

TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİDE ÜÇ GÜNLÜK AZİTROMİSİN TEDAVİSİ*

M.Ziya MOCAN¹, Hilal MOCAN², Mehmet SÖNMEZ¹, Kübra ŞENEL¹

ÖZET

Bu prospektif çalışmada, üç günlük azitromisin tedavisinin klinik etkinliği ve toleransı, hafif veya orta derecede ciddi, toplum kökenli pnömoni hastalarda araştırılmıştır. Klinik ve radyolojik pnömoni bulguları olan 20 erişkin hasta oral olarak toplam 1.5 g azitromisin ile tedavi edilmiştir (500 mg/gün). Ateş ilk dozdan sonraki 24 saat içinde düşmüştür. Hastaların tümünde klinik ve radyolojik iyileşme sağlanmıştır. Azitromisin, bir hastada (%5) görülen gastrointestinal hafif yan etki dışında, iyi tolere edilmiştir. Sonuç olarak, toplam 1.5 g üç günlük azitromisin tedavisi, altta yatan akciğer hastalığı olmayan toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda etkili ve güvenli bulunmuştur.

SUMMARY

Three days' azithromycin therapy in community-acquired pneumonia.

In a prospective, open, noncomparative study, the clinical efficacy and tolerability of a 3 day course of azithromycin were evaluated in patients with mild or moderately severe community-acquired pneumonia. Twenty patients with clinical and radiological findings of pneumonia were treated orally with a total dose of 1.5 g azithromycin (500 mg, orally for three days). Defervescence occurred within 24 hours after the first dose. The overall clinical and radiological cure rates were 100%. Azithromycin was well tolerated, with a mild gastrointestinal side effect recorded in one patient (5%). In conclusion, three days' therapy with a total azithromycin dose of 1.5 g seems effective and safe in patients with community-acquired pneumonia with no underlying pulmonary condition.

GİRİŞ

Azitromisin azalid diye adlandırılan yeni bir grup antibiyotiğin ilk ve tek üyesidir. Kimyasal olarak bir makrolid olan eritromisinden lakton halkasının 9a pozisyonuna nitrojen ilavesiyle oluşturulur (7,13). Azalid yapısının dibazik karakteri, azitromisinin hücre içine alınımını arttırmaktadır (8,9,10). Bu sistemik olarak azitromisinin dokulara hızlı dağılımı ile yansımaktadır. Dokularda ve infeksiyon bölgesindeki azitromisin konsantrasyonunun fagosit tarafından taşınan azitromisin miktarı ile değişebileceği düşünülmektedir (9,19). Oral alımı takiben alveolar makrofajlarda da oldukça yüksek konsantrasyonda azitromisin bulunmuştur (1). İn-vitro kanıtlar yüksek makrofaj içi azitromisin konsantrasyonlarının hücre içi patojenlere karşı önemli bir konak savunması oluşturan makrofajların aktivitelerini artırdığını göstermiştir.

* 12. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1997, Antalya).
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1- İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2- Pediatri Anabilim Dalı, Trabzon.

Azitromisinin antibakteriyel spektrumu, Gram pozitif bakterilere karşı eritromisin ile benzer olmakla beraber, Gram negatif organizmalara karşı daha geniş bir etki spektrumu vardır. Azitromisin, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* gibi atipik respiratuar hastalıklara yol açan patojenlere karşı önemli in-vitro aktivite göstermiştir (3,18).

Azitromisinin farmakokinetik özellikleri, daha uzun yarılanma ömrü ve daha fazla hücrel penetrasyon göstermesidir. Bu özellikler günde tek doz verilen 3 veya 5 günlük azitromisin tedavisinin alt solunum yolu infeksiyonlarında on gün süreyle önerilen alternatif tedaviye göre daha etkin bir tedavi sağlamaktadır.

Bu çalışmada, toplum kökenli pnömonide kısa süreli azitromisin tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Araştırmaya klinik ve radyolojik olarak pnömoni tanısı alan 18 yaş ve üzerinde 20 hasta alınmıştır. Çalışmaya kronik bronşit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmeleri ile başvuran hastalar da dahil edilmiştir. Tüm hastalardan yazılı ya da sözlü izin alınmıştır. Makrolid antibiyotiklere aşırı duyarlılık ya da intolerans olması, aktif peptik ülser hastalığı varlığı ya da ilaç emilimini etkileyen herhangi bir durum (örneğin ishal, gastrektomi), 72 saat öncesine kadar başka bir antibiyotik kullanımı, bronşiektazi veya akut infeksiyonla birlikte olmayan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), hamile veya emziren kadınlar, infeksiyöz mononükleozular araştırmaya alınmamıştır.

Hastalar klinik, laboratuvar ve radyografik olarak ateş, öksürük, pürülan balgam, ral, ronküs, lökositoz, akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı yönünden değerlendirilmiştir.

Hastaların hiçbiri hastaneye yatırılmamıştır. Başlangıçta fizik muayene yapıp, tedavinin başlangıcından itibaren 7. (7 ± 2), 15. (15 ± 2), 28. (30 ± 2) günlerde kontroller yapılmıştır. Lökosit formülü ile birlikte tüm kan sayımı, idrar analizi, biokimyasal profil dahil olmak üzere laboratuvar testleri başlangıçta ve kontrollerde yapılmıştır. Akciğer grafisi infiltrasyon kaybolana değin haftada bir tekrarlanmıştır.

Akut bakteriyel alt solunum yolu infeksiyonunun tanı kriterleri a) Gram boyama karakteristiği ile birlikte pürülan balgam, b) En azından aşağıdakilerden birinin varlığı: ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), lökositoz ($\text{BK} \geq 12000$), c) Alt solunum yolu infeksiyonu düşündürecek lokal bulgular (ral, ronküs, konsolidasyon kanıtları, wheezing).

Yukarıdaki kriterler ve akciğer grafisinde başlangıçta veya tedavi seyrinde bir başka sebebe bağlanamayan belirgin akut pulmoner infiltrasyon olması durumunda pnömoni tanısı konmuştur. Tedaviye cevap, başlangıçta, takipte ve klinik olarak endike olduğu zamanlarda klinik belirti ve bulguların (ateş, dispne, balgam, öksürük ve solunum sesleri) değerlendirilmesiyle izlenmiştir. Klinik cevapta iyileşme (şifa) araştırma boyunca infeksiyonun belirti ve bulgularının kaybolup 15. günde infeksiyonun hiçbir kanıtı kalmayıp iyileşen hasta için kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Araştırmaya alınan 20 hastanın 14'ü erkek, 6'sı kadın, yaşları 18 ile 66 arasında idi (ortalama 26). Semptomların ortalama süresi 2 gündü (1-6 gün arası).

18 hastanın 38°C 'den fazla ateşi vardı. 17'sinde öksürük, 14'ünde pürülan balgam, 4'ünde dispne, 17'sinde yorgunluk, 2'sinde göğüs ağrısı vardı (Tablo 1).

Fizik muayenede 18'inde raller vardı. Akciğer grafisinde tüm hastalarda ya sağ ya da solda tipik pnömonik konsolidasyonlar vardı. Tedavi öncesi ortalama periferik beyaz küre sayısı 11800 / mm³ (8200-19100/mm³ arası) ve ESR 56 ± 21.6 mm/saat (35 - 95 mm/saat arası) idi. Balgam örnekleri 19 hastadan alınabilmiş ve hepsi balgam yaymasında Gram pozitif diplokokla birlikte aşık ar polimorfonükleer lökosit göstermiştir. Balgam veya kan kültürleri alınmamıştır.

Tablo 1. Azitromisin ile tedavi edilmiş 20 hastanın klinik karakteristiği.

Cins, K/E	6/14
Ortalama yaş, yıl	26 (18-66)
İnfeksiyonun ortalama süresi, gün	2 (1-6)
Altta yatan hastalık (KOAH)	1
Balgam yaymada belirgin Gram pozitif diplokok	19

Azitromisin 19 hastada toplam 3 gün (günde bir kez 500 mg) ve bir hastada beş gün (1. gün 500 mg, 2-5. günler 250 mg, günde 1 kez) uygulanmıştır. Ateş ilk azitromisin dozundan ortalama 16 saat sonra düşmüştür (6-24 saat arası, Tablo 2). Pnömoni bulgu ve semptomları ortalama 3 günde iyileşmiş, 4.günde kaybolmuştur. Klinik düzelme %100 olmuştur.

Pnömonik infiltrasyonlar 15 hastada 8 günde (%75), 4 hastada 14. günde kaybolmuştur (%20). Pnömoninin radyolojik iyileşmesi KOAH'lı hastada 26. günde olmuştur. Hiçbir hastada tedaviyi bıraktıracak ağır yan etki görülmemiştir. Bir hastanın orta derecede yumuşak dışkı şikayeti olmuştur.

Tablo 2. Azitromisin alan hastaların tedavi özellikleri.

Tedavi süresi (%)	
3 gün	19/20 (95)
5 gün	1/20 (5)
İlk dozdan sonra ateşin düşme saati (sınırlar)	16 (6-24)
Ortalama klinik iyileşme	3 (2-5)
Radyolojik iyileşme (%)	
İlk hafta	15/20 (75)
İkinci hafta	4/20 (20)
Daha sonra	1/20 (5)
İyileşme (%)	20/20 (100)
Yan etki (%) (yumuşak dışkılama)	1/20 (5)

TARTIŞMA

Solunum sistemi infeksiyonları en sık görülen ve hayatı tehdit edici olabilen hastalıklardandır. Pnömoni çoğunlukla ayaktan tedavi edilse de, erişkinlerde hastaneye yatışın yaygın bir sebebi olup, her yıl hastane yatışlarının %10'unu oluşturur (6).

Alt solunum yolu infeksiyonları, pek çok patojen tarafından oluşturulur. *S.pneumoniae* (14,15,23), *M.catarrhalis* (2), ve *H.influenzae* (11) gibi bakterilerde beta-laktam ajanlara direnç artan oranda bildirilmektedir. *M.pneumoniae*, *Legionella* türleri ve *C.pneumoniae* gibi intrasellüler patojenler önemli etken organizmalardır.

ORACEFTİN®

Sefuroksim aksetil

250 mg Film Tablet

500 mg Film Tablet

125 mg Oral Süspansiyon için Kuru Toz

■ Beta-laktamazlara dayamıklı

■ Geniş spektrumlu

■ 2. Kuşak

■ Oral Sefalosporin Antibiyotik

ENDİKASYONLARI: ORACEFTİN; üst solunum yolu ve alt solunum yolu enfeksiyonları, ürogenital sistem, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ve gonore'de endikedir. **KONTRENDİKASYONLARI:** Sefalosporin grubu antibiyotiklere allerjisi olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Sefalosporinler, penisilinler ve diğer antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olup olmadığı bir şekilde soruşturulmalıdır. Hamilelik sırasında ancak çok gerekli olduğunda kullanılmalıdır. Anne sütüne geçmektedir. **YAN ETKİLER/ADVERSE ETKİLER:** Bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal etkilerin yanısıra nadiren psödomembranöz kolit vakaları bildirilmiştir. **İLAÇ ETKİLEMLERİ - KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Genel olarak önerilen doz günde iki kez 250 mg olup, tedavi süresi 5-10 gündür. Daha ciddi enfeksiyonlarda günde iki kez 500 mg'a yükseltilbilir. Farenjit ve tonsilit'te 20 mg/kg/gün, orta kulak iltihabı ve impetigo'da 30 mg/kg/gün 10 gün süreyle ilave bölünmüş olarak uygulanır. 3 ayılıktan daha küçük çocuklarda kullanımı denenmemiştir. **DOZ AŞIMI:** Aşırı doz alındığında serum düzeyleri hemodiyaliz veya peritoneal diyalizle düşürülür. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ ve PERAKENDE SATIŞ FİYATI (KDV dahil Aralık 1997 itibariyle):** ORACEFTİN 125 mg/5 mL Süspansiyon, sulandırıldığında 50 mL süspansiyon verebilen kuru toz içeren şişelerde, ölçek ile birlikte (25.05.1992, 160/47-3.094.700 TL); 250 mg Film Tablet, (10 film tablet, 01.11.1990, 153/69-1.975.300 TL); 500 mg Film Tablet (10 film tablet, 08.07.1991, 155/96-3.648.600 TL)'tir. **YASAL KATEGORİ:** Reçete ile satılır. **AYRINTILI BİLGİ FİRMAMIZDAN TEMİN EDİLEBİLİR.**

