

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TOPLUMDA KAZANILMIŞ ALT SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARINDA AZİTROMİSİNİN BEŞ GÜNLÜK TEDAVİSİ İLE AMOKSİSİLİN-KLAVULANİK ASİDİN ON GÜNLÜK TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI*

Rüya DİKER, Gülten TANYER, Yıldız DALLAR, F. İnci ARIKAN

ÖZET

İki-onbeş yaş arası 65 çocuk rastgele iki gruba ayrılarak ya 5 gün süre ile günlük tek doz 10 mg/kg azitromisin veya 10 gün süre ile günlük üç doz 40 mg/kg amoksisilin-klavulanik asit ile tedavi edilmiştir. Amoksisilin-klavulanik asit grubundaki bir hasta kardiyak problemler nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Her iki tedavi grubunda da yan etki sebebiyle çalışmadan çıkarılan hasta olmamıştır.

Hastalar tedavinin yedinci gününde klinik bulgular ve laboratuvar testleriyle, ondördüncü gününde ise klinik ve röntgen bulguları ile değerlendirilmiştir. Azitromisin alan 34 hastanın 31'i (% 91) tam iyileşme, ikisi (% 6) kısmi iyileşme ve biri (% 3) iyileşmeme olarak sınıflandırılmıştır. Amoksisilin-klavulanik asit alan 30 hastanın 28'i (% 93) tam iyileşme, biri (% 3) kısmi iyileşme ve biri (% 3) iyileşmeme olarak sınıflandırılmıştır. İki tedavi grubu arası farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$). Günde bir kez 5 gün süreyle verilen azitromisinin iyi etkinlik, güvenilirlik ve günlük tek dozluk kolay tedavi rejimi ile çocuklarda toplumda edinilmiş alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde günde üç kez 10 gün süreyle uygulanan amoksisilin-klavulanik asit tedavisine avantaj sağlayabileceği düşünülmüştür.

SUMMARY

Comparison of five-day course of azithromycin and ten-day course amoxicillin-clavulanic acid therapies in children with community-acquired lower respiratory infections.

Sixty-five children, 2-15 years of age, were randomly selected into two groups and treated either with 10 mg/kg once daily with azithromycin for five days or 40 mg/kg three-times daily with amoxicillin-clavulanic acid for ten days. One patient in the amoxicillin-clavulanic acid group was discharged from the study because of the cardiac problems. There were no patient withdrawals in either treatment group due to adverse events.

Patients were evaluated with clinical findings and laboratory tests at the seventh day and with clinical and radiologic findings at the fourteenth day of treatment. Of the 34 patients receiving azithromycin 31 (91 %) were classed as cured, two (6 %) as improved and one (3 %) as failed. Of the 30 patients who received amoxicillin-clavulanic acid 28 (93 %) were classed as cured, one (3 %) as improved, and one (3 %) as failed. The differences between the treatment groups were statistically not significant ($p>0.05$). It was thought that azithromycin given once daily for 5 days may offer an advantage over three-times-daily

* 13. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (1-5 Haziran 1998, Antalya).

Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi, Pediatri Kliniği, Ankara.

amoxicillin-clavulanic acid for ten days in the treatment of community-acquired pneumonia in children due to its good efficacy, safety, and once daily simple treatment regimen.

GİRİŞ

Alt solunum yolu infeksiyonları, çocukluk çağı hastalıkları arasında en sık izlenen infeksiyonlardandır. Alt solunum yolu infeksiyonuna yol açan çeşitli etkenler çocukluk çağı evresine ve konakçının durumuna göre değişiklik göstermekle birlikte çocuklarda en sık neden virüslerdir. Bakteriyel ajanlar ise erişkinlere oranla çok daha az sıklıkla izlenir ve genellikle sekonder bir hastalıktır. Viral orijinli alt solunum yolu infeksiyonlarında etken genellikle respiratuvar sinsitiyal virüs, parainfluenza, influenza ve adenovirüsler iken, bakteriyel kökenli alt solunum yolu infeksiyonlarında *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *S.aureus* ve *H.influenzae* tip b'dir. Nonrespiratuvar virüsler, enterik Gram negatif bakteriler, *Mycobacteria*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Coxiella*, *Pneumocystis carinii* ve çeşitli mantarlar ise çok daha az sıklıkla sorumludur (17-19). Etiyolojik tanı, solunum yolları salgısından veya akciğer biyopsi materyalinden yapılan kültürler ile ve bazen kan kültürleri ile konabilir. Boğaz florasında saptanan mikroorganizmalar genellikle akciğerlerdeki infeksiyon etkenini yansıtmaz. Küçük çocuklar tükürüklerini yuttuklarından balgam muayenesi de sağlıklı biçimde yapılamaz (19). Etken sıklıkla bakteriyolojik olarak izole edilemediğinden pnömonide tedavi kararı klinik prezentasyon, çocuğun yaşı ve radyolojik görünümüne göre en olası etkene yönelik olarak planlanır (18).

Gram pozitif patojenlerle oluşan alt ve üst solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde makrolidler yaygın olarak kullanılmaktadır (16). Azalidler olarak bilinen yeni bir makrolid grubunun prototipi olan azitromisin; streptokok, stafilokok türleri ile özellikle Gram pozitif anaeroblara olduğu kadar Gram negatif aeroblara (*H.influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) ve *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve *Chlamydia pneumoniae* gibi diğer respiratuvar patojenlere karşı etkindir (4). Asit ortamda eritromisinden daha dayanıklı olup daha iyi emilir (9). Çeşitli dokulara ve vücut sıvılarına iyi penetre olur ve polimorfonükleer lökosit, makrofaj ve fibroblastlarda yüksek intrasellüler konsantrasyonlara ulaşır (4,8,16). Akciğer doku konsantrasyonları ilgili patojenlerin minimum inhibitör konsantrasyonlarını aştığında azitromisin, solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde etkili olur. Serum ve dokularda uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. İnsan doku konsantrasyonları serum konsantrasyonlarından çok daha yüksek olup bu yüksek konsantrasyon, tedavi bitiminden sonra günlerce devam eder (8,9,13). Yüksek doku konsantrasyonu, daha az doz kullanımına olanak sağlayarak tedavi süresini kısaltır ve hasta uyumunu artırır (8,13). İlacın düşük yan etki insidansı ise diğer bir avantajdır (15,16,20).

Solunum yolu infeksiyonlarında sıkça kullanılan diğer bir antibiyotik ise amoksisilin-klavulanik asittir. Klavulanik asit, yapısal olarak penisilin ve sefalosporinlere benzer. Beta-laktamazları inhibe eder. Tek başına antibakteriyel etkinliği yoktur. Amoksisilin ile kombinasyonu bu antibiyotikğin antibakteriyel spektrumunu beta-laktamaz salgılayan *S.aureus*, *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae*, *E.coli*, *Klebsiella*'lar ve *B.fragilis*'i de kapsayacak şekilde genişletir (10).

Çalışmamızın amacı toplumda kazanılmış çocukluk çağı pnömonilerinin tedavisinde azitromisin ve amoksisilin-klavulanik asitin etkinliğini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya klinik ve laboratuvar olarak bronkopnömoni ve lobar pnömoni tanısı konmuş, yaşları 2-15 yıl arasında değişen 65 hasta katılmıştır. Hastaların tümü ayaktan tedavi edilmiştir. Bir hastada yapılan fizik muayenede ikinci dereceden sistolik üfürüm gibi kardiyak problemlerin saptanması üzerine çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma grubunu oluşturan hastalar arasında yan etki veya hasta uyumsuzluğu nedeniyle tedaviyi yarıda bırakan olmamıştır. Çalışmaya katılmadan 14 gün öncesine dek başka bir nedenle antibiyotik kullanmış olan çocuklarla bronşiyolit veya kronik bronşitin akut alevlenmesi olarak değerlendirilen olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Değerlendirmeye alınan 64 hasta rastgele iki gruba ayrılarak 30'una günde üç kez olmak üzere 10 gün süre ile 40 mg/kg/gün oral amoksisilin-klavulanik asit, 34'üne ise 5 gün süre ile günde bir kez 10 mg/kg/gün oral azitromisin verilmiştir. Amoksisilin-klavulanik asit grubunda bulunan hastaların yaşı 2-15 yıl arasında değişmekte olup 14'ü kız, 16'sı erkek idi. Azitromisin grubunda bulunan hastalar 2-13 yaş arasında ve 15'i kız, 19'u erkek idi. Hastaların demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuyordu (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta grubunun demografik özellikleri.

