

## ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT MAKSİLLER SINÜZİTLERİNDE ÜÇ GÜNLÜK AZİTROMİSİN TEDAVİSİ

Hilal MOCAN, Hanifi SOYLU, Ziya MOCAN, Hasan DİNÇ

### ÖZET

Bu prospektif çalışmada, kısa süreli oral azitromisin tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği, akut maksiller sinüzit tanısı almış 50 çocuk hastada araştırılmıştır. Çocuklardan otuzikisi erkek, onsekizi kız olup yaşları 3-16 arasında (median yaş 7) değişmiştir. Hastaların hepsine günlük tek doz, 10 mg/kg (maksimum 500 mg), üç gün süreyle azitromisin verilmiştir. Onuncu günde hastaların tamamında klinik kür, %74'ünde radyolojik kür sağlanmıştır. Otuzuncu günde hastaların %94'ünde tam iyileşme elde edilmiştir. Azitromisin, tedavi süresince iyi tolere edilmiş, herhangi bir laboratuvar anormalliğe rastlanmamış, yalnız iki hastada (%4) hafif yan etki (ishal) gözlenmiştir. Çalışmanın sonuçları, çocuklarda akut maksiller sinüzitin tedavisinde üç günlük, günde tek doz azitromisin tedavisinin etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir.

### SUMMARY

*Three days' azithromycin treatment in acute maxillary sinusitis of childhood.*

In this prospective study, the safety and efficacy of short-course azithromycin was evaluated in the treatment of acute maxillary sinusitis in 50 children. Of these children 32 were males and 18 were females, aged between 3-16 years (median 7 years). All children received a single daily dose of azithromycin, 10 mg/kg (maximum 500 mg) for three days. The overall clinical and radiological cure rates were 100 percent and 74 percent, respectively, on day 10. On day 30, 94% of patients showed complete recovery. Azithromycin was well-tolerated and no laboratory abnormalities were observed. Only two patients complained of mild side-effects. The results of this study indicate that a three-day regimen of azithromycin is safe and effective in children with acute maxillary sinusitis.

### GİRİŞ

Çocukluk çağında en sık sinüzit etkenleri *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'tir. Grup A ve C streptokoklar ve diğer *Moraxella* türleri daha az sıklıkla etken olabilmektedir (22). Çocukluk çağındaki sinüzitlerin gerçek mikrobiyolojik değerlendirilmesi zor ve invaziv teknikler gerektirdiği için hastalar genellikle ampirik olarak tedavi edilmektedir. Son yıllarda sinüzit tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerde gözlenen artmış beta-laktamaz direnci de sinüzit tedavisinde yeni antibakteriyel ajanların kullanılmasını zorunlu hale getirmiştir (10,11,13).

Azitromisin 15 üyeli bir halkaya sahip azalid grubu antibiyotiktir. Azitromisin molekülü makrolidlerin aglikon halkasına bir azot atomu ilavesi ile oluşur. Bu değişiklik ilacın antibakteriyel aktivitesi ve farmakokinetik parametrelerini olumlu yönde etkileyerek, daha geniş alana dağılabilmesine, yarı ömrünün uzun olmasına ve yüksek hücrel penetrasyonuna neden olur. Serum yarılanma süresi 68 saate ulaşan azitromisinin doku konsantrasyonu, serum konsantrasyonunun 10 ile 100 katına ulaşabilmekte, tedavi sırasında ve tedaviyi takiben beş ile on gün boyunca etkin doku konsantrasyonları sağlanmaktadır (5). Çok sayıda Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmaya etkili olan azitromisin, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ve viridans streptokoklara oldukça etkilidir (14,24). Oral yolla, 500 mg tek doz verilmesini takiben yüksek doku konsantrasyonlarına ulaşması, solunum yolu patojenleri için minimum inhibitör konsantrasyonların (MIC) üzerinde kalması, azitromisinin kısa süreli (3-5 gün) ve günde tek doz şeklinde kullanımına olanak sağlamaktadır (5).

