Çocuklarda beta-hemolitik streptokoklara bağlı tonsillofarenjit tedavisinde üç farklı ilaç rejiminin etkinliğinin karşılaştırılması

Comparison of three antibacterial regimens in the treatment of tonsillopharyngitis due to beta-hemolytic strepto cocci in children

Zeki TOPLU, Günsel KUTLUK, Feyzullah ÇETİNKAYA, MetinUYSALOL, Merih AKIŞIK

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Çocuk Kliniği

ÖZET

Amaç: *Boğaz kültüründe A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS) üreyen hastalarda oral penisilin V, klaritromisin ve azitromisin tedavilerinin etkinliklerini karşılaştırıldı.*

Gereç ve Yöntemler: *Çalışmaya akut tonsillofarenjit tanısı konulan ve boğaz kültürlerinde A grubu beta-hemolitik streptokok üreyen 60 hasta alındı.Hastalar üç eşit gruba ayrıldı. Birinci gruba on gün süreyle penisilin V, ikinci gruba 10 gün süreyle klaritromisin ve üçüncü gruba üç gün süreyle azitromisin verildi. Tedavinin etkinliği antibiyotik tedavisinin bitiminden 3-7 gün sonra alınan boğaz kültürlerinde üreme olup olmamasına göre değerlendirildi.*

Bulgular: *Her üç grupta orofarenks AGBHS kültürü pozitif olan 20'şer hastadan antibiyotik tedavisi sonrasında penisilin grubunun 19'unda (%95), klaritromisin ve azitromisin grubunun tamamında (%100) bakteri eradikasyonu saptandı. Bakteri eradikasyunu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).*

Sonuç: *Bu bulgularla AGBHS tonsillofarenjitinin tedavisinde ve bakteri eradikasyonunda konvansiyonel penisilin tedavisinin yanı sıra azitromisin ve klaritromisinin de etkili bir şekilde kullanılabileceği sonucuna varıldı.*

Anahtar Kelimeler: *Tonsillofarenjit, oral penisilin, klaritromisin, azitromisin, tedavi*

SUMMARY

Objective: *Comparison of the efficacy of oral penicillin, clarithromycin and azithromycin in the treatment of patients with tonsillopharyngitis due to group A ß hemolytic streptococcus (GABHS) in throat cultures.*

Patients and methods: *The study included 60 patients diagnosed with acute tonsillopharyngitis whose throat cultures revealed GABHS. These patients were divided randomly and equally into three groups. First group was treated with oral penicillin and the second group with clarithromycin for 10 days. The third group was treated with azithromycin for 3 days. The efficacy of treatment was evaluated by the presence or absence of growth in throat cultures done 3-7 days after the completion of the therapy.*

Results: *Bacterial eradication was achieved in 19 patients in the penicillin (95 %) and in all of the patients (100 %) in clarithromycin and azithoromycin groups. There were no statistically significant differences between the groups in regard to bacterial eradication rate. (P > 0.05).*

Conclusion: *It is concluded that azithromycin and clarithromycin can also be effectively used as well as conventional oral penicillin in the bacterial eradication and treatment of GABHS tonsillopharyngitis.*

Key words: *tonsillopharyngitis, oral penicillin, azithromycin, clarithromycin, therapy*

GİRİŞ

A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS) insanlar için en önemli bakteriyel patojenlerden biridir. Bakteriyel tonsillofarenjitlerin de en sık rastlanan sebebidir. Bu etkenle oluşan tonsillofarenjit tedavi edilmediği takdirde gelişebilecek akut romatizmal ateş ve akut poststreptokoksik glomerülonefrit sekelleri nedeniyle toplum sağlığı yönünden çok önemlidir.

A grubu beta-hemolitik streptokoklara bağlı tonsillofarenjitinin tedavisinde en sık önerilen antibiyotikler penisilinler ve makrolidlerdir. Bu ilaçların etkinliklerini ortaya koyan ikili ilaç karşılaştırmaları yapılmış olmasına rağmen bu konuda üçlü ilaç karşılaştırmaları yapılmamıştır.