Özellik	Azitromisin	Amoksisilin-klavulanik asit
Hasta sayısı	34	30
Kız / Erkek	15 / 19	14 / 16
Yaş ortalaması (yıl)	4.91 ± 3.22	6.07 ± 3.28
Yaş sınırları (yıl)	2 - 13	2 - 15
Doz (mg/kg/gün)	10	40
Tedavi süresi (gün)	5	10

BULGULAR

Çalışmaya alınan 64 hastanın 51'ine bronkopnömoni, 13'üne lobar pnömoni tanısı konmuştur.

Klinik ve radyolojik bulgular değerlendirildiğinde azitromisin verilen 34 hastadan 31'inde (% 91) tam iyileşme, ikisinde (% 6) kısmi iyileşme, birinde (% 3) ise iyileşmenin olmadığı görülmüştür. Amoksisilin-klavulanik asit verilen 30 hastanın ise 28'inde (% 93) tam iyileşme, birinde (% 3) kısmi iyileşme, birinde (% 3) iyileşme olmadığı gözlenmiştir (Tablo 2). Tam iyileşme, kısmi iyileşme ve iyileşmeme yönünden iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Tablo 2. Tedavinin ondördüncü gününde klinik ve radyolojik yanıtın değerlendirilmesi.

Klinik ve radyolojik yanıt	Azitromisin (n = 34)	Amoksisilin-klavulanik asit (n = 30)
Tam iyileşme	31 (% 91)	28 (% 93)
Kısmi iyileşme	2 (% 5)	1 (% 3)
İyileşmeme	1 (% 2)	1 (% 3)

Bir hastada azitromisine bağı diyare, diğeri bir hastada ise amoksisilin-klavulanik asit bağı karın ağrısı şeklinde yan etkiler izlenmişse de bu yan etkiler tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeyde olmamıştır.

TARTIŞMA

Alt solunum yolu infeksiyonları, çocukluk yaş grubunda oldukça sık rastlanan ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir mortalite ve morbidite sorunu olan hastalıklardır. Önemli bir kısmı bakteriyel orjinli olup bunlarda etken sıklıkla *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'dir. Büyük çocuklar ise *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*'nin neden olduğu atipik pnömoni yönünden risk altındadır. Bu hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotikler arasında makrolidler (örneğin eritromisin) ve beta-laktam antibiyotikler (örneğin amoksisilin-klavulanik asit) başta gelmektedir. Azalid grubu diye bilinen makrolidlerin ilk üyesi olan azitromisin, klasik makrolidlere (örneğin eritromisine) üstünlük sağlayan önemli farmakokinetik özelliklere sahiptir. Oral alım sonrası biyoyararlanımı eritromisinden çok daha fazla olup asit ortamdaki etkilenmez, daha iyi emilir ve çok daha az gastrointestinal yan etkiye sahiptir (7,8,9,15,21). Gram pozitif mikroorganizmalara karşı eritromisinle yaklaşık aynı etkinliğe sahipken *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Neisseria* gibi Gram negatif mikroorganizmalara karşı daha büyük in-vitro etkinliktedir (5,8,9,14,21). Azitromisinin doku konsantrasyonları serum konsantrasyonlarının 10-100 kat üzerindedir (4,11). Emilim sonrası hızla makrofaj, fibroblast ve polimorfonükleer lökositlerde yüksek konsantrasyonlara ulaşır (4,11,16). Tonsil, prostat, lenf nodu, karaciğer, epitel doku, bronş mukozası ve özellikle alveolar makrofajlarda yüksek konsantrasyonda bulunur (3,11). İnterasellüler konsantrasyonlarının yüksek olması azitromisinin hücre içi patojenlere karşı etkinliğini artırır (3). Azitromisinin serum ve dokudan eliminasyon yarı ömrü de eritromisinden fazladır (5). Doku konsantrasyonları, ilgili patojenlerin minimum inhibitör konsantrasyonlarını aştığında azitromisinin antiinfektif etkinliği ortaya çıkar. Yüksek doku düzeyleri, ilacın kesilmesinden sonra günlerce devam eder (9). 500 mg'lık tek doz azitromisin sonrası akciğer dokusunda hastalığa yol açan en önemli respiratuvar etkenlerin MIC değerlerinin üzerinde kalır (14). Azitromisinin uzun yarılanma ömrü günlük tek doz uygulamasına olanak sağlar. Bu basit dozaj rejimi özellikle çocuklarda hasta uyumunu ve tedavinin başarısını artırır (7,8). Ayrıca yan etki insidansı düşük olup hafif ve orta dereceli karaciğer hastalığı bulunan bireylerde bile güvenle kullanılabilir (12,15,16,20).