Çalışmamızın amacı, çocukluk çağında akut sinüzit tedavisinde azitromisinin klinik etkinliğinin araştırılmasıdır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Araştırmaya, polikliniğe başvuran, klinik ve radyolojik olarak akut maksiller sinüzit tanısı alan 50 çocuk hasta alınmıştır. Tedavi protokolüne alınmadan önce hastalardan ve/veya ailelerinden sözlü veya yazılı izin alınmıştır. İlaç emilimini etkileyebilecek herhangi bir gastrointestinal şikayeti olan hastalar (ishal, ülser, barsak operasyonu gibi), makrolid antibiyotiklere karşı hassasiyet tanımlayanlar ve son iki hafta içinde başka antibiyotiklerle tedavi edilen hastalar ve semptomlarının süresi 30 günü geçen hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Tedaviye başlamadan önce hastaların fizik muayeneleri, 10 gün, 20 gün ve 30 gün sonra kontrol muayeneleri yapılmıştır. Başlangıç ve takiplerde rutin kan tetkiki ve periferik lökosit sayımı, transaminazlara bakılmış, boğaz kültürleri alınmış ve sinüs grafileri çekilmiştir.

Tedaviye cevap, başlangıç ve kontrollerde klinik semptomların (ateş, öksürük, burun akıntısı veya tıkanıklığı gibi) ve radyolojik bulguların durumuna göre değerlendirilmiştir. Takiplerde klinik semptomların ve radyolojik bulguların kaybolması "tam iyileşme", semptomlar kaybolurken radyolojik bulguların azalarak devam etmesi "iyileşme", semptom ve radyolojik bulguların düzelmemesi ise "iyileşme olmaması" olarak değerlendirilmiştir. Hastalara azitromisin (Zitromax, Pfizer) 10 mg/kg/gün dozunda, yemekten bir saat önce veya iki saat sonra olmak üzere günde tek doz olarak 3 gün süreyle verilmiştir.

## BULGULAR

Araştırmaya yaşları 3 yaş ile 16 yaş arasında değişen (ortalama  $7.1 \pm 3.0$ ) otuzikisi erkek, onsekizi kız toplam 50 hasta alınmıştır (Tablo 1). Bu hastalarda sinüzite ilaveten tonsillit (7 hasta), bronşit (4 hasta), astma bronşiale (3 hasta), immün yetmezlik ve atipik pnömoni (bire hasta) gibi hastalıklar da saptanmıştır. Hastaların başlangıç semptomları ile fizik muayene bulguları tablo 2 ve tablo 3'de sunulmuştur. Hastalarda semptomların süresi median 8 gün (2-13 gün) olmuştur. Öksürük, baş ağrısı burun akıntısı ve ateş en sık semptomlar, postnazal akıntı, tonsil hipertrofisi, farinks hiperemisi en sık rastlanan fizik muayene bulguları olarak saptanmıştır. Hastaların

birinde ateşle birlikte febril konvülziyon gözlenmiş, bu hasta yatırılarak takip ve tedavi edilmiştir. Hastaların tedavi öncesi spesifik kan lökosit sayısı  $7600 \pm 3700/\text{mm}^3$  olarak bulunmuştur. Onüç hastada lökosit sayısı  $\geq 10,000$  olarak saptanmıştır. Boğaz kültürü 43 hastadan yapılmış, 36 hastada normal boğaz florası (%83), 5 hastada beta-hemolitik streptokok (%11), 2 hastada pnömokok (%4) üremiştir. Bu hastaların tedavi sonrası kontrollerinde normal flora bakterileri üremiştir.

Çekilen sinüs grafilerinde 27 hastada iki taraflı, 23 hastada tek taraflı maksiller sinüzit saptanmıştır. Üç hastada sinüslerde hava-sıvı seviyesi görülmüştür. Opasifikasyon 45 hastada (%90), mukozal kalınlaşma 5 hastada (%10) saptanmıştır.

Tablo 1. Azitromisinle tedavi edilen 50 çocuk hastanın klinik ve mikrobiyolojik özellikleri.