Bu çalışmada boğaz kültüründe A grubu ß-hemolitik streptokok üreyen hastalarda oral penisilin V (OPV), klaritromisin (KLR) ve azitromisin (AZT) tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

Yazışma Adresi:
Doç. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. Çocuk Kliniği, İstanbul
Tel : (0212) 231 22 09 /1351
Fax : (0212) 240 29 91

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne akut tonsillofarenjit belirtileri (ateş, boğaz ağrısı, halsizlik) ile Ocak 2002-Temmuz 2002 tarihleri arasında başvuran ve boğaz kültürlerinde AGBHS üreyen 60 hasta alınmıştır. Çalışmanın başında hasta aileleri ile konuşularak yapılacak işlemler anlatıldı ve izinleri alındı. Hastalarda ayrıntılı öykü alındıktan sonra sistemik fizik muayene yapıldı. Ateş, boğaz ağrısı, kusma, öksürük gibi semptomlarla; orofarenks hiperemisi, eksüdatif tonsillit veya farenjit, boğazda noktalar tarzında döküntü varlığı gibi bulgular özellikle araştırıldı ve not edildi.

Her üç grupta da tam kan sayımı ve lökosit formülü, anti-streptolizin O (ASO) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri tayin edilerek kaydedildi. Hastalardan kurala uygun olarak boğaz kültürü alındı. Boğaz kültürlerinde AGBHS üreyen hastalar rastgele olarak üç gruba ayrıldı.

Onu kız 10'u erkekten oluşan birinci gruba oral penisilin (Pen-os süspansiyon) 50.000 Ü/kg/gün dozunda ve 10 gün süreyle verildi..

İkinci grupta 11 kız ve dokuz erkek vardı ve bu gruba klaritomisin (Klacid süspansiyon) 15 mg/kg/gün dozunda 10 gün süreyle verildi.

Üçüncü grupta ise yine 10 kız 10 erkek vardı ve bunlara da üç gün süreyle azitromisin (Zitromax Süspansiyon) 10 mg/kg/gün dozunda verildi.

Tedavinin etkinliği antibiyotik tedavisinin bitiminden 3-7 gün sonra aynı yöntemle alınan boğaz kültürlerinde üreme olup olmamasına göre değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Elde edilen veriler ortalama, standart sapma ve yüzde olarak ifade edildi. Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U ve Chi-Square testleri kullanıldı; $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 60 vaka her birinde 20 hasta bulunan OPV, KLR ve AZT alt gruplarına ayrıldı. Hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 8.2±3.5, 7.1±3.1 ve 8.2±3.0 yıldı. Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.434). Grupların ortalama boyları sırasıyla; 123.1±20.5, 119.4±21.6, 136.3±13.8 cm.'dir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.089). Grupların ortalama vücut ağırlıkları sırasıyla; 25.0±9.9, 23.1±10.1, 30.0±11.9 kg.dı ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.196).

Ateş, boğaz ağrısı, orofarenks hiperemisi ve eksüdatif tonsillit sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Her üç çalışma grubunda da diğer sistem muayeneleri normal bulundu.

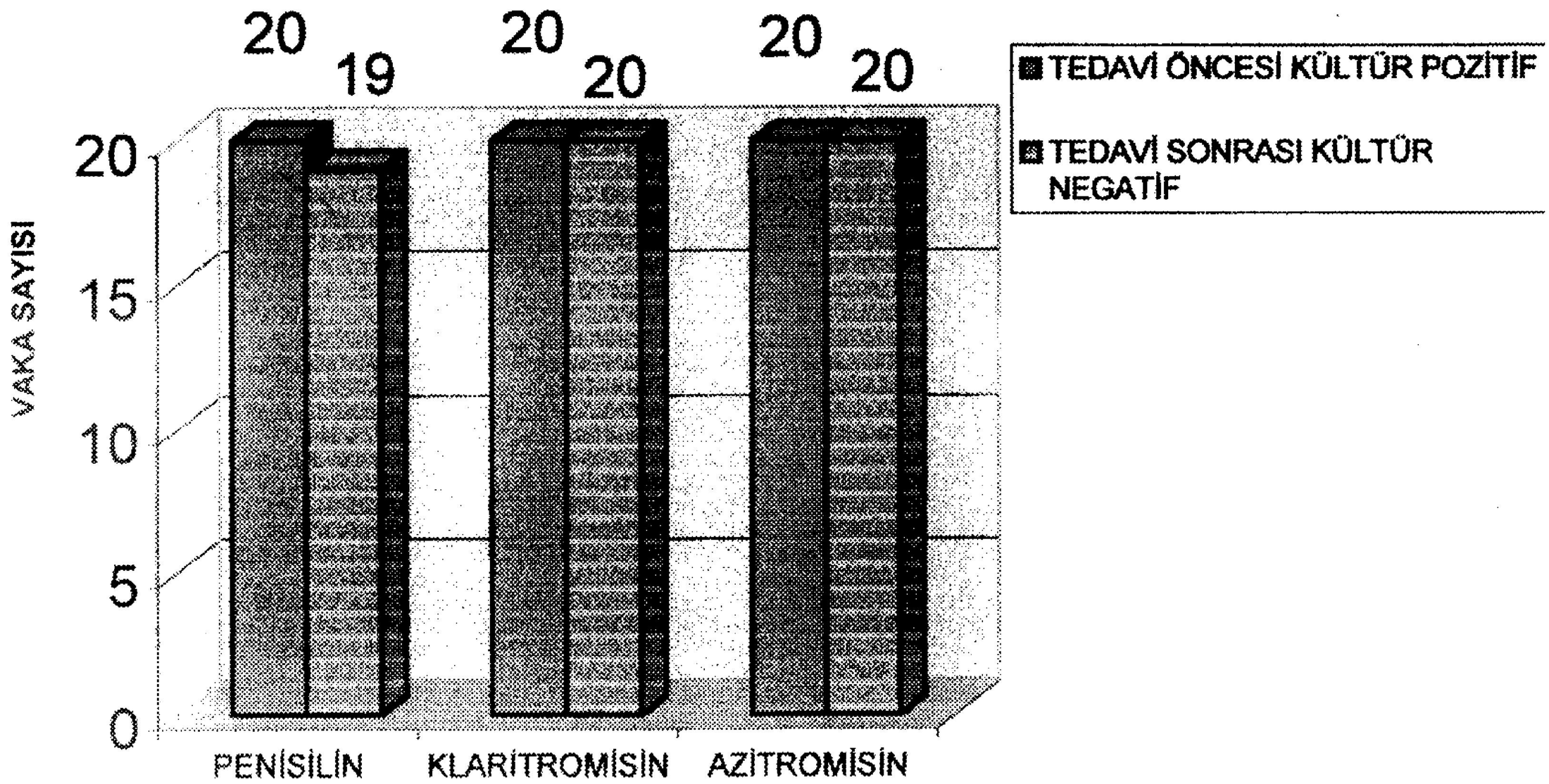
Gupların ASO, CRP ve lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (P değerleri sırasıyla 0.9079, 0.9924, 0.086).

Her üç grupta orofarenks AGBHS kültürü pozitif olan 20'şer hastadan antibiyotik tedavisi sonrasında penisilin grubunun 19'unda (%95), klaritromisin ve azitromisin grubunun tamamında (%100) bakteri eradikasyonu saptandı ve bakteri eradikasyunu bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0.9914) (Şekil 1).

TARTIŞMA

A grubu beta hemolitik streptokok tonsillofarenjiti tedavisi ve eradikasyonunda önerilen standart 10 günlük oral penisilin (penisilin V) tedavisi etkinliği ile alternatif tedavilerin etkinliklerini karşılaştıran bir çok çalışma yayımlanmıştır. Azitromisin, klaritromisin, eritromisin gibi makrolidler; sefaleksin, sefaklor, sefuroksim gibi sefalosporinler, amoksisilin-klavulanat gibi sentetik penisilinler; lorakarbef gibi karbasefemler ve klindamisin gibi antibiyotiklerin AGBHS tedavisindeki etkinliği penisilin V ile karşılaştırılmıştır (1-7). Bu çalışmalarda asıl amaç daha kısa süreli tedavi rejimi, penisilin allerjisi olması durumunda alternatif bir tedavi, tedavi maliyetinin azaltılması ve hasta uyumunun artırılmasıdır.

