

ÇOCUKLUK YAŞ GRUBUNDA BETA-HEMOLİTİK STREPTOKOKLARA BAĞLI AKUT TONSİLLİT TEDAVİSİNDE AZİTROMİSİN, ERİTROMİSİN VE BENZATİN PENİSİLİNİN ETKİNLİKLERİNN KARŞILAŞTIRILMASI*

F.Müjgan AYNACI¹, Hilal MOCAN¹, Hanifi SOYLU¹,
Kemalettin AYDIN², İftihar KÖKSAL²

ÖZET

Akut tonsillit tanısı konmuş olan ve boğaz kültürlerinde A grubu beta-hemolitik streptokok üreyen, yaşıları 14 ay ile 17 yaş arasında değişen 58 hastada 3 günlük azitromisin (10 mg/kg/gün), 10 günlük eritmisin etilsüksinat (40-50 mg/kg/gün) ve tek doz benzatin penisilin (600,000 veya 1,200,000 Ü) kürleri karşılaştırılmıştır. Klinik değerlendirme ve boğaz kültürleri 4. ve 10.günde tekrarlanmıştır. Dördüncü gün klinik düzelme ve kültür negatifliği benzatin penisilin grubunda %100, azitromisin grubunda %92.8 ve eritmisin grubunda %85.7 olarak belirlenmiştir. Onuncu gün klinik ve bakteriyolojik iyileşme azitromisin ve benzatin penisilin grubunda %100 iken eritmisin grubunda %78.5 olmuştur. Ancak azitromisin grubunda yer alan ve boğaz kültürlerinde 4. günde üreme belirlenen 2 olgunun başka bir antibiyotik kullandıkları sonradan belirlendiğinden bu 2 olgu değerlendirme dışı bırakılmıştır. Bu nedenle tekrar belirlenen 10. gün boğaz kültürü negatiflik oranı azitromisin grubu için %92.8 olarak kabul edilmiştir. Penisilin ve azitromisin grubu arasında klinik ve bakteriyolojik etkinlik açısından istatistiksel anlam taşıyan farklılığa rastlanmamıştır.

SUMMARY

A comparison of efficacy of azithromycin, benzathine penicillin and erythromycin in the treatment of pediatric tonsillitis caused by group A beta-hemolytic streptococci.

The cure rates of a single daily dose of azithromycin (10 mg/kg/day) for three days, a single dose of benzathine penicillin (600,000 or 1,200,000 U) and four daily doses of erythromycin (40-50 mg/kg/day) for ten days were compared in 58 children (aged 14 months to 17 years) with acute streptococcal tonsillitis. Clinical and laboratory examinations were repeated on the 4th and 10th days. In the penicillin group, bacterial eradication and clinical cure were found to be 100 % on the fourth day. These rates were 92.8% and 85.7 % in azithromycin and erythromycin groups, respectively. On the 10th day, both clinical and bacteriological cures were 100% in penicillin and azithromycin groups and 78.5% in erythromycin group. There were no statistical differences between azithromycin and penicillin groups.

* 11. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1996, Kuşadası). Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1-Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2- Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon.

GİRİŞ

Grup A beta-hemolitik streptokoklar (GABHS) tonsillofarenjitlerin başta gelen en önemli etkenidir (2). Üst solunum yolu infeksiyonlarının %30'undan GABHS'lar, %40'ından viruslar sorumludur (9). Erken tedavi morbiditeyi azaltmakla birlikte tedavinin esas amacı, süpüratif komplikasyonları ve akut romatizmal ateş önlemektir (4). GABHS infeksiyonu ile ilişkili erken süpüratif komplikasyonlar paranazal sinüzit, otitis media, bakteremi, toksik şok sendromu, peritonsiller ve retrofarengeal abse, ampiyem, pnömoni; geç komplikasyonlar ise akut romatizmal ateş, akut glomerulonefrit ve eritema nodosum ile Henoch-Schönlein purpurasıdır (4,9,10).

GABHS infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçilecek ilaç penisilinlerdir (3,4,9). Ancak son yıllarda penisilin duyarlılığı ve tedaviyi tamamlamalarına rağmen, bazı olgularda tedavi sonrasında tekrarlanan boğaz kültüründen yine GABHS izole edilmesi, yeni alternatif antibiyotikleri gündeme getirmiştir (3,4).