**BIO
SEN**

BIO-SEN BİYOLOJİK VE SENTETİK İLAÇ
HAMMADDELERİ SAN. ve TİC. A.Ş.
Levent/İSTANBUL
Tel: (0212) 279 28 20 (10 hat)
Faks: (0212) 268 57 92
<http://www.fako.com>

Eritromisin *H.influenzae*'nin etken olduğu olgular dışında toplum kökenli pnömonilerde ampirik tedavide tercih edilen bir ilaçtır. Eritromisin tedavisi sırasında karşılaşılan bazı sorunlar zayıf biyoyararlanım, yüksek gastrointestinal yan etkiler, 6-8 saatlik doz uygulama ihtiyacı, suboptimal doku ve hücre penetrasyonudur (7,13). Bu nedenle azitromisin özellikle tercih nedeni olmaktadır. Azitromisinin uzun yarılanma ömrü ve göreceli olarak düşük yan etki yapması ilaç uyumunu artırabilir. *H.influenzae*'ye karşı bakterisidal olup eritromisinden 8-16 kat daha düşük MIC₉₀ değerleri göstermektedir (17). *H.influenzae* ve *S.pneumoniae*'ye ek olarak *M.catarhalis*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve *Legionella* türleri dahil olarak birçok solunum patojenlerine karşı aktiftir (16). Respiratuar patojenlere karşı aktivite spektrumu, toplum kökenli pnömoninin ampirik tedavisinde eritromisinin yerini azitromisinin alabileceğini düşündürmektedir.

Azitromisin, alveolar makrofajlarda, monositlerde, polimorfonükleer lökositlerde, fibroblastlarda yüksek oranda konsantre olur (9,19). Fagositlerden azitromisinin spontan salınımı yavaştır ve bu durum ilaç etkisinin uzamasına neden olmaktadır. Azitromisinin (500 mg'lık oral tek dozdan sonra) balgamdaki, bronş mukozasında alveol makrofajlarındaki konsantrasyonu, 4 gün boyunca pek çok respiratuar patojenin MIC değerlerinin üstünde kalır.

Akut alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde sefaklor ve azitromisini kıyaslayan çok merkezli bir çalışmada, klinik iyileşme ve düzelleme hızı azitromisin ile %96 olup, sefaklor ile %94 bulunmuştur (5). Bir başka çalışmada yeterli klinik cevap azitromisin için %97.3, sefaklor için %100 olarak saptanmıştır (12). Tüm yan etki oluşumu azitromisin için %18.9 ve sefaklor için %12.1 bulunmuştur (5). Bir başka kıyaslamalı çalışmada, pnömoninin klinik iyileşmesi azitromisin ile tedavi edilmiş hastalarda %86 olup, eritromisin ile tedavi edilenlerde %74'tür (4). Azitromisinin etkinliği *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae*'nin neden olduğu atipik pnömonilerin tedavisinde eritromisin ile benzerdir (20). Azitromisin alan hastalarda yan etkiler eritromisin ile tedavi edilen hastalardan oldukça düşük bulunmuştur (%1.8'e karşılık %13.6) (4). Bir başka çalışmada azitromisinin 3 günlük tedavi etkinliği toplum kökenli pnömokok pnömonisinde araştırılmış, klinik iyileşme ve bakteriyolojik eradikasyon sırası ile %96 ve %93 bulunmuştur (22).

Çalışmamızda araştırmaya alınan tüm hastalarda klinik, radyolojik ve balgam yayma sonuçlarına dayanılarak pnömokoksik pnömoni tanısına gidilmiştir. Hastaların hepsinde klinik iyileşme sağlanmıştır.