Amoksisilin, bir beta-laktamaz inhibitörü olan klavulanik asit ile kombine edildiğinde *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus vulgaris*, *P.mirabilis*, *E.coli* ve *Klebsiella* cinsleriyle *Bacteroides fragilis* dahil tüm anaeroblara karşı oldukça etkindir (1). Bu kombinasyon alt solunum yolu infeksiyonlarında da yaygın biçimde kullanılmaktadır. Amoksisilin-klavulanik asit ile makrolid grubu antibiyotiklerin etkinliğini karşılaştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. DeMol ve arkadaşlarının (7) alt solunum yolu infeksiyonu bulunan çocuklarda yürüttüğü çalışmada azitromisin, eritromisinle, aynı etkinlikte bulunmuştur. Treadway ve arkadaşlarının (20) çalışmasında ise alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde 3 günlük azitromisin tedavisinin 10 günlük amoksisilin-klavulanik asit tedavisi ile aynı etkinlikte olduğu gösterilerek etkinlik, güvenilirlik ve basit tedavi rejimi ile azitromisinin tercih edilebileceği sonucuna varılmıştır. Ülkemizde Aygün ve arkadaşlarının (2) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1-13 yaş arası 56 çocukta gerçekleştirdikleri bir ça-

İşmada üç gün süre ile, günde tek doz (10 mg/kg/gün) azitromisin kullanılmış; pnömoni- li hastalarda tam iyileşme % 94, bronşiyolitli hastalarda ise tam iyileşme % 91 olarak sap- tanmıştır. Kliniğimizde daha evvel yapılan bir başka çalışmada çocukluk çağı alt solunum yolu infeksiyonlarında günde tek doz (10 mg/kg/gün) 3 gün süreli azitromisin tedavisinin günlük 3 doz (40 mg/kg/gün) 10 gün süreli amoksisilin-klavulanik asit kullanımına alter- natif bir tedavi olmadığı sonucuna varılmıştır (6). Ancak yapılan birçok çalışmada alt so- lunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde azitromisinin amoksisilin-klavulanik asit kadar etkin olduğunun gösterilmesi nedeniyle bu çalışmamızda bu kez 3 gün yerine 5 günlük azitromisin tedavisi kullanılmış ve tam iyileşme oranının azitromisin için % 91, amoksisili- n-klavulanik asit için ise % 93 olduğu, farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 2).

