

ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE ÜÇ GÜN SÜRELİ AZİTROMİSİN İLE PENİSİLİN V VE AMOKSİSİLİN+KLAVULONATIN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF 3-DAY COURSE OF AZITHROMYCIN WITH PENICILLIN
V AND AMOXICILLIN+CLAVULONATE IN THE TREATMENT OF UPPER
RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Kezban GÜRDOĞAN, Esin ŞENOL***

ÖZET: Bu çalışmada 40'ı farenjit, 17'si sinüzit tanısı alan toplam 57 olguda, günde tek doz, 3 gün azitromisin tedavisi, 10 günlük konvansiyonel tedaviler ile karşılaştırıldı. Farenjitli ve sinüzitli olgular rastgele ikişer eşit gruba ayrılarak, birinci gruplara 3 gün süreyle 500 mg azitromisin/gün, ikinci farenjitli gruba 10 gün süreyle 4 x 500 mg/gün penisilin V, ikinci sinüzitli gruba ise 3 x 500 mg/gün amoksisilin + klavulonate tedavisi uygulandı. Klinik değerlendirmeler tedavi öncesinde ve tedaviden sonra 2., 5. ve 14. günlerde yapıldı. Mikrobiyolojik kültür örnekleri de tedavi başlamadan ve tedavi başladıktan 5 ve 14 gün sonra alındı. Farenjit olgularının tümünde etken *Streptococcus pyogenes* olarak saptandı. Azitromisin grubunda tedavi sonrası tüm kültürler negatifti. Penisilin V alan 20 olgulu grupta ise 2 olgu dışında, tedavi sonrası kültürler negatif olarak belirlendi. Ateş ve diğer klinik bulgular, azitromisin grubundaki 8 olguda 2. gün, 12 olguda 5. günde düzelerken, penisilin V grubunda 11 olguda 2. gün, 9 olguda ise 5. gün iyileşme saptandı. Sinüzit olguları ponksiyon uygulamasını kabul etmediklerinden, etkinliğin değerlendirmesi klinik ve radyolojik bulgulara dayanılarak yapıldı. Bu hastalardan azitromisin alan grupta 2 olguda radyolojik düzelme olmaması, başarısız sonuç olarak değerlendirildi. Amoksisilin + klavulonate grubunda ise 1 olgu dışında tüm olgularda klinik ve radyolojik düzelme saptandı. Azitromisin alan tüm hastalarda istenmeyen bir yan etki gözlenmezken, amoksisilin+klavulonate alan 1 olguda vajinit, 1 olguda ise ishal belirlendi.

Anahtar kelimeler: Farenjit, sinüzit, azitromisin, penisilin V, amoksisilin + klavulonate.

SUMMARY: In this study, the efficiency of 3-day course of azithromycin therapy was compared with 10-day course of conventional therapies on 57 patients with upper respiratory tract infections. Forty pharyngitis and 17 sinusitis cases were randomized into two equal groups, and the first group was treated

* Serbest Hekim, Ayten Sokak 40/3, Mebusevleri, Ankara

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

with 500 mg/day azithromycin for 3 days while the second pharyngitis group was treated with 4 x 500 mg/day penicillin V for 10 days, and the second sinusitis group was treated with 3 x 500 mg/day amoxicillin+clavulonate for 10 days. Clinical assessment was performed prior to treatment and 2, 5 and 14 days after the initiation of treatment. Samples for microbiological cultures were taken prior to treatment and 5 and 14 days after the initiation of treatment. *Streptococcus pyogenes* was found to be the sole causative agent in all pharyngitis cases. All post-treatment cultures in the azithromycin group and except 2 of 20 cases in the penicillin V group were negative. In 8 cases of 20 azithromycin group, fever and the other clinical symptoms disappeared within 2 days and in 12 cases within 5 days of therapy, while these numbers were 11 and 9 cases in penicillin V group, respectively. As none of the sinusitis patients agreed to have a sinus puncture, assessment of efficacy was based on clinical and radiological findings. In 2 of azithromycin treated sinusitis patients, lack of radiological improvement was evaluated as treatment failure. In the amoxicillin+clavulonate group, all patients except one were improved clinically and radiologically. When the adverse effects have been evaluated, there were no complaints in the patients of azithromycine group, whereas one patient complained from vaginitis and one complained from diarrhoea in amoxicillin+clavulonate group.

Key words: Pharyngitis, sinusitis, azithromycin, penicillin V, amoxicillin+clavulonate.

GİRİŞ

Akut bakteriyel farenjit ve sinüzit tüm yaş gruplarını etkileyen ve sık karşılaşılan enfeksiyonlardır^{1,2}. Hem morbiditenin azaltılması, hem de gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi için bu enfeksiyonların tedavi edilmesi gerekmektedir². Günümüzde bu amaçla kullanılan antibiyotikler 7-10 gün süreyle ve günde 2 veya daha fazla dozlar şeklinde uygulanmaktadır.

Azalid grubu bir antibiyotik olan azitromisin, üst solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan etkenlere etkili, ayrıca yüksek ve kalıcı doku konsantrasyonları gibi üstünlükleri olan bir antibiyotiktir³. Bu özellikleri ile üst solunum yolu enfeksiyonlarında günde tek doz ve kısa süreli kullanımı mümkün olabilmektedir⁴.

Karşılaştırmalı olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, üst solunum yolu enfeksiyonlarında, günde tek doz, 3 günlük azitromisin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran 16-51 yaş arasındaki (ortalama: 27.6 yıl) 30 kadın ve 27 erkek olmak üzere toplam 57 hasta değerlendirildi. Olguların 40'ı farenjit, 17'si sinüzit tanısı almıştı.

Akut bakteriyel farenjit tanısı, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases önerilerine göre, klinik ve mikrobiyolojik kriterlerle konuldu².

Boğaz ağrısı ile başvuran hastalardan steril eküvyon tonsillalar, tonsiller çukurlar ve arka farenkse sürülerek 2 adet boğaz kültür örneği alındı. Örneklerden biri hızlı immunoassay test (Test Pack Strep A, Abbott) için kullanıldı. Diğeri ise koyun kanlı agar ekildi ve 24-48 saat inkübe edildi. Grup A streptokoklar basitrasın duyarlılığı ile tanımlandı.

Akut bakteriyel sinüzit tanısı da yine aynı komitenin önerilerine göre, klinik ve radyolojik olarak konuldu². Hastalar sinüs ponksiyonu uygulamasını kabul etmediklerinden, bakteriyolojik değerlendirme yapılamadı. Makrolid veya penisilin allerjisi olanlar, son 72 saat içinde herhangi bir antibiyotik veya son 6 hafta içinde uzun etkili bir penisilin kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Farenjit tanısı alan 40 hastadan rastgele seçilen 20'sine 3 gün süreyle günde tek doz 500 mg azitromisin ve 20'sine de 10 gün süre ile günde 4 kez 500 mg penisilin V tedavisi uygulandı. Sinüzit tanısı alan 17 hastadan rastgele seçilen 9'u 3 gün süreyle günde tek doz azitromisin ve 8'i de 10 gün süreyle günde 3 kez 500 mg amoksisilin + klavulonat ile tedavi edildi.

Klinik değerlendirmeler tedavi öncesinde ve tedaviden sonraki 2., 5. ve 14. günlerde yapıldı. Mikrobiyolojik kültür örnekleri ise tedavi başlamadan ve başladıktan sonraki 5. ve 14. günlerde alındı. Sinüzit tanısı alan olguların radyolojik değerlendirmesi ise tedavi öncesi ve sonrası 10. günde yapıldı.

BULGULAR

Tüm olguların bakteriyolojik değerlendirmelerinde, azitromisin grubunda tedavi sonrası tüm kültürler negatif bulunurken, penisilin V grubunda 2 olguda tedavi sonrası kültür pozitif bulundu (Tablo I).

Farenjitli olguların klinik değerlendirmelerinde, tedavi sonrası cevap her iki grupta da %100 bulunurken, azitromisin grubunda 8 olguda tedavi başlangıcından itibaren 2. gün, 12 olguda ise 5. gün düzelme gözlemlendi. Penisilin V grubunda 2. ve 5. gün düzelme saptanan hasta sayıları ise sırasıyla 11 ve 9 idi.

Sinüzitli olgularda, azitromisin grubundaki 2 olguda radyolojik düzelme olmaması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirildi. Ancak bu 2 olgudan birinde klinik düzelme mevcuttu. Amoksisilin + klavulonat grubunda ise bir olgu dışında, tüm olgularda klinik ve radyolojik düzelme saptandı (Tablo I).

Azitromisin ve penisilin V tedavisi verilen hastalarda istenmeyen bir yan etki gözlenmezken, amoksisilin + klavulonat grubunda bir olguda vajinit, bir olguda da ishal şikayeti ortaya çıktı.

Olgu sayısının az olması nedeniyle gruplar arası istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

TARTIŞMA

Üst solunum yolu enfeksiyonları tedavisinde kullanılan standart rejimlerin, 7-10 gün gibi sürelerde ve sık dozlarda uygulanma zorunluluğu, çoğunlukla hastaların uyum güçlüğü problemini karşımıza çıkarmaktadır^{2,5,6}. Özellikle de

Tablo I: Tedavi Gruplarındaki Klinik ve Bakteriyolojik Etkinlik Oranları

	Farenjitli Grup (n:40)		Sinüzitli Grup (n:17)	
	Azitromisin n (%)	Penisilin V n (%)	Azitromisin n (%)	Amoksisilin + Klavulonat n (%)
Klinik İyileşme	20/20 (100)	20/20 (100)	8/9 (88.8)	7/8 (87.5)
Bakteriyolojik Eradikasyon	20/20 (100)	18/20 (90)	—	—
Radyolojik Düzelme	—	—	7/9 (77.8)	7/8 (87.5)

bulguların çabuk düzelmesi, hastaların tedaviyi tamamlamamasına yol açmaktadır. Yapılan çalışmalar, 10 günlük tedavilerde ilk 3-5 günde uyumsuzluğun %50, 6-7. günden sonra ise %71-81 olduğunu, ayrıca günde 1-2 dozluk tedavilerin, 3-4 dozluk tedavilere göre uyumsuzluğu anlamlı derecede azalttığını göstermiştir⁷. Hasta uyumsuzluğu ise özellikle ayaktan takip edilen hastalarda tedavi başarısızlığını ve buna bağlı komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Son yıllarda penisilin V ile %5-25 klinik ve bakteriyolojik başarısızlık bildirilmekte ve hasta uyumsuzluğu nedenlerden biri olarak düşünülmektedir⁸.

Azitromisin ise yüksek ve kalıcı doku konsantrasyonlarına ulaşabilen bir antibiyotiktir⁹. Yapılan çalışmalar sinüs mukoza ve salgılarında ve tonsil dokusunda yüksek konsantrasyonlara ulaştığını ve bu konsantrasyonlarda uzun süre kalabildiğini göstermiştir¹⁰⁻¹¹. Yine ulaştığı yüksek doku konsantrasyonlarının yüksek antibakteriyel aktiviteleri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir¹². Tüm bu özellikleri, azitromisinin üst solunum yolu enfeksiyonlarında kısa süreli ve günde tek doz kullanımını gündeme getirmiştir.

Çalışmamızda üst solunum yolu enfeksiyonlarında, 3 gün süreli, günde tek doz azitromisin tedavisinin etkinliği standart tedavilerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Klinik iyileşme oranı farenjitlerde penisilin V ile aynı, sinüzitlerde ise amoksisilin+klavulonat ile benzer bulunmuştur. Casiano'nun¹³ çalışmasında, 5 günlük tek doz tedavinin sinüzitlerdeki etkinliği %73.9 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu oran %77.8'dir. Karjovac ve arkadaşları¹⁴ ise, farenjit ve sinüzitlerde %97 oranında klinik iyileşme, farenjitlerde %100 bakteriyolojik eradikasyon bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bakteriyel eradikasyon %100 oranında bulunmuştur.