Grup A streptekokların farenks florasında persistan kalması romatizmal ateş gelişme ris-



Şekil 1: A grubu beta-hemolitik streptokoklara bağlı tonsillofarenjiti olan çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası kültür sonuçları.

kini artırdığından uygulanan tedavinin amaçlarından biri de bakteri eradikasyonu olmalıdır (8). Penisiline dirençli AGBHS henüz izole edilmemiş olmakla birlikte taşıyıcılığın ortadan kaldırılamadığı vakalar olabilmektedir (9). Yapılan bir çalışmada AGBHS pozitif 131 çocuğa uygulanan 10 günlük oral penisilin tedavisinden sonra %38 hastada taşıyıcılığın devam ettiği görülmüştür. Taşıyıcıların bir kısmına yeniden oral penisilin, bir kısmına da amoksisilin-klavulanat verilmiş ve ikinci grupta daha başarılı bakteri eradikasyonu sağlanmıştır (8). Taşıyıcılığın nedenlerinden birisi kullanılan antibiyotiğe bağlı olsa da çoğu zaman taşıyıcı kişilerle yeniden kontaminasyonla olmaktadır (10). Penisilin ile akut enfeksiyonun tedavisi ve bakteri eradikasyonu başarılı olsa da kronik taşıyıcılarda bakteri eradikasyonu daha zordur (11).

Oral penisilin günde iki veya üç dozda on gün süre ile verilmelidir; tek doz uygulamasında tedavi başarısızlıkları artmaktadır (12, 13). Pediatrik hastaların % 10-40'ı 10 günlük oral penisilin tedavisini tamamlayamamaktadır ve tedavi yetersizlikleri ile sonuçlanmaktadır (12). Ancak bizim çalışma grubumuzda vakaların tümü 10 günlük tedavi süresini tamamlamıştır.

AGBHS tonsillofarenjiti tedavisinde, penisilin allerjisi olduğu bilinen kişilerde alternatif olarak eritromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi makrolidler önerilmektedir. Klaritromisinin etkinliği ve eradikasyon oranı penisiline eşit veya üstündür. Azitromisinle ise üç günlük tedavi yeterli sonuç verse de beş günlük rejim ile penisilinden daha yüksek oranda boğaz florasından AGBHS eradikasyonu sağlamaktadır (14).

Pacifico L ve arkadaşlarının (2) pediatrik hastalarda streptokoksik farenjitin tedavisinde üç günlük azitromisin ile 10 günlük penisilini karşılaştırdığı bir çalışmada; penisilin ve azitromisin grubunda bakteri eradikasyonu sırasıyla % 85.8, % 53.9 oranında, klinik düzelme ise % 91.0 ve % 75,6 oranında gözlenmiştir. İtalya'da yapılan bu çalışmada 179 hastanın hiç birinde S. pyogenes penisilin direnci saptanmazken, %17.3 izolatta azitromisin direnci tespit edilmiştir. Aynı ülkede AGBHS suşlarında 1985'te %1.5, 1987'de % 6 oranında makrolid direnci saptanmıştır. Ülkemiz gibi makrolid kullanımının yaygın olduğu ülkelerde AGBHS 'e bağlı farenjit ve tonsillit tedavisinde genellikle ampirik tedavi verilmektedir. Ancak kültürlerle birlikte antibiyotik direnç testlerinin de yapılması-

