

## KOAH'IN AKUT ALEVLENMELERİNDE AZİTROMİSİNİN ETKİSİ

Tülin ÇAĞATAY<sup>1</sup>, Halil YANARDAĞ<sup>1</sup>, Murat GÜLBARAN<sup>2</sup>,  
Rabia PİŞİRİCİLER<sup>1</sup>

### ÖZET

KOAH'ın akut alevlenmesi ile kliniğimize başvuran 60 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve azitromisin'in etkinliği araştırılmıştır. 39-72 yaşları arasında 12'si kadın, 48'i erkek olan 60 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların hepsinde nefes darlığı, balgam çıkartımında artış, 45'inde pürülan balgam, 48'inde ateş, 40'ında lökositoz bulguları ile akut alevlenme tanısı konmuştur.

Hastalardan sadece tedavi öncesi alınan balgam ile yapılan bakteriyolojik incelemede 46 hastada etken izole edilememiş, 5'inde *S.pneumoniae*, 3'ünde *S.aureus*, 2'sinde *E.coli*, 4'ünde *H.influenzae* üremiştir.

Hastaların hepsine günde tek doz, oral, 500 mg/gün azitromisin; günde 2 doz, oral 700 mg/gün aminofilin; günde tek doz, oral, 16 mg/gün prednizolon uygulanmıştır. Üç günlük tedavi sonunda 32 hastada tam şifa, 15 hastada klinik bulguların hafiflemesi ile iyileşme saptanmış, 13 hastada ise 10 günlük tedavide de yanıt alınmamıştır.

### SUMMARY

#### *Efficacy of azithromycin in acute exacerbations of COPD.*

Sixty patients with COPD who had acute exacerbations were evaluated retrospectively and the efficacy of azithromycin was investigated. Twelve female and 48 male patients, in age group of 39-72, were evaluated according to clinic and laboratory findings and treatment results. All patients showed dyspnea, increase in sputum production, 45 patients had purulent sputum, 48 patients had fever, 40 patients had leukocytosis as diagnostic criteria for acute exacerbations in COPD. Bacteriological investigations of the patients' sputum before treatment showed no microorganism in 46 patients, *S.pneumoniae* in 5 patients, *S.aureus* in 3 patients, *E.coli* in 2 patients, *H.influenzae* in 4 patients. All patients received oral single dose 500 mg/day of azithromycin, oral double dose 700 mg/day of aminophylline, oral single dose 16 mg/day of prednisolone. 32 patients had complete recovery, 15 patients had recovery with decrease in symptoms after 3 days, and 13 patients gave no response to treatment on the 10th day of therapy.

1- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bronkopnömooloji Bilim Dalı, İstanbul.

2- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Enstitüsü, İstanbul.

## GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının gidişinde akut alevlenmeler karakteristiktir. Akut alevlenmelerde sorumlu faktörleri belirlemede gerçek anlamda güçlükler mevcuttur. Semptom ve bulguların artması ile ortaya çıkan akut klinik tabloda öncelikle reversibl faktörlerin tanınması ve giderilmesi önem taşımaktadır. Akut alevlenmelerde infeksiyonun rolü bugün hâlâ tartışmalı olmasına rağmen genel bir kanı olarak bu alevlenme dönemlerinde 7-10 günlük geniş spektrumlu bir antibiyotiğin tedavi programına eklenmesi önerilmektedir (1, 9).

KOAH'da akut alevlenmelerin nedenleri arasında infeksiyonlar, sol ventrikül disfonksiyonu, pulmoner emboliler, sedasyon, pnömotoraks, cerrahi girişimler sayılabilir. İnfeksiyon etkenlerinden ise en çok virüsler rol oynamakta, daha sonra bakteriler ön plana çıkmaktadır (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, vb) (3, 4, 10).

Bu çalışmada KOAH'ın akut alevlenmelerinde, kısa süre ve günde tek doz uygulanması nedeniyle hasta uyumunu artırabilen azitromisinin etkinliği araştırılmıştır.