Bu çalışmada GABHS'lara bağlı tonsillit tedavisinde benzatin penisilin, azitromisin ve eritmisinin etkinliği karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akut tonsillit veya farenjit şikayetleri ile başvuran, klinik ve bakteriyolojik sonuçlara göre GABHS tonsilliti tanısı konan, yaşıları 14 ay ile 17 yaş arasında değişen 58 hasta çalışmaya alınmıştır. Klinik olarak GABHS tanısı için daha önce Hooton (4) tarafından tanımlanan; faringeal eritem veya eksuda, servikal lenfadenopati ve/veya hassasiyet, başağrısı, öksürük, karın ağrısı, ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) veya lökositoz ($>12,000$) kriterlerinden en az üçüne sahip olunması esas alınmıştır.

Bilinen bir ilaç hipersensitivitesi olan ve son 72 saat içinde başka bir antibiyotik alım hikayesi bulunan olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan olgular rastgele seçilerek üç gruba ayrılmış ve tek doz benzatin penisilin tedavisi (27 kg altına 600,000; diğerlerine 1,200,000 Ü, İM); 3 gün süre ile günde tek doz 10 mg/kg/gün (mak.500 mg) azitromisin tedavisi veya 10 gün süre ile 40 mg/kg/gün eritmisin tedavisi başlanmıştır.

Çalışma başlangıcında, antibiyotik tedavisinin 4. ve 10. günlerinde bakteriyolojik değerlendirme yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirme Fischer ki-kare testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların 22'si kız, 36'sı erkektir. Onaltı olguya (%27.6) benzatin penisilin (5 kız, 11 erkek), 28'ine (%48.2) azitromisin (11 kız, 17 erkek) ve 14'üne (%24.2) eritmisin (6 kız, 8 erkek) tedavisi uygulanmıştır. Olguların hastaneye başvurduklarında belirlenen semptomları tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tonsillit olgularında belirlenen semptomlar.

Semptom	n	%
Boğaz ağrısı	36	62
Ateş	23	40
Öksürük	19	32.8
Karın ağrısı	4	6.9
Yutma güçlüğü	3	5.2
Bulantı-kusma	2	3.5
İşahsızlık	2	3.5
Halsizlik	2	3.5
Göğüs ağrısı	2	3.5
Diz ağrısı	2	3.5
Döküntü	1	1.7

4.gün bakteriyolojik yönden değerlendirme sonuçları tablo 2'de belirtilmiştir. Onuncu gün olgular klinik ve bakteriyolojik olarak tekrar değerlendirildiklerinde kültür negatiflik oranı penisilin ve azitromisin grubunda %100 iken, eritromisin grubunda %78.5 oranında bulunmuştur.

Tablo 2. Tedaviye alınan olguların 4.gün kültür negatiflik oranları.

Verilen antibiyotik	Olgı sayısı	4. gün kültür negatifliği	
		n	%
Benzatin penisilin	16	16	100
Azitromisin	28	26	92.8
Eritromisin	14	12	85.7

Ancak azitromisin grubunda yer alan ve boğaz kültürlerinde 4. günde üreme belirlenen 2 olgunun başka bir antibiyotik kullandıkları sonradan belirlendiğinden, bunlar değerlendirme dışı bırakılmıştır. Bu nedenle tekrar belirlenen 10. gün boğaz kültürü negatiflik oranı azitromisin grubu için %92.8 olarak kabul edilmiştir. Eritromisin grubunda gastrointestinal semptomlar nedeniyle ilaç kesilimi (1 olgu) ve düzensiz kullanımının (2 olgu) kültür negatiflik sonuçlarını etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Penisilin ve azitromisin grubundaki 4. ve 10. günlerdeki sonuçlar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık belirlenmemiştir ($p>0.05$). Eritromisin grubu ile karşılaştırıldığında, diğer iki gruptaki kültür negatiflik oranı yüzde olarak eritromisin grubundan yüksek görülmemesine rağmen istatistiksel olarak eritromisine göre anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).

TARTIŞMA

GABHS tonsillofarenjiti 3-5 günde kendiliğinden düzelen iyi seyirli bir hastalık olmasına rağmen, komplikasyonları nedeniyle önem taşır. Bulaşmayı engellemek ve romatizmal ateşten korunmak için bakteriyel eradikasyon şarttır (2).

Tedavide ilk tercih edilen antibiyotik 1950'lerden beri penisilin olmasına karşın, 1970'lerden sonra penisilin tedavisi ile %20'nin üzerinde başarısızlık bildirilmiştir. Çeşitli antibiyotiklerin penisilinle karşılaşıldığında GABHS'ların eradikasyonu üzerine benzer derecede etkili olduğu bildirilmektedir (8).