Streptokokal farenjitlerde klinik bulguların düzelmesi dışında bakteriyel eradikasyon çok önemlidir. Bakteri eradikasyonu, post-streptokoksik komplikasyonların özellikle de romatizmal ateşin önlenmesi için gereklidir. Ece ve arkadaşlarının¹⁵ çocuklarda streptokoksik farenjit ve tonsillit tedavisinde azitromisin, sefalekssin ve penisilin V'nin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, azitromisin ile bakteriyel eradikasyon %91, klinik cevap ise %94 olarak bildirilmiştir.

Araştırmacılar bu oranları penisilin V için sırasıyla %83 ve %90 olarak vermektedirler. Bizim çalışmamızda azitromisin ile %100, amoksisilin – klavulonat ile %90 bakteri eradikasyonu saptanmıştır.

Ayrıca azitromisin çok iyi tolere edilebilen, yan etki sıklığı az bir ajan olarak bildirilmektedir¹⁶. Bizim çalışmamızda da azitromisin ile ilgili istenmeyen bir yan etki gözlenmemiştir.

Çalışmamızda kısa süreli, günde tek doz azitromisinin, üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde, standart rejimlere benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kısa süreli ve tek doz kullanımının hasta uyum sorununu azaltılabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle azitromisinin, üst solunum yolu enfeksiyonlarının ve özellikle farenjitin ilk basamak tedavisinde kolay kullanılabilir ve etkili bir ajan olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Tanz RR, Shulman ST: Streptococcal pharyngitis. *Postgrad Med* 1988, 84: 203-214.
2. Finch R: General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. In: Beam TR, Gilbert DN, Kunin CM (Eds), *European Guidelines for the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1993, 85: 111.
3. Foulds G, Johnson RB: Selection of dose regimens of azithromycin. *JAC* 1993, 31(Suppl E): 39-50.
4. Hamill J: Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children. *JAC* 1993, 31(Suppl E): 89-94.
5. Hooton TM: A Comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Med* 1991, 91(Suppl 3A): 23-26.
6. Moellering RC: Introduction: Revolutionary changes in the macrolide and azalide antibiotics. *Am J Med* 1991, 91(Suppl 3A): 1-4.
7. Grob PR: Antibiotic prescribing practices and patient compliance in the community. *Scand J Infect Dis* 1992, 83 (Suppl): 7-14.
8. Orrling A, Stjernquist-Desatnik A, Schalen C, Kamme C: Clindamycin in persisting streptococcal pharyngotonsillitis after penicillin treatment. *Scand JAC* 1994, 26: 535-541.
9. Wildfeuer A, Laufen H, Leitold M, Zimmerman T: Comparison of the pharmacokinetics of three-day and five-day regimens of azithromycin in plasma and urine. *JAC* 1993, 31 (Suppl E): 51-56.
10. Fould G, Chan KH, Johnson JT, Shepard RM, Johnson RB: Concentrations of azithromycin in human tonsillar tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991, 10: 853-855.
11. Karma P, Pukander J, Penttilä M: Azithromycin concentrations in sinus fluid and mucosa after oral administration. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991, 10: 856-859.
12. Retsema JA, Girard AE, Girard D, Milisen WB: Relationship of high tissue concentrations of azithromycin to bactericidal activity and efficacy in-vivo. *JAC* 1990, 25 (Suppl A): 83-89.
13. Casiano RR: Azithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Am J Med* 1992, 91(Suppl 3A): 27-29.
14. Karjovac M, Gunjaca M, Gosev M: A 3-day course of upper respiratory tract infections. 8th Mediterranean Congress of Chemotherapy, 24-29 May 1991, Greece. Congress Book, p: 376.
15. Ece A, Işcan A, Şengil AZ, Balkan C, Çetinkaya Z: Çocuklarda streptokoksik farenjit ve tonsillit tedavisinde azitromisin, sefalekssin ve oral penisilin V'nin etkinliğinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1996, 30: 233-238.
16. Hopkin S: Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J Med* 1991, 91(Suppl 3A): 40-45.