

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TOPLUMDA KAZANILMIŞ ALT SOLUNUM YOLU İNFESİYONLARINDA AZİTROMİSİN İLE AMOKSİSİLİN-KLAVULANİK ASİDİN KARŞILAŞTIRILMASI

Yıldız DALLAR, Filiz Şen ADIM, Gülten TANYER,
Ayşe SERDAROĞLU, Hasan AKSÜT

ÖZET

Laboratuvar ve klinik olarak akut bronşit, bronkopnömoni ya da lobar pnömoni tanısı konmuş çocuklarda (6 ay-13 yaş), 3 gün süreyle günde bir kez 10 mg/kg olmak üzere 3 dozluk azitromisin ile, 7 gün süreyle günde üç kez 40-50 mg/kg 21 dozluk amoksisilin-klavulanik asit tedavisinin etkinlik ve güvenilirlikleri karşılaştırılmıştır. Azitromisin kullanan bir hastada yaygın döküntü, amoksisilin-klavulanik asit kullanan bir hastada ise kusma nedeniyle ilaç yarıda kesilmiş, bu hastalar çalışma gruplarına alınmamıştır.

Hastalar tedavinin beşinci gününde klinik olarak, onuncu gününde hem klinik, hem de radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Tam iyileşme olarak tanımlanan başarılı terapötik sonuç oranı azitromisin grubunda % 58 (25/43), amoksisilin-klavulanik asit grubunda ise % 77 (30/39) olmuştur. Tedavi grupları arasındaki farklar istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). Akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda, azitromisin ile yapılan diğer çalışmaların aksine, azitromisinin amoksisilin-klavulanik asit kullanımına alternatif bir tedavi olmadığı sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

Comparison of azithromycin and amoxicillin-clavulanic acid therapy in children with community-acquired lower respiratory infections.

Efficacy and safety of daily single dose azithromycin, 10 mg/kg/day for 3 days, and amoxicillin-clavulanic acid, 40-50 mg/kg/day tid for 7 days, were compared in the treatment of children (6 month-13 years) with community-acquired acute bronchitis, bronchopneumonia and lobar pneumonia that were diagnosed clinically and with laboratory tests. The treatment was discontinued in one patient in each group because of side effects which were extensive rashes in azithromycin group and vomiting in amoxicillin-clavulanic acid group, and these patients were excluded from study.

The patients were evaluated clinically on the fifth day of treatment and both clinically and by laboratory tests on the tenth day of treatment. Rates of successful therapeutic outcome defined as complete clinical recovery were 58 % (25/43) and 77 % (30/39) in azithromycin and amoxicillin-clavulanic acid groups, respectively. There was a statistically significant difference between two treatment groups ($p < 0.01$). In contrast to other studies with azithromycin, the results showed that azithromycin was not an alternative for amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of children with acute lower respiratory infections.

* 10. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (6-9 Haziran 1995, Antalya).
S.B. Ankara Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Cebeci, Ankara.

GİRİŞ

Azalid grubu antibiyotiklerin ilk üyesi olan azitromisin asitlere eritromisinden daha dayanıklı (16), alt ve üst solunum yolu patojenlerinin birçoğuna etkili (11, 12), ağızdan alınımında serum konsantrasyonunun düşük kalmasına rağmen balgam, bronş mukozası ve alveoler makrofajlarda birçok solunum yolu patojeni için MIC değerinin üzerinde konsantrasyona erişen (9) bir antibiyotiktir. Amoksisilin-klavulanik asitte ise beta-laktamaz inhibitörünün ilavesi amoksisilinin antibakteriyel spektrumunu beta-laktamaz oluşturan birçok patojeni de içerecek şekilde genişletir (1).

Günümüzde alt solunum yolu infeksiyonları çocuklarda en sık rastlanılan infeksiyonlar arasında yer almaktadır. Çok sayıda mikroorganizma alt solunum yolu infeksiyonu etkeni olabilir. Toplumda kazanılmış pnömonilerde *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* gibi mikroorganizmalar önde gelen etkenlerdir. Gram negatif enterik organizmalara daha az rastlanır (1). Ayrıntılı klinik ve laboratuvar incelemelerine karşın, alt solunum yolu infeksiyonu olan hastaların ancak % 30-50'sinde etken mikrobiyolojik olarak gösterilebilmektedir. Bu özellik dikkate alınarak, hastalığa ve olası etkenlere ilişkin bölgesel ve klinik özelliklerin, hastaya ilişkin konakçı faktörlerin iyi bilinmesi, etkin ve başarılı bir tedavi açısından son derece önemlidir.