Azitromisinin güçlü antibakteriyel etkinliği, kullanım kolaylığı, kısa tedavi süresi dü- şünülecek alt solunum yolu infeksiyonu bulunan çocukların tedavisinde amoksisilin-klavu- lanik asit ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta 5 günlük azitromisin tedavisinin 10 günlük amok- sisilin-klavulanik asit tedavisi ile aynı etkinlik ve güvenilirlikte olduğu görülerek alt solu- num yolu infeksiyonlarının tedavisinde iyi bir seçenek olabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Akova M: Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu antibiotikler, "Akalin H E (ed): *Klinik Uygulamada Antibiyotik ve Diğer Antimikrobiyal İlaçlar*" kitabında s. 144, Güneş Kitabevi, Ankara (1994).
- 2- Aygün D A, Karaarslan S, Yaşar F, Yılmaz E, Aydınoglu H A: Çocukluk çağı alt solunum yolu in- feksiyonlarında azitromisin kullanımı (özet), *ANKEM Derg 11*: 152 (1997).
- 3- Baldwin D R, Wise R, Andrews J M, Ashby J P, Honeybourne D: Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection, *Eur Respir J 3*:886 (1990).
- 4- Beghi G, Berni F, Carratu C, Casalini A, Consigli G, D'Anto M, Gioia V, Molino A, Paizis G, Vaghi A: Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin/clavulanic acid in acute pu- rulent exacerbation of chronic bronchitis, *J Chemother 7*: 146 (1995).
- 5- Cooper M A, Nye K, Andrews J M, Wise R: The pharmacokinetics and inflammatory fluid pe- netration of orally administered azithromycin, *J Antimicrob Chemother 26*: 533 (1990).
- 6- Dallar Y, Adım F Ş, Tanyer G, Serdaroğlu A, Aksüt H: Çocukluk çağında toplumda kazanılmış alt solunum yolu infeksiyonlarında azitromisin ile amoksisilin-klavulanik asitin karşılaştırılması, *ANKEM Derg 10*: 43 (1996).
- 7- De Mol P, Alimenti A, Franckart G, Waelbroeck A, Levy J: Azithromycin versus erythromycin in the treatment of lower respiratory tract infections in children, *Zithromax International Conferen- ce on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*, Poster book of the 3rd ICMAS, p. 76 (1996).
- 8- Foulds G, Johnson R B: Selection of dose regimens of azithromycin, *J Antimicrob Chemother 31 (Suppl E)*: 39 (1993).
- 9- Foulds G, Shepard R M, Johnson R B: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues, *J Antimicrob Chemother 25 (Suppl A)*: 73 (1990).
- 10- Kayaalp S O: Penisilinler, "Kayaalp S O: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 1. cilt, 3. baskı" kitabında s. 553, Ulucan Matbaası, Ankara (1984).
- 11- Lalak N J, Morris D L: Azithromycin, *Clin Pharmacokinetics 25*: 370 (1993).
- 12- Mazzei T, Surrenti C, Novelli A, Crispo A, Falloni S, Carla V, Surrenti E, Periti P: Pharmacoki- netics of azithromycin in patients with impaired hepatic function, *J Antimicrob Chemother 31 (Suppl E)*: 57 (1993).

- 13- Morandini G, Perduca M, Zannini G, Foschino M P, Miragliotta G, Carnimeo N S: Clinical efficacy of azithromycin in lower respiratory tract infections, *J Chemother* 5: 32 (1993).
- 14- Myburgh J, Nagel G J, Petschel E: The efficacy and tolerance of a three-day course of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 163 (1993).
- 15- Nahata M C, Karanyi K I, Gadgil S D, Hilligoss D M, Fouda H G, Gardner M J: Pharmacokinetics of azithromycin in pediatric patients after oral administration of multiple doses of suspension, *Antimicrob Agents Chemother* 37: 314 (1993).
- 16- Neu H C: Clinical experience with new macrolides for the treatment of respiratory tract infections, *Infect Med (Suppl 39)*: 37 (1992).
- 17- Prober C G: Pneumonia, "Nelson W E, Behrman R E, Kliegman R M, Arvin M (eds): *Textbook of Pediatrics*, 15th ed" kitabında s. 716, W B Saunders Co, Philadelphia (1996).
- 18- Roberts K B: Respiratory disorders, "Roberts K B (ed): *Manual of Clinical Problems in Pediatrics*, 4th ed" kitabında s. 253, Little, Brown and Co, London (1995).
- 19- Tanman B, Ertuğrul (Yüksel) T: Enfeksiyon hastalıkları, "Neyzi O, Ertuğrul (Yüksel) T (eds): *Pediyatri*, 3. baskı" kitabında s. 579, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (1989).
- 20- Treadway G, Goyo R J, Suarez J A, Gonzales D, Albano O, Castellanos A, Febres O, Compos O: An open multicenter comparative study of azithromycin and amoxicillin/clavulanic acid (Co-amoxiclav) in the treatment of community acquired pneumonia in pediatric patients, *Zithromax International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*, Poster book of the 3rd ICMAS, p. 82 (1996).
- 21- Wildfeuer A, Laufen H, Leitold M, Zimmermann T: Comparison of the pharmacokinetics of three-day and five-day regimens of azithromycin in plasma and urine, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 51 (1993).