

ÇOCUKLUK YAŞ GRUBUNDA AKUT OTİTİS MEDİA TEDAVİSİNDE AZİTROMİSİN ETKİNLİĞİ*

A.Denizmen AYGÜN, Suat KARAASLAN, Saadet AKARSU,
Nimet KABAKUŞ, A.Hakan AYDINOĞLU

ÖZET

Polikliniğimize gelen yaşları 6 ay ile 4 yıl arasında değişen 39 hastaya öykü, klinik ve otoskopik muayene bulgularına dayanılarak akut otitis media tanısı konmuştur. Bütün hastalara 10 mg/kg/gün dozunda azitromisin üç gün süre ile günde tek doz olarak uygulanmıştır. Hastalardaki klinik yanıt beşinci ve onuncu gün yapılan kontrollerle değerlendirilmiştir. Klinik olarak 33 (%85) olguda tam iyileşme, 2 (%5) olguda iyileşme ve 4 (%10) olguda başarısızlık elde edilmiş, hiçbir olguda ilacın kesilmesini gerektirecek yan etki gözlenmemiştir.

SUMMARY

The efficacy of azithromycin in the treatment of acute otitis media in childhood.

In this prospective study, the safety and efficacy of azithromycin in the treatment of acute otitis media was evaluated in 39 children aged between 6 months-4 years. All children received a single daily dose of 10 mg/kg azithromycin for three days. Clinical efficacy and safety was evaluated on days 5 and 10. Satisfactory response was obtained in 33 (85%) and acceptable response in two (5%) patients. In four (10%) patients, therapy was unsuccessful. No side effect to quit the therapy was observed.

GİRİŞ

Azitromisin aside dayanıklı, semisentetik azalid grubu yeni bir antibakteriyeldir. Mikrobiyolojik etki spektrumu eritromisine benzer ancak *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis* ve *Citrobacter diversus*'a karşı daha etkindir. İlaç vücuda yaygın olarak dağılarak, çok çeşitli dokulara penetre olur ve bu dokularda uzun süre kalır. Burada fagositer hücreler azitromisini alır ve infeksiyon bölgesine götürür. Bu sayede infeksiyon bölgesinde ilaç yoğunluğu giderek artar. Doku yoğunlukları eş zamanlı serum yoğunluklarının üzerinde bulunur. Dokulardan salınımın az olması, atılımının uzun sürmesine neden olur (11). Yüksek doku ve hücre içi düzeyleri nedeni ile üç günlük tedavide 7-10 günlük tedavi ile elde edilebilecek sonuçlar alınmaktadır. Bu kısa süreli tedavi azitromisinin diğer makrolidlere ve beta-laktam antibiyotiklere en önemli üstünlüğüdür (5).

Akut otitis media'da etkenler ilk sırada *Streptococcus pneumoniae*, *H.influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'tir. Azitromisinin Gram negatif bakterilere olan etkinliği, akut otitis media etkenleri arasında yer alan *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* üzerine olan olumlu etkisi ile dikkat çekmektedir (1). Ayrıca bu etkenler dışında kalan

*12. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1997, Antalya).
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ.

A grubu β -hemolitik streptokok ve *S.pneumoniae* üzerine de etkilidir. Çocuklarda ve erişkinlerde yapılan değişik çalışmalarda akut otitis media tedavisinde üç gün süre ile kullanılan azitromisin en az 7-10 gün süre ile kullanılan diğer ajanlar kadar etkili olmuştur (17).

Diğer yandan akut otitis media'da rastlanan en sık etken olan *S.pneumoniae*'nin bazı suşları penisiline dirençlidir ve bu direnç aynı zamanda diğer beta-laktam antibiyotikler olan amoksisilin, sefaklor ve sefiksim için de geçerlidir (13). Ayrıca ikinci ve üçüncü sırada yer alan etkenlerden *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'in beta-laktamaz enzimi üreten suşlarında giderek artış olmuştur (2).

Bu çalışmanın amacı akut otitis media tedavisinde azitromisin kullanımının etkinliğinin ortaya konulmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya polikliniğimize başvuran, yaşları 6 ay-4 yıl arasında değişen, klinik ve otoskopik muayene bulguları ile akut otitis media tanısı alan 15'i erkek, 24'ü kız 39 hasta ailelerinden izin alınarak katılmıştır. İlaç emilimini etkileyecek gastrointestinal yakınması olan hastalar, makrolid antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar ve son iki hafta içerisinde başka antibiyotiklerle tedavi edilen hastalar kapsam dışı bırakılmıştır.