Çalışmamızda, toplumda kazanılmış çocukluk çağı pnömonilerinde azitromisin ve amoksisilin-klavulanik asidin etkinliği karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya polikliniğe başvuran 6 ay-13 yaş arasındaki 84 hasta alınmış, bunlardan birinde azitromisine bağlı yaygın döküntü, birinde de amoksisilin-klavulanik aside bağlı kusma nedeniyle ilaç yarıda kesilmiş ve çalışmadan çıkarılmıştır. Kistik fibroz, infeksiyöz mononükleoz ve kronik bronşitin akut alevlenmesi olan hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Değerlendirmeye alınan 82 hasta rastgele iki gruba ayrılmış, 39'una günde 3 defa 7 gün süre ile 40-50 mg/kg/gün oral amoksisilin-klavulanik asit, 43'üne 3 gün süre ile günde 1 defa 10 mg/kg/gün oral azitromisin verilmiştir. Amoksisilin-klavulanik asit grubunda bulunan hastalar 9 ayın üzerinde ve 13'ü kız, 26'sı erkek idi. Azitromisin grubunda bulunan hastalar ise 6 ayın üzerinde ve 18'i kız, 25'i erkek idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta grubunun demografik özellikleri ve tedavi dozları.

Özellik	Azitromisin	Amoksisilin-klavulanik asit
Hasta sayısı	43	39
Kız/Erkek	18/25	13/26
Yaş ortalaması (yıl)	4.0±3.4	4.1±3.6
Yaş sınırları	6 ay- 13 yıl	9 ay-11 yıl
Doz (mg/kg/gün)	10	40-50
Tedavi süresi	3 gün	7 gün

BULGULAR

Çalışmaya alınan 82 hastanın 73'üne bronkopnömoni, 6'sına akut bronşit, 3'üne ise lobar pnömoni tanısı konmuştur.

Klinik ve radyolojik bulguları değerlendirildiğinde, azitromisin verilen 43 hastadan 25'inde (% 58) tam iyileşme, 12'sinde (% 28) bulgularda hafifleme, 6'sında (% 14) ise iyileşmenin olmadığı görülmüştür. Amoksisilin-klavulanik asit verilen 39 hastanın ise 30'unda (% 77) tam iyileşme, 7'sinde (% 18) bulgularda hafifleme, 2'sinde (% 5) iyileşme olmadığı gözlenmiştir (Tablo 2). İki grup arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo 2. Tedavinin 10. gününde klinik ve radyolojik cevabın değerlendirilmesi.

Klinik ve radyolojik cevap	Azitromisin (n=43)	Amoksisilin-klavulanik asit (n=39)
Şifa	25 (% 58)	30 (% 77)
Salâh	12 (% 28)	7 (% 18)
Başarısız	6 (% 14)	2 (% 5)

Azitromisine bağlı yaygın döküntü ve amoksisiline bağlı kusma nedeniyle bu ilaçların verilmesi kesilen ve çalışma grubunu oluşturan 82 hasta içine alınmayan 2 olgu dışında, üç hastada azitromisine bağlı (bir hastada diyare, iki hastada döküntü), üç hastada ise amoksisilin-klavulanik aside bağlı (bir hastada kusma, bir hastada döküntü, bir hastada uyuklama) yan etkiler gözlenmiş, ancak bu yan etkiler tedaviyi kesmeyi gerektirmemiştir.

TARTIŞMA

Alt solunum yolu infeksiyonları çocukluk yaş grubunda oldukça önemli yer tutan hastalıklardır ve tedavisinde çok çeşitli antibiyotikler kullanılmaktadır. Bir grup araştırmacı toplumda kazanılmış alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde azitromisini amoksisilin-klavulanik asit ile karşılaştırmış ve azitromisinin tercih edilebileceği sonucuna varmıştır (9). Bir başka çalışmada azitromisinin in-vitro olarak eritromisine benzer, hatta *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *H.parainfluenzae*'ya karşı eritromisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (14).

Azitromisin dokulardaki konsantrasyonu infeksiyona neden olan patojenlerin MIC değerini aşmaktadır (2, 7). Alveolar makrofajlarda ve polimorf nüveli lökositlerde konsantrasyonu yüksektir (13). Subdermal doku, kalp ve akciğerdekiler gibi lokalize streptokokal infeksiyonlarda azitromisinin amoksisiline tercih edilebileceği gösterilmiştir (8). Azitromisinin hızlı absorpsiyonu, yüksek orandaki biyoyararlılığı, düşük plazma konsantrasyonlarına karşın çok yüksek ve uzun süre hücre ve dokularda birikimi gibi özellikleri nedeniyle akut farenjitli olgularda penisiline karşı bir seçenek olabileceği düşünülebilir (3). Karaciğer hastalarında bile kullanılabilir kadar güvenilirliğe sahiptir (10).

Amoksisilin-klavulanik asit etki spektrumu geniş bir antibiyotiktir. Amoksisilin-klavulanik asit ile makrolid grubu antibiyotikleri in-vitro olarak karşılaştıran bir grup araştırmacı makrolid grubu antibiyotiklerin streptokoklara etkin olduğunu gösterirken *K.pneumoniae*, *S.aureus* ve *E.coli*'ye karşı amoksisilin-klavulanik asidin daha etkin olduğunu bildirmişlerdir (15). Fiocchi ve ark. (5) etkenin tesbit edilemediği solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda yaptıkları çalışmada, amoksisilin-klavulanik asidi ilk seçenek olarak önermektedir.

Ancak, oral tedavinin günlük doz sayısı fazla ve tedavi süresi beş günün üstünde ise, klinik semptomların gerilemesi gecikiyorsa hasta uyumu azalmaktadır; oysa kısa süreli, günde tek doz olan bir tedaviye hasta uyumu daha kolay olacaktır (4, 6).

Çalışmamızda azitromisin antibakteriyel etkisi, güvenilirliği ve kullanım kolaylığı göz önüne alınarak alt solunum yolu enfeksiyonlu çocuk hastalarda kullanılmış ve amoksisilin-klavulanik asit ile karşılaştırılmıştır. Azitromisinle yapılan diğer çalışmaların aksine, azitromisinin amoksisilin-klavulanik asit kullanımına alternatif bir tedavi olmadığı sonucuna varılmıştır (Tablo 2).

KAYNAKLAR

- 1- Akalın H E: *Antibiyotikler. Temel Bilgiler ve Klinik Kullanımları*, s.69, Türk Tabipleri Birliği Yayınları, Ankara (1989).
- 2- Dark D: Multicenter evaluation of azithromycin and cefaclor in acute lower respiratory tract infections, *Am J Med 91 (Suppl 3A): 31S* (1991).
- 3- Donma M: Çocuklardaki A grubu beta-hemolitik streptokoklara bağlı akut üst solunum yolu enfeksiyonlarında azitromisin ve penisilin-V tedavisine alınan yanıtların değerlendirilmesi, *ANKEM Derg 7: 255* (1993).
- 4- Ecevit Z, Kanra G, Ceylan M: Çocukluk çağında streptokoksik tonsillit ve farenjit tedavisinde azitromisin ve penisilin-V etkinliğinin karşılaştırılması, *Çocuk Sağ Hast Derg 37: 237* (1994).
- 5- Fiocchi A, Zuccotti G, Bellu R, Marangione D, Riva E, Giovannini M: Treatment of respiratory tract infections in children: a study of a combination of amoxycillin and clavulanic acid, *J Internat Med Res 18: 326* (1990).
- 6- Foulds G, Johnson R B: Selection of dose regimens of azithromycin, *J Antimicrob Chemother 31 (Suppl E): 39* (1993).
- 7- 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).
- 8- Girard A E, Cimochoowski C R, Faiella J A: The comparative activity of azithromycin, macrolides and amoxycillin against streptococci in experimental infections, *J Antimicrob Chemother 31 (Suppl E): 29* (1993).
- 9- Hoepelman A I M, Sips A P, van Holmand J L M, van Barneveld P W C, Neve A J, Zwinskels M, Rozenberg-Arska M, Verhoef J: A single-blind comparison of three-day azithromycin and ten-day co-amoxiclav treatment of acute lower respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother 31 (Suppl E): 147* (1993).
- 10- Mazzei T, Surrenti C, Novell A, Crispa A, Falloni S, Carla V, Surrenti E, Periti P: Pharmacokinetics of azithromycin in patients with impaired hepatic function, *J Antimicrob Chemother 31 (Suppl E): 57* (1993).
- 11- 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).
- 12- Neu H C: Clinical microbiology of azithromycin, *Am J Med 91 (Suppl 3A): 12S* (1991).

- 13- Panteix G, Guillaumond B, Hart R, Desbos A, Spain V, Leclereg M, Perrin-Fayolle M: In-vitro concentration of azithromycin in human phagocytic cells, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 1 (1993).
- 14- Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R: Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993); a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1939 (1987).
- 15- Ritchie D J, Hopefl A W, Miligan T W, Byrne J E, Maddux M S: In vitro activity of clarithromycin, cefprozil and other common oral antimicrobial agents against gram-positive and gram-negative pathogens, *J Clin Ther* 15: 107 (1993).
- 16- Schentag J J, Balow C H: Tissue-directed pharmacokinetics, *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 5S (1991).