin ile 2000 vakada yaptıkları çalışmada; sulbactam + ampicillin Beta-lactamase üreten *H. influenza*, *K. pneumonia*, *Staf. aureus*, *Staf. epidermidis*, *E. coli*, *Branham catarrhalis*, *Prot. spp.*, *Enterobacter spp.*, *Mongenella morgani*, *Acin. calcoactious var. antitratus*, anaerob *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, gibi etkenlere bağlı enfeksiyonlarda etkin bulunmuş. Polimikrobik enfeksiyonlarda % 90 etkinlik sağlanmış; yan etkiler açısından oldukça güvenilir bulunmuştur (5).

Ahn ve arkadaşlara sulbactam + ampicillin ile tedavi ettikleri 25 hastada % 96 oranda başarı sağlamışlar; sulbactam + ampicillinin pnömoni, enteric fever, pyelonefrit ve shigelloziste etkin olduğunu gözlemişlerdir (1).

Bizim çalışmamızda ise pnömonili 25 olguda parenteral sulbactam + ampicillin ile tedavi uygulandı. Sadece bir olguda tedavi sırasında değişik bir etken ile kolonizasyon saptandı. 24 olguda klinik, bakteriolojik, radyolojik düzelme sağlandı.

Sonuç olarak sulbactam-)ampicillin solunum yolu enfeksiyonlarında etkili bir antibakteriel ajan olup aşağıdaki durumlarda (duyarlı mikroorganizmalar söz konusu ise) kullanımı önerilebilir:

- Community acquired pnömoniler,
- Nasocomial pnömoniler,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı,
- Hastanede yatmayı gerektiren ciddi kronik bronşit hecmelcrinde,
- Ampicilline rezistan organizmalara bağlı enfeksiyonlarda.

KAYNAKLAR

1. Ahn DS et al: clinical Studies on Sulbactam/Ampicillin in Internal Medicine.
2. Castellano MA, Sulbactam/Ampicillin in the Treatment of Lower Respiratory infections. *Drugs* 1988, 35:53-56
3. Mehtar S, Croft RJ, Milas A non-comparative study of parenteral ampicillin and sulbactam in intra-thoracic and intra-abdominal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1986,17:389-396
4. Oviasu VO, Obaso Ian AO, Effectiveness of Sulbactam/Ampicillin in the Treatment of Lobar Pneumonia. *Current Therapeutic Research J* 1987, 41:99-104
5. Pitts NE et al. Experience with Sulbactam/Ampicillin