Klinik olarak kulak ağrısı, ateş, letarji, irritabilite olan çocuklarda tanı, otoskopik muayene ile kulak zarında eritem, timpanik membranın hareketsizliğinin varlığı ile konmuştur. Beşinci ve onuncu günlerde fizik muayene tekrarlanmış, başlangıç ve izlemlerde tam kan sayımı, periferik yayma değerlendirilmesi, akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi yapılmış ve transaminaz düzeyleri araştırılmıştır.

Hastalara üç gün arka arkaya, her gün aynı saatte olmak üzere yemeklerden iki saat sonra 10 mg/kg/gün dozunda azitromisin (Zitromax) verilmiştir. İzlemlerde klinik ve otoskopik bulguların kaybolması "tam iyileşme", semptomların ve otoskopik bulguların azalarak devam etmesi "iyileşme" klinik ve otoskopik bulguların düzelmemesi ise "başarısızlık" olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza katılan 15 (%38.5)'i erkek, 24 (%61.5)'ü kız olmak üzere toplam 39 hastada yaş ortalaması 1.5 ± 0.7 yıl idi. Hastaların başlangıç semptomları ve fizik muayene bulguları ve tedavi sonuçları tabloda gösterilmiştir. En sık rastlanan semptomlar ateş ve kulak ağrısı, en sık rastlanan fizik muayene bulguları ise zarda hiperemi ve postnazal akıntı olmuştur.

Hastalarda tedavi öncesi kan lökosit sayısı $8300 \pm 3200/\text{mm}^3$, akut faz reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı 28 ± 11 mm/saat olarak saptanmıştır.

Onuncu gün yapılan kontrollarda 33 (%85) olguda tam iyileşme, 2 (%5) olguda iyileşme, 4 (%10) olguda ise başarısızlık elde edilmiş, hiçbir olguda yan etki gözlenmemiştir.

Tablo. Hastaların başlangıç dönemindeki semptom ve fizik muayene bulguları ve tedavi sonuçları.

	n	%
Semptomlar		
Ateş	21	54
Kulak ağrısı	15	38
Tonsil hiperemisi	6	15
Kulak akıntısı	9	23
Öksürük	8	21
Fizik muayene bulguları		
Zarda hiperemi	30	77
Zar bombeliği	12	31
Postnazal akıntı	22	56
Tedavi sonuçları		
Tam iyileşme	33	85
İyileşme	2	5
Başarısızlık	4	10

TARTIŞMA

S.pneumoniae, *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* akut otitis media'da sık rastlanan patojenlerdir. Bunlardan *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* beta-laktamaz üretebildikleri için, azitromisin ile tedavi amoksisiline üstünlük sağlar (12). Bazı *S.pneumoniae* suşlarının artık penisiline direnç gösterdiği bilinmektedir (13). Penisiline direnç gösteren suşların trimetoprim/sulfametoksazol, sefalosporin, kloramfenikol ve eritromisin tedavisine de yanıtız olduğu gösterilmiştir (4,10).

Azitromisinin kısa süreli oral kullanımı izleyerek hızla dokulara dağıldığı, uzun süre yüksek doku yoğunlukları sağladığı ve özellikle spesifik infeksiyon bölgesinde daha yüksek düzeylere eriştiği bilinmektedir (9). Azitromisin, alveolar makrofajlarda, monositlerde, polimorfonükleer lökositlerde ve fibroblastlarda hızla konsantre olur (19). Fagositlerden yavaşça salınımı, etki süresini uzatan diğer bir faktördür (9). Amoksisilin, eritromisin ve roksitromisinin orta kulaktaki yoğunlukları serum düzeylerinin azalmasına paralel olarak azalırken, azitromisinin plazma düzeyinin azalmaya başlamasına karşın artmaya devam eder. Bu farklılık azitromisinin fagositlerden salınmaya devam etmesine bağlanır (9). Orta kulak dokusundaki yüksek yoğunluğu pediatrik hastalarda da gösterilmiştir (13).

Akut otitis media tedavisinde azitromisin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda, Muller (15) 10 mg/kg/gün dozunda üç gün verilmesi ile tam iyileşme oranını %97, Mohs ve ark. (14) %79, Battaro ve ark. (3) %100, Principi (18) %92.6 olarak bildirmiştir. Daniel (7) %88 tam iyileşme, %11 iyileşme; Schaad (20) %93.2 oranında yeterli yanıt saptamışlardır. Türkiye'den çalışmalarda tam iyileşme oranlarını Öztürk ve ark. (16) %89, Çınar ve ark. (6) ise %85 olarak vermişlerdir. Bu açık çalışmada 39 çocuk akut otitis media tedavisi için üç gün süre ile günde tek doz olarak azitromisin kullanmış, onuncu günde 33 (%85) olguda tam iyileşme, 2 (%5) olguda ise iyileşme elde edilmiştir.