Özellik	
Cins, kız/erkek	18/32
Yaş (median), sınır	7 (3-16)
Semptomların süresi (median gün)	8 (2-13)
Birlikte olan hastalıklar	
Tonsillit	7
Farenjit	7
Otit	2
Bronşit	4
Astım bronşiale	3
Tekrarlayan krup	2
İmmün yetmezlik	1
Atipik pnömoni	1
Kültür sonuçları	
Normal boğaz florası	36
Beta-hemolitik streptokok	5
Pnömokok	2
Kültür alınmayan	7

Tablo 2. Başlangıç semptomları ve görülme oranları.

Semptom	n	%
Öksürük	25	50
Baş ağrısı	16	32
Burun akıntısı	16	32
Ateş	10	20
Burun tıkanıklığı	12	24
Kusma	6	12
Burun kanaması	3	6
Ağızda kötü koku	2	4

Tablo 3. Başlangıç fizik muayene bulguları.

Bulgular	n	%
Postnazal akıntı	26	52
Tonsil hipertrofisi	11	22
Farinks hiperemisi	9	18
Adenoid hipertrofisi	4	8
Akciğerde raller	3	6
Perküyonda hassasiyet	2	4
Septum deviasyonu	2	4

Onuncu günde çekilen sinüs grafilerinde 37 hastada radyografik düzelme tesbit edilmiştir (%74). Beş hastada sinüzit bulgularında iyiye gidiş saptanmıştır (%10). Radyolojik olarak düzelmeyen veya kısmi düzelme gösteren hastalara yirminci gün tekrar sinüs grafisi çekilmiş, sekiz hastada daha normal radyolojik bulgular saptanmıştır. Otuzuncu gün sinüs grafisi çekildiğinde 3 hastada radyolojik bulguların, ilk grafiye göre daha iyi olmakla birlikte devam ettiği görülmüştür. Bu hastaların birinde konjenital asiyanotik kalp hastalığı (VSD), diğerinde hiperimmunglobulin M sendromu mevcuttu. Diğer hastanın serum immunglobulin G düzeyi düşük bulunmuştur ve halen immunolojik tetkikleri devam etmektedir. Hastaların tamamında ilk on günde klinik bulgular düzelmiştir (%100). Klinik ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde 47 hastada tam iyileşme (%94), 3 hastada iyileşme sağlanmıştır (%6) (Tablo 4).

Azitromisin tedavisi sırasında 2.hastada hafif ishal (%4) görülmesine rağmen bu yan etki ilacın kesilmesini gerektirecek düzeyde olmamıştır.

Tablo 4. Tedavi özellikleri.

Klinik düzelme (median, gün)	3	
Radyolojik düzelme		
10. gün	37	(%74)
20. gün	8	(%16)
30. gün	3	(% 6)
İyileşme durumu		
Tam iyileşme	47	(%94)
İyileşme	3	(% 6)
Yan etkiler		
İshal	2	(% 4)

## TARTIŞMA

Gerçek insidansı tam olarak bilinmemesine rağmen paranazal sinüzitler çocuklarda oldukça sık rastlanan bir problem olup tanısı sıklıkla gözden kaçabilir. Erken çocukluk döneminde üst solunum yolu infeksiyonlarının % 0.5-5 kadarı sinüzitle birlikte (6,21). Çocukluk dönemi sinüzitlerinde öksürük (özellikle geceleri), burun akıntısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, burun kanaması, nefesin kötü kokması gibi semptomlar görülebilir. Ateş çoğunlukla subfebril seyrederek (15,23). Hastalarımızın semptom ve

bulguları literatürle uygunluk göstermesine rağmen  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ateşi olan olgular %20 oranında saptanmıştır. Bu durum sinüzitli olgularda iştirake olan akut tonsillit, faranjit ve otitin varlığı ile izah edilebilir. Yüksek ateşli olguların beşinde beta-hemolitik streptokok üretilmesi bu düşüncüyü destekler mahiyettedir.

Sinüzit gelişimi için hazırlayıcı faktörler arasında viral üst solunum yolu hastalıkları, adenoid hipertrofisi, nazal polip, allerjik rinit ve astma, immün yetmezlikler, immotil silia sendromu gibi hastalıklar yer almaktadır (17,19). Hastalarımızda da benzer durumlar söz konusudur.

Sinüzite neden olan ajan patojen sinüs kavitesinden alınan örneklerden üretilbilse de bu oldukça zor ve invaziv bir yöntemdir. Boğaz kültürlerinin sinüzit etkeninin saptanmasında fazla yararlı olmadığı düşünülmeye rağmen, en azından eşlik eden beta-hemolitik streptokok infeksiyonlarını saptamak için hastalarımızdan boğaz kültürü yapılmıştır. Daha önceki çalışmalarda A grubu beta-hemolitik streptokok infeksiyonlarının azitromisin ile tedavisiyle %100 bakteriyel eradikasyon, %97'sinde klinik kür saptanmıştır (3). Benzer şekilde azitromisin tedavisi hastalarımızda da bakteriyel eradikasyon için yeterli olmuştur.

Azitromisinin kısa süreli oral kullanımını takiben hızla dokulara dağılarak uzun süre yüksek doku konsantrasyonları sağladığı ve özellikle spesifik infeksiyon bölgesinde daha yüksek düzeylere eriştiği bildirilmiştir (7). Azitromisin, alveolar makrofajlarda, monositlerde, polimorfonükleer lökositlerde ve fibroblastlarda hızla konsantre olur (18). Azitromisinin fagositlerden spontan olarak yavaşça salınımı, etki süresini uzatan diğer bir faktördür (7). Yapılan farmakokinetik çalışmalarda, azitromisin verilen akut ve kronik sinüzitli hastaların sinüs sıvılarında ve mukoza dokusunda yüksek konsantrasyonda etkili düzeyler tespit edilmiştir. Bu düzeyin akut sinüzitlerde, kronik sinüzitlerden daha yüksek olduğu ve son dozdan dört gün sonraya kadar anlamlı düzeylerde kaldığı gösterilmiştir (16).

Literatürde akut sinüzit tedavisinde amoksisilin, sefuroksim aksetil ve amoksisilin klavulanat ile yapılan çalışmalarda %71-95 arasında iyileşme oranları saptanmıştır (1,12,20). Felstead ve Daniel (4), akut sinüzitlerde 5 gün süreyle verilen azitromisin tedavisinin sonuçlarının 10 gün süreyle verilen eritromisin ve amoksisilin tedavisi kadar etkili olduğunu göstermişse de hastaların yaşları 17 yaş ve üzerindedir. Casiano (2), yürüttüğü çok merkezli bir çalışmada 5 gün süreyle kullanılan azitromisin tedavisinin % 100 oranında klinik kür sağladığını bildirmiştir. Gürses ve ark. (8), çocukluk çağı akut sinüzitlerinde 5 gün süreyle azitromisin kullanmışlar ve hastaların % 92.5'inde klinik ve radyolojik düzelleme olduğunu, üç hastada (%7.5) ise iyileşme olmadığını görmüşlerdir. Bu çalışmamızda, sadece 3 gün süreyle günde tek dozda oral azitromisin tedavisi ile %94 tam iyileşme, %6 iyileşme saptanmıştır. Tedaviye cevap oranı diğer çalışmalarla uygunluk göstermektedir.

Çocukluk yaş grubunda azitromisin tedavisiyle ilişkili yan etkiler %5.4 oranında olup bunların %80'inden fazlasının ishal ve kusma gibi gastrointestinal sisteme ait bulgular olduğu ve nadiren ilacın kesilmesini gerektirdiği bildirilmiştir (9). Hastalarımızın da sadece ikisinde hafif ishal gözlenmiştir.

Sonuç olarak, günde tek doz şeklinde pratik uygulanım özelliği olması, kullanım süresinin kısa ve yan etkilerinin az olması nedeniyle azitromisinin çocukluk çağı akut sinüzit tedavisinde güvenilir ve etkili bir ilaç olduğu düşünülmüştür. Üç günlük tedavi sonuçlarımızın, beş günlük tedavi sonuçlarına çok benzer olması, tedavinin üç günde sonlandırılabilirliğini düşündürmektedir. Bilebildiğimiz kadarıyla bu çalışma, çocukluk yaş grubunda akut sinüzit tedavisinde üç günlük oral azitromisinin kullanıldığı ilk ve tek çalışmadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Camacho AE, Cobo R, Otte J, SpectoSL, Lerner CJ, Garrison NA, Miniti A, Mydlow PK, Gigoere GC, Collins JJ: Clinical comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin-clavulanate in the treatment of patients with acute bacterial maxillary sinusitis, *Am J Med* 93: 271 (1992).
- 2- Casiano RR: Azithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis, *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 278 (1994).
- 3- Ecevit Z, Kanra G, Ceyhan M: Çocuklukçağında streptokoksik tonsillit ve farenjit tedavisinde azitromisin ile penisilin V etkinliğinin karşılaştırılması, *Çocuk Sağ Hast Derg* 37: 237 (1994).
- 4- Felstead SJ, Daniel R: Short-course treatment of sinusitis and other upper respiratory tract infections with azithromycin, *J Int Med Res* 19: 363 (1991).
- 5- Foulds G, Shepard RM, Johnson RB: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 73 (1990).
- 6- Giebink GS: Childhood sinusitis: pathophysiology, diagnosis and treatment, *Pediatr Infect Dis* 13: 558 (1994).
- 7- Gladue RP, Bright GM, Isaacson RI, Newborg MF: In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277 (1989).
- 8- Gürses N, Kalaycı AG, İşlek İ, Totan M, Mısırlı N: Çocukluk çağı akut sinüzitlerinde azitromisin tedavisi, *İlaç Tedavi Derg* 8: 611 (1995).
- 9- Hopkins S: Clinic toleration and safety of azithromycin, *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 405 (1991).
- 10- Jackson MA, Shelton S, Nelson JD, McCracken GH: Relatively penicillin resistant pneumococcal infections in pediatric patients *Pediatr Infect Dis* 3: 129 (1984).
- 11- Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, Howell AW, Redding JS: Antimicrobial resistance among respiratory isolates of Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pneumoniae in the United States *Antimicrob Agents Chemother* 34: 2075 (1990).
- 12- Kalaycı AG, Gürses N, İşlek İ: Çocukluk çağı sinüzitlerinde sefuroksim aksetil tedavisi, *KBB Bül* 1: 18 (1994).
- 13- Marton A, Gulyas M, Munoz R, Tomasz A: Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Hungary *J Infect Dis* 163: 542 (1991).
- 14- Neu HC, Chin NX, Saha G, Labthavikul P: Comparative in vitro activity of the new oral macrolide azithromycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 541 (1988).
- 15- Ökten A, Mocan H, Erduran E, Gedik Y, Şahin Ü: Çocukluk çağı maksiller sinüzitin tanı ve tedavisi, *ANKEM Derg* 7: 46 (1993).
- 16- Pukander J, Karma P, Penitilla M: Azithromycin concentrations in sinus fluid and mucosa after oral azithromycin, *7th Mediterranean Congress of Chemotherapy* (Abstract), Barcelona (1990).
- 17- Riding KH, Irvine R: Sinusitis in children, *J Otolaryngol* 16: 239 (1987).
- 18- Schentag JJ, Ballow CH: Tissue-directed pharmacokinetics, *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 5S (1991).
- 19- Shapiro GG, Virant FS, Furrukava CT, Pierson, WE, Bierman CW: Immunologic defects in patients with refractory sinusitis, *Pediatrics* 87: 311 (1991).

- 20- Synder A Jr, Gwaltney JM Jr, Cocchetto UM, Scheid WM: Comparative evaluation of cefuroxime axetil and cefaclor for treatment of acute bacterial maxillary sinusitis, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115: 1430 (1989).
- 21- Wald ER, Guerra N, Byers C: Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications, *Pediatrics* 87: 129 (1991).
- 22- Wald ER, Milmoie GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salomon N, Bluestone CD: Acute maxillary sinusitis in children, *N Engl J Med* 304: 749 (1981).
- 23- Wald ER Reilly JS, Casselbrant M, Ledesma-Medina J, Milmoie GJ, Bluestone CD, Chiponis D: Treatment of acute maxillary sinusitis in childhood: a comparative study of amoxicillin and cefaclor, *J Pediatr* 104: 297 (1984).
- 24- Williams JD: Spectrum of activity of azithromycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 813 (1991).