nın yararlı olacağı kanısındayız. Öte yandan AGBHS'de azitromisin direnci ve bakteriyolojik eradikasyon oranı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Pacifico ve arkadaşlarının (2) İtalya'da yaptığı bir çalışmada tespit ettiği yüksek direnç ve düşük eradikasyon oranı İrlanda, İngiltere ve ülkemizde yapılan çalışmalarda görülmemiştir (3,4). Ülkemizde erişkin hastalarda AGBHS farenjiti tedavisinde azitromisin ile oral penisilin'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavi sonrası kültür negatifliği sırasıyla %100, % 90 olarak bulunmuştur (4). Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda oral penisilin ve azitromisin grubunda sırasıyla % 95 ve %100 oranında bakteri eradikasyonu sağlanmıştır. Yine bizim çalışmamızda AGBHS tespit edilen hastalarımızın 10 günlük klaritromisin tedavisi alan grupta %100 oranında bakteri eradikasyonu sağlanmıştır. Benzer şekilde Venuta ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada 3 gün azitromisin, 10 gün klaritromisin tedavisi ile AGBHS eradikasyon oranının sırasıyla % 94.6, % 95.2 olduğu görülmüştür. Kaplan ve arkadaşlarının (6) araştırmasında ise 10 günlük klaritromisin tedavisi ile 5 günlük azitromisin tedavisinden daha başarılı eradikasyon sağlanmıştır (% 91'e karşılık, % 82).

Sonuç olarak çalışma grubumuzu oluşturan vakalarda AGBHS 'e bağlı farengotonsillit tedavisinde ve bakteri eradikasyonunda konvansiyonel penisilin V tedavisine alternatif olarak azitromisin ve klaritromisin gibi makrolid antibiyotiklerin de kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Schaad UB, Knirch C. Owerview of studies of azytromycin in the treatment of acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis-what is optimum total dose? IACC 2001 abst no:07.11, 2001.
2. Pacifico L, Scopetti F, Ranucci A, Pataracchia M, Savignoni F, Chiesa C. Comparison efficacy and safety of 3-day azytromycin and 10-day penicillin V treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. Antimicrobial agent and chemoterapy, 40:1005-1008, 1996.
3. O'Doherty B. Azytromycin versus penicillin V in the treatment of pediatric patients with acute streptococcal pharyngitis /tonsillitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 15:718-724,1996.
4. Gürdoğan K, Şenol E. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde üç gün süreli azitromisin ile penisilin V ve amoksisilin klavulanatın karşılaştırılması.
5. Venuta A, Laudizi L, Beverelli A, Bettelli F, Milioli S, Garetti E. Azytromycin compared with clarythromycin for treatment of streptococcal pharyngitis in children. J Int Med Res. 26:152-58, 1998.
6. Kaplan EL, Gooch WM, Notario GF, Craft JC. Macrolide therapy of group A streptococcal pharyngitis : 10-days macrolide therapy (clarythromycin) is more effective than 5-days (azytromycin). CID, 32:1798-802, 2001.
7. Randolph MF et al. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. J Pediatrics, 106:870-75, 1985.
8. Kaplan EL, Johnson DR. Eradication of group A streptococci from the upper respiratory tract by amoxicillin vith clavulanate after oral penicillin V failure. J Pediatrics; 113:400-403, 1988.
9. Gillespie SH. Failure of penicillin in Streptococcus pyogenes pharyngeal infection. The Lancet, 352:1954-55, 1998.
10. Bisno LA, Chairman MA, Jack M, Gweltney Jr, Kaplan LE, Schwartz HR. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: A practice Guidline. Clin Infect Dis; 25:574-583, 1997.
11. Schwartz HR et al. Treatment of group A streptococcal pharyngitis: Reflections on glue and other things. Jama; 246:1813-14, 1981.
12. Schvartz RH, Wientez RL, Pedreira F, Feroli E, Mella WG, Guandolo VL. Penicillin V for group A streptococcal pharyngitis. JAMA, 246:1790-95, 1981.
13. Gerber AM, Randolpf MF, DeMeo K, Feder HM, Kaplan EL. Failure of once-daily penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. AJDC; 143:153-55, 1989.
14. Pichihero ME. Group A Beta-hemolytic streptococcal infections. Pediatrics Review, 19:291-302, 1998.