Azitromisin azalid grubundan makrolid antibiyotik olan eritromisine benzer kimyasal yapıda bir antibiyotik olup ondan farklı olarak Gram negatif mikroorganizmalara daha fazla etkilidir. Azitromisin eritromisinden türetilmiş ama bileşiğin laktan halkasının 9a pozisyonunda bulunan karbonilin yerine metil bağlı nitrojen konmuş, ayrıca halkaya bir karbon atomu eklenmiştir. Bu kimyasal değişiklik azitromisinin eritromisine oranla aside daha dayanıklı olmasını sağlamakta ve bu sayede mide ortamına direncini arttırmaktadır. Ayrıca azitromisinin in-vitro olarak *Legionella*, *Mycoplasma* ve *Chlamydia*'nın sebep olduğu infeksiyonlara da etkili olduğu kanıtlanmıştır (2, 3, 4, 10).

Azitromisinin fagositlerle taşınması, sinüsler, tonsiller gibi tüm dokularda birikmesi, dokularda yüksek konsantrasyona erişmesi ve uzun yarılanma ömrüne sahip olması gibi özellikleri ile biyoyararlanımı artmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bronkopnömozi Bilim Dalımıza başvuran, ayaktan veya yatırılarak tedavi edilen, 48'i erkek, 12'si kadın olan, yaşları 39 ile 72 arasında değişip ortalaması 52 yaş olan 60 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların seçiminde orta derecede obstrüktif ventilasyon eksilmesi bulunması, sol kalp yetersizliğinin bulunmaması, başka nedenlerle antibiyotik kullanılmaması, kanser, pnömotoraks, bronşektazi, plevral effüzyon bulunmaması, antibiyotikle beraber bronkodilatatör, kortikosteroid ve diüretik kullanılması koşul olarak alınmıştır. Balgam miktarında artış, pürülan balgam, nefes darlığında artma, ateş, lökositoz, akciğerde çizgisel yamasal gölgeler akut alevlenme kriterleri olarak kabul edilmiştir. Tedavinin başlangıcında ve süresinde PA akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, kan sayımı, sedimantasyon, kan gazları, balgamda vital ve Gram boyaması ve kültür yapılmıştır.

Hastalarda günde tek doz 500 mg azitromisin, günde 2 dozda oral 700 mg aminofilin, günde tek doz 16 mg prednizolon protokolü uygulanmış, 3 ve 10 günlük tedavi sonucunda değerlendirmeler yapılmıştır.

## BULGULAR

Hasta seçiminde uyulan kriterleri taşıyan 60 olgunun hepsinde dispne ve balgam çıkartımında artış, 45'inde pürülan balgam, 48'inde ateş, 40'ında lökositoz saptanmıştır.

Balgam örneklerinin vital boyamasında % 42-90 nötrofil, % 2-3 histiyosit ve silli epitel hücreleri görülmüştür. Gram boyanmalarda 40 hastada Gram pozitif, 20 hastada Gram negatif bakterilerin hakimiyeti belirlenmiş, 46 (% 77) balgamda bakteriyolojik tanı konamamış, 5'inde (% 8) *S.pneumoniae*, 3'ünden (% 5) *S.aureus*, 2'sinden (% 3) *E.coli*, 4'ünden (% 7) *H.influenzae* üretilmiştir.

Üç günlük tedavide klinik belirti ve bulguların kaybolduğu 32 olguda sonuç tam şifa, klinik bulguların oldukça hafiflediği 15 olguda sonuç iyileşme olarak kabul edilmiştir. On günlük tedaviye rağmen klinik belirti ve bulguların devam ettiği 13 olguda ise tedaviye yanıt alınamamıştır.

Yan etki olarak 8 olguda azitromisine bağlanabilecek hafif diyare, 11 olguda bulantı saptanmış fakat bu yan etkiler tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeyde olmamıştır.

## TARTIŞMA

KOAH'lı hastalarda akut alevlenmeler akciğer fonksiyon bozukluğunu arttırmaktadır. Bu akut alevlenmelerdeki etiyolojik faktörün belirlenmesi ve ona yönelik tedbirlerin alınması zorunludur. Bu çalışmada sadece infeksiyon orijinli alevlenmeler incelenmiş ve azitromisinin tedavide etkinliği araştırılmıştır.

KOAH'lı hastalarda viral infeksiyonlar ve *Mycoplasma pneumoniae* insidansı yüksektir ve *H.influenzae*, *S.pneumoniae* gibi patojen bakterilerin kolonizasyonunu artırır (1).