Azitromisin *S.pyogenes*'e karşı aktivitesi iyi olan, azalid grubundan bir antibiyotiktir. Yapısal olarak eritromisin grubundan farklılığı vardır ve bu farklılık Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı spektrumun genişlemesini sağlar (6). Klinik çalışmalar 5 gün veya 3 günlük tek doz azitromisinin bakteriyolojik eradikasyona ulaşmak için yeterli doku seviyeleri oluşturduğunu göstermiştir (4,5).

Penisilin V tedavisi ile 3 günlük azitromisin tedavisi etkinliğini karşılaştırmak için yapılan çalışmalarda akut farenjit ve tonsillitli çocuklarda azitromisinin penisilin V tedavisine eşdeğer olduğu belirtilmiştir (1). Hooton (4)'un çalışmasında 5 günlük azitromisinin GABHS eradikasyon oranı %91, penisilin V'inki ise %96 olarak bulunmuş ve her iki tedavi grubunda klinik kür veya iyileşmenin %99 olduğu belirtilmiştir. Hamill (2)'in çalışmasında ise klinik kür ve düzelleme oranı Pen V'de %100 ve azitromisinde %98, bakteriyel eradikasyon ise azitromisin ve penisilin V grubunda %95 olarak bildirilmiştir.

Weippl (11) azitromisin tedavisi ile eritromisin tedavisini karşılaştırmış ve klinik ve bakteriyolojik etkinlik açısından 2 grup arasında istatistiksel farklılık olmadığını belirtmiştir. Gastrointestinal yan etkiler azitromisin grubunda %11, eritromisin grubunda ise %13 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda azitromisin grubunda gastrointestinal yan etki belirlenmemekten, eritromisin grubunda bir olguda ilacı kesecek düzeyde gastrointestinal yan etki gözlenmiştir. Özen ve ark. (7)'nin çalışmasında ise 3 günlük penisilin prokain ve benzatin penisilin tedavisi ile 3 günlük azitromisin tedavisi arasında etkinlik açısından farklılık olmadığı belirlenmiştir.

Azitromisinin uygulama kolaylığı, intramüsküler enjeksiyonun travmatize edici etkisine ve özellikle enjeksiyon istemeyen hastaların tedavi edilmesinde üstün bir özellik olabilir. Çalışmamızda da benzatin penisilin ile azitromisin tedavisi arasında etkinlik açısından istatistiksel bir farklılık belirlenmemekle birlikte, uzun dönem komplikasyonlar açısından hasta gruplarının takip edilmesi ve daha geniş olgu serilerinde etkinliğin araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- Donma MM: Çocuklardaki A grubu beta-hemolitik streptokoklara bağlı akut üst solunum yolu infeksiyonlarında azitromisin ve penisilin V tedavisine alınan yanıtların değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 9: 183 (1995).
- 2- Hamill J: Multicentre evaluation of azithromycin and penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis and tonsillitis in children, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 89 (1993).
- 3- Holm SE: Reasons for failures in penicillin treatment of streptococcal tonsillitis and possible alternatives, *Pediatr Infect Dis J*: S66 (1994).
- 4- Hooton TM: A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis, *Am J Med* 91: 23S (1991).
- 5- Koç A, Batman Ç, Özagar A, Tutkun A, Üneri C, Şehitoğlu MA: Tonsillofarenjitlerin tedavisinde azitromisin, *ANKEM Derg* 9: 163 (1995).
- 6- Lode H: The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 807 (1991).

- 7- Özen M, Onat N, Koç S, Ak Ç, Duman A: A grubu beta-hemolitik streptokoksik anjinlerde penisilin ve azitromisin tedavisine olan yanıtın karşılaştırılması, *ANKEM Derg* 9: 181 (1995).
- 8- Pichicheno ME: Group A streptococcal tonsillopharyngitis: Cost effective diagnosis and treatment, *Am Emerg Med* 25: 390 (1995).
- 9- Seçmeer G: Agrubu beta-hemolitik streptokok tonsillit ve farenjit, *Çocuk Sağ Hast Derg* 37: 305 (1994).
- 0- Shulman ST: Complications of streptococcal pharyngitis, *Pediatr Infect Dis J* 13: S70 (1994).
- 1- Weippl G: Multicentre comparison of azithromycin versus erythromycin in the treatment of paediatric pharyngitis or tonsillitis caused by group A streptococci, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 95 (1993).