Çalışmamızda hiçbir hastada yan etkiye rastlanmaması azitromisinin olumlu yanlarından biri olmuştur. Literatürde de değişik çalışmalarda yan etki oranları %3-11.7 arasında verilmiştir. Rastlanan en sık yan etkiler ilacın kesilmesini gerektirmeyecek düzeyde gastrointestinal sistem irritasyonu ve döküntü şeklinde olmaktadır (7,14,15,18,20).

Hastalarda uygulanan oral tedavilerde günlük doz sayısının fazla olması ve beş günden daha uzun süre kullanılması hastaların tedaviye uyumunu giderek azaltmaktadır. Oysa azitromisinin günde tek doz ve sadece üç gün süre ile uygulanabilmesi hasta uyumu açısından büyük kolaylık getirmiştir. İlacın kesilmesine neden olabilecek kadar yan etkisinin bulunmaması önemli bir diğer üstünlüğüdür (8).

Sonuç olarak azitromisinin günde tek doz olarak üç gün süre ile uygulanmasının akut otitis media tedavisinde güvenilir, kolay uygulanabilir ve yan etkisi az olan bir uygulama olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın HE: Azitromisin: Antibiyotik tedavisinde farklıbir yaklaşım, *ANKEM Derg* 9: 225 (1995).
- 2- Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM: Ten year review of acute otitis media pathogens, *Pediatr Infect Dis J* 11: S7 (1992).
- 3- Bottaro G, Rotolo N, Bonforte S, Bucchieri R, De Luca P, Ficarra G: Evaluation of the clinical efficacy of azithromycin in acute respiratory infections in children, *Clin Ter* 145: 35 (1994).
- 4- Breiman RF, Butler JC, Tenover FC, Elliott JA, FacklamRR: Emergence of drug-resistant pneumococcal infections in the United States, *JAMA* 271: 1831 (1994).
- 5- Chan KH, Swarts JD, Doyle WJ, Tanpowpong K, Kardatzke DR: Efficacy of a new macrolide (azithromycin) for acute otitis media in the chinchilla model *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114: 1266 (1988).
- 6- Çınar MU, Özcelep R, Uzel T, Şenvar A: Akut otitis media tedavisinde azitromisinin etkinliği, *ANKEM Derg* 10: 132 (1996).
- 7- Daniel RR: Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of otitis media in children, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E):65 (1993).
- 8- Foulds G, Johnson RB: Selection of dose regimens of azithromycin, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 39 (1993).
- 9- Glaude RP, Bright GM, Isaacson RI, Newborg MF: In vitro and in vivo uptake of azithromycin by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277 (1989).
- 10- Hofmann J, Cetron MS, Farley MM: The prevalence of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Atlanta, *N Engl J Med* 333: 481 (1995).
- 11- Lode H: The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 807 (1991).
- 12- McCarthy J: A multicenter, open label trial of azithromycin forthe treatment of children with acute otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 15: S10 (1996).
- 13- McLinn S, Williams D: Incidence of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae and beta-lactamase-positive Haemophilus influenzae in clinical isolates from patients with otitis media, *Pediatr Infect Dis J* 15: S3 (1996).
- 14- Mohs E, Rodriguez Solares A, Rivas E, El Hoshy Z: A comparative study of azithromycin and amoxycilin in paediatric patients with acute otitis media, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 73 (1993).

- 15- Muller O: Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with upper respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E):137 (1993).
- 16- Öztürk F, Sarioğlu K, Gürses N: Çocuklarda akut otitis media tedavisinde azitromisin, *ANKEM Derg* 10: 132 (1996).
- 17- Price E: Azithromycin in the treatment of upper respiratory tract infections, *Rev Contemp Pharmacother* 5: 341 (1994).
- 18- Principi N: Multicentre comparative study of the efficacy and safety of azithromycin compared with amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of paediatric patients with otitis media, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14: 669 (1995).
- 19- Scentag JJ, Ballow CH: Tissue-directed pharmacokinetics, *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 5S (1991).
- 20- Schaad UB: Multicentre evaluation of azithromycin in comparison with coamoxiclav for the treatment of acute otitis media in children, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 81 (1993).