KOAH akut alevlenmelerinde balgamın Gram boyası viral ve bakteriyel infeksiyonun ayırımında kullanılabilir. Makrofajların hakim olduğu balgam yaymaları nonspesifik irritasyonu düşündürür. Bu çalışmada 40 hastada Gram pozitif, 20 hastada Gram negatif bakterilere ait bulgular saptanmıştır. Bakteri kolonizasyonunun yerine silier epitel hücrelerinin deskuamasyonunun görülmesi viral infeksiyonu düşündürmelidir. Bakteriyel infeksiyonda nötrofil ve bakterilerin görülmesi karakteristikdir. Nötrofilik balgam saptanan hastalarda antibiyotik verilip verilmemesi konusunda tam bir belirginlik olmayıp kısıtlı akciğer rezervine sahip olan bu hastalarda ampirik antibiyotik kullanımı önerilmektedir (1, 9).

KOAH'ın akut alevlenmelerinde Mertens ve ark: (6) 3 günlük günde tek doz azitromisin tedavisinin, 5 günlük günde 3 doz amoksisilin tedavisi kadar etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Azitromisinin eritromisin ve amoksisiline göre hücre içi konsantrasyonu, özellikle fagositik hücrelerde, oldukça yüksektir. Bunun yanında gastrointestinal yan etkiler azitromisin ile % 5-15, eritromisin ve amoksisilin ile % 17-18 oranında görülmektedir (3).

Çeşitli araştırmalarda 3 günlük azitromisin tedavisinin etkinliği, 7 günlük günde 2 doz roksitromisinden fazla, günde 3 kez 500 mg 10 günlük sefaklor tedavisine eşit bulunmuştur (4, 5, 7). Ayrıca toplumdan edinilmiş pnömonilerde de 3 günlük azitromisin tedavisinin etkinliği 5 günlük tedavi ile karşılaştırılmış ve onun kadar etkili olduğu bildirilmiştir (8, 10).

KOAH'ın akut alevlenmelerinde antibiyotik seçiminde karşılaştırmalı çalışmalar yol gösterici olabilmekle birlikte, etiyolojik ajanın saptanmasında zorluklar mevcuttur. Bu nedenle geniş spektrumlu antibiyotik seçimi genellikle kabul görmektedir.

Sonuç olarak, KOAH'ın akut alevlenmelerinde neden olan faktörlerin belirlenmesi ve tedavisi esastır. Bunun yanında genel tedavi yöntemlerine ek olarak antibiyotik verilmesi yararlı görülmektedir. 32 (% 53) hastada tam şifa, 15 (% 25) hastada klinik bulguların hafiflemesi ile iyileşme, 13 (% 22) hastada ise tedaviye yanıt alınamaması ile, akut alevlenmelerde azitromisinin kullanılabilceği kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Anthonisen N R, Manfreda J, Warren C P W, Hersfield E S, Harding G K M, Nelson N A: Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Ann Intern Med* 106: 196 (1987).
- 2- Balmes P, Clerc G, Dupont B, Labram C, Pariente R, Poirier R: Comparative study of azithromycin and amoxicillin clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 35: 1 (1991).
- 3- Daniel R: Simplified treatment of acute lower respiratory tract infection with azithromycin. A comparison with erythromycin and amoxycillin, *J Int Med Res* 19: 373 (1991).
- 4- Dark D: Multicenter evaluation of azithromycin and cefaclor in acute lower respiratory tract infections, *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 31 (1991).
- 5- Dark D: Azithromycin versus cefaclor in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Curr Ther Res* 53: 203 (1993).
- 6- Mertens J C C, van Barneveld P W C, Asin H R G, Ligtoet E, Visser M R, Branger T, Hoepelman A I M: Double-blind randomized study comparing the efficacies and safeties of a short (3-day) course of azithromycin and a 5-day course of amoxicillin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1456 (1992).
- 7- 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).
- 8- Myburg J, Nagel G J, Petschel E: The efficacy and tolerance of a three-day course of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumoniae, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 163 (1993).
- 9- Rosen R L, Bone R C: Treatment of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease, *Med Clin North Am* 74: 691 (1990).
- 10- Schönwald S, Skark V, Petricevic I, Car V, Majerus L, Gunjaca M: Comparison of three-day and five-day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 877 (1991).