Literatürde atipik pnömonili hastalarda (21) ve toplum kökenli pnömonili hastalarda (22), 3 günlük doz programı uygulanmıştır. Atipik pnömonili 84 hastaya 3 gün (günde 1 kez 500 mg) ya da 5 gün (1.gün günde 2 kez 250 mg ve 2.-5. günler günde 1 kez 250 mg) toplam 1.5 g azitromisin verildiğinde, her iki gruptaki tüm hastalar 5 günde klinik olarak iyileşmişler ve tedaviye başlandıktan sonra 48 saat içinde afebril olmuşlardır (21). Bir başka klinik çalışmada azitromisin toplum kökenli pnömokoksik pnömonili 25 hastaya 1. günde 1 g, sonraki günlerde 500 mg olarak verilmiştir. Klinik düzelleme hızı %96 ve bakteriyolojik eradike etme hızı %93 bulunmuştur (22).

Çalışmamızda azitromisin toplam 1.5 g, 19 hastada günde bir kez 500 mg olarak verilmiştir. Sadece kronik obstrüktif akciğer hastalıklı bir hasta 5 günlük tedavi almıştır. Tüm hastalarda 3 gün kadar kısa sürede klinik iyileşme ve çoğu hastada 10.günde radyolojik iyileşme gözlenmiştir. Olgularımızda azitromisin tedavisinden kaynaklanan ciddi yan etki görülmemiştir.

Sonuç olarak, 3 günlük azitromisin tedavisi toplum kökenli pnömonili ve altta yatan pulmoner hastalığı olmayan hastalarda güvenilir ve etkin gözükmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Baldwin DR, Wise R, Andrews JM, Honeybourne D: Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection, *Eur Respir J* 3: 886 (1990).
- 2- Calder MA, Croughan MJ, McLeod DT, Ahmad F: The incidence and antibiotic susceptibility of *Branhamella catarrhalis* in respiratory infections, *Drugs* 31: 11 (1986).
- 3- Chirgwin K, Roblin PM, Hammerschlag MR: In vitro susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia* sp.strain TWAR), *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1634 (1989).
- 4- Daniel R: Simplified treatment of acute lower respiratory tract infection with azithromycin: a comparison with erythromycin and amoxycillin, *J Intern Med Res* 19: 373 (1991).
- 5- Dark D: Multicenter evaluation of azithromycin and cefaclor in acute lower respiratory tract infections, *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 31S (1991).
- 6- Ellner JJ: Management of acute and chronic respiratory tract infections, *Am J Med* 85 (Suppl 3A): 2 (1988).
- 7- Fiese EF, Steffen SH: Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A):39 (1990).
- 8- Foulds G, Shephard RM, Johnson RB: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A):73 (1990).
- 9- Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF: In-vitro and in-vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at site of infection, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277 (1989).
- 10- Gladue RP, Snider ME: Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1056 (1990).
- 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- Kinasewitz G, Wood RG: Azithromycin versus cefaclor in the treatment of acute bacterial pneumonia, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 872 (1991).
- 13- Kirst HA, Sides GD: New directions for macrolide antibiotics: structural modifications and in vitro activity, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1413 (1989).
- 14- Klugman KP: Pneumococcal resistance to antibiotics, *Clin Microbiol Rev* 3: 171 (1990).
- 15- 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).
- 16- Morris DL, De Souza A, Jones JA, Morgan WE: High and prolonged pulmonary tissue concentrations of azithromycin following a single oral dose, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 859 (1991).
- 17- Neu HC: Clinical microbiology of azithromycin, *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 12S (1991).
- 18- Retsema J, Girard A, Schalkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R: Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-negative organisms), *Antimicrob Agents Chemother* 31:1939 (1987).
- 19- Schentag JJ, Ballow CH: Tissue-directed pharmacokinetics, *Am J Med* 85 (Suppl 3A): 2 (1991).

- 20- Schönwald S, Gunjaca M, Kolcny-Babic L, Car V, Gosev M: Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 123 (1990).
- 21- Schönwald S, Skerk V, Petricev I, Car V, Mađerus-Misic LJ, Gunjaca M: Comparison of three-day and five-day courses of azitromycin in the treatment of atypical pneumonia, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 877 (1991).
- 22- Uzun Ö, Hayran M, Akova M, Gür D, Akalm HE: Efficacy of a three-day course of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumococcal pneumonia. Preliminary report, *Chemother* 6: 53 (1994).
- 23- Ward J: Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: clinical and epidemiological aspects, *Rev Infect Dis* 3: 254 (1981).