

# ÜST SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARINDA ROKSİTROMİSİNİN KLİNİK ETKİNLİĞİ VE TEK DOZ SONRASI SERUM VE TONSİL DOKU KONSANTRASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Emre CİNGİ<sup>1</sup>, Cemal CİNGİ<sup>1</sup>, Nuri KİRAZ<sup>2</sup>, M. İpek CİNGİ<sup>3</sup>, Bülent DEMİRBAĞ<sup>1</sup>

## ÖZET

Üst solunum yolu infeksiyonu nedeniyle başvuran 40 hastaya roksitromisin verilmiştir. Tonsillit ve farenjit tanısıyla ilaç kullanan 24 hastanın 22'sinde iyileşme (% 92), sinüzit tanısıyla ilaç kullanan 16 hastanın 12'sinde iyileşme (% 75) saptanmıştır.

İlacın tek doz sonrası serum ve tonsil doku konsantrasyonlarını saptamak amacıyla ise tonsillektomi endikasyonu konulan 14 hastaya operasyondan önce 150 mg roksitromisin verilmiştir. Homojenize edilmiş 1 g tonsil dokusunun ve 1ml serumun içerdiği ilaç düzeyleri mikrobiyolojik agar diffüzyon yöntemi ile saptanmıştır. Roksitromisin verilen grupta serum konsantrasyonu  $6.35 \pm 1.033$  mcg/ml, tonsil doku konsantrasyonları ise  $1.47 \pm 0.325$  mcg/g olarak saptanmıştır. Tonsil doku konsantrasyonunun, serum konsantrasyonunun % 25.7'si olduğu gözlenmiştir.

## SUMMARY

*Clinical efficacy of roxithromycin in upper respiratory tract infections and determination of its serum and tonsil tissue concentrations after a single oral dose.*

In order to determine the efficacy in upper respiratory tract infections, 40 patients were treated with roxithromycin. Clinical cure was obtained in 22 of the 24 cases with acute tonsillitis and pharyngitis and in 12 of the 16 cases with acute sinusitis.

Serum and tonsil tissue levels of roxithromycin were investigated in 14 subjects undergoing tonsillectomy for chronic tonsillitis who received a single oral dose of 150 mg of roxithromycin 4 hrs prior to surgery. The concentrations were determined by the microbiological agar diffusion method. The mean serum and tonsillar level was  $6.35 \pm 1.033$  mcg/ml and  $1.47 \pm 0.325$  mcg/g giving a mean tissue/serum ratio of 25.7 %.

## GİRİŞ

Pratikte en sık karşılaşılan infeksiyon grubu üst solunum yolu infeksiyonlarıdır. Özellikle etkenin A grubu beta-hemolitik streptokok olduğu bakteriyel infeksiyonlarda antimikrobiyal tedavi gerekli olmaktadır. Penisilinler ve makrolidler günümüzde hala ilk sırada tercih edilen antibiyotiklerdir.

Roksitromisin, eritromisin ile aynı antimikrobiyal etki spektrumuna sahip (1), ancak farmakokinetik yapısı geliştirilmiş yeni bir makroliddir (7).

Bu çalışmada roksitromisinin üst solunum yolu infeksiyonlarındaki etkinliğini araştırmak, tonsil dokusuna penetrasyonunu, serum ve tonsil doku konsantrasyonlarını saptamak ve oranını belirlemek amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik çalışma grubumuzu 1 Aralık 1990-31 Aralık 1990 tarihleri arasında üst solunum

1 - Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Eskişehir.

2 - Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

3 - Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

yolu infeksiyonu nedeniyle başvuran 40 hasta oluşturmaktadır. Hastalar KBB fizik muayenesi ve radyolojik muayene ile incelenmiştir. 32 hastadan boğaz kültürü yapılmıştır. Son bir hafta içinde antibiyotik kullanmış olan ve herhangi bir nedenle sürekli ilaç kullananlar çalışma grubuna alınmamıştır. Hastaların 20'si erkek, 20'si kadın olup; yaş dağılımı 19-44 arasındaydı (ortalama 26).

Hastalara 150 mg BID roksitromisin (Rulid-Hoechst) başlanmış, 7 gün aksatmadan kullanmaları ve 7.gün kontrole gelmeleri bildirilmiştir. Kontrol muayenesinde subjektif şikayetlerin ve tedavi öncesi tesbit edilen klinik semptomların ortadan kalkması, tonsillerdeki ve orofarenksteki hiperemi ve hipertrofinin gerilemesi, radyolojik düzelme ve etken mikroorganizmanın eradikasyonu şifa kriterleri olarak kabul edilmiştir.

İlacın tek doz sonrası serum ve doku konsantrasyonunu saptamak amacıyla yapılan araştırmada ise tonsillektomi endikasyonu konan 22 olgu çalışma grubumuzu oluşturmaktadır. Oniki erkek ve sekiz kızdan oluşan grubun yaş dağılımı 6-12 arasındaydı (ortalama 9.2).

Bu gruptan örnekleme yöntemiyle seçilen 14 olguya operasyondan 4 saat önce tek doz 150 mg roksitromisin verilmiştir. Diğer 8 olgunun tonsilleri ise kontrol materyali olarak kullanılmıştır. Operasyonda çıkarılan tonsiller steril bir tüp içine alınarak ezilmiştir. 0.05M-pH:8 fosfat tamponlu suda yıkanarak 1 ml solüsyon içinde Ultra-Turrax 25 homojenizatörü ile (Janke and Kunkel IKA-Labor Tecnic) 9500 devirde homojenize edilmiştir. Üzerine 2 ml % 96 etanol ilave edilerek 15 dakika buzlu suda dinlendirilmiştir. 5000 devirli santrifüj ile iki kez 5'er dakika santrifüje edilerek en üstteki kısım steril bir tüpe alınmıştır.

Kan örnekleri ilacın verilmesinden 1 saat sonra, kontrol grubunda ise operasyondan önce alınarak serumu ayrılmış ve dondurulmuştur.

İlaç düzeyleri agar diffüzyon yöntemiyle saptanmıştır. Test organizması olarak *Sarcina lutea* (Sal; Prof. Dr. L. Leistner - Institut für Mikrobiologie Toxikologie und Histologie); besiyeri olarak Bacto Antibiotic Assay Medium 2 kullanılmıştır (2,3).

## BULGULAR

Çalışma grubuna alınan olguların 24'ünde akut tonsillit ve farenjit, 16'sında ise sinüzit tesbit edilmiştir. Tedavi öncesi 16 olguda izole edilebilen etkenler tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Tedavi öncesi izole edilen etkenler.

Etken	Olgu Sayısı
S. aureus	6
S. pneumoniae	2
A grubu beta-hemolitik streptokok	6
E. coli	2

Roksitromisin tedavisi sonrası daha önce etken üretilebilen grupta tam eradikasyon sağlandığı saptanmıştır. Tedavi sonrası alınan klinik cevap tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tedavi sonucu alınan klinik cevap.

Tanı	Olgu	Şifa	Düzelme	Başarısız
Akut farenjit ve akut tonsillit	24	22 (% 92)		2 (% 8)
Akut sinüzit	16	8 (% 50)	4 (% 25)	4 (% 25)

Çalışma grubundaki olguların hiçbirinde belirgin bir yan etki tesbit edilmemiştir. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde klinik başarı % 85 olarak saptanmıştır. İlacın tek doz sonrası tonsil doku ve serum konsantrasyonları ise tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. İlacın tek doz sonrası tonsil doku ve serum konsantrasyonları ve oranları.

Olgu	Tonsil doku konsantrasyonu (mcg/g)	Serum konsantrasyonu (mcg/ml)	Tonsil/serum oranı (%)
1	0.2	4.0	5
2	0.2	4.4	4.55
3	1.8	12.6	14.28
4	zo.*	5.2	-
5	1.2	8.8	13.63
6	zo.	4.4	-
7	2.6	3.6	72.22
8	2.8	4.0	70.00
9	2.0	6.8	29.41
10	0.2	4.8	4.16
11	0.2	4.0	5.00
12	2.8	13.6	20.58
13	0.8	2.8	28.57
14	2.8	6.8	41.17
ortalama	1.47	6.35	25.71
±SD	±0.325	±1.033	

\* zo = zon oluşturmadı.

Kontrol grubunda test organizmasının inhibisyonu gözlenmemiştir.

## TARTIŞMA

KBB infeksiyonlarında roksitromisinin etkinliği bir çok yazar tarafından araştırılmıştır. Young ve ark (8) bu tür infeksiyonlarda başarı oranını % 87 olarak bildirmiştir. Grassi ve ark. (4) roksitromisin tedavisi sonucu şifa oranını farenjit ve tonsillit olgularında % 90, sinüzit olgularında % 85 olarak bildirmiştir. Çalışmamız sonucunda ise bu oranlar, % 92 ve % 75 olarak saptanmıştır.

İlacın tek doz sonrası serum konsantrasyonu değişik çalışmalarda araştırılmış ve 3.6-8 mcg/ml arasında bildirilmiştir (3,5,6).

Çalışmamızda ise ortalama serum konsantrasyonu 6.35 mcg/ml olarak saptanmıştır.

Tek doz sonrası tonsil doku konsantrasyonunu Galioto ve ark (3) uyguladığımız yöntemle 0.8 mcg/g, Begue ve ark (2) ise 1.50 mcg/g olarak saptamışlardır. Çalışmamızda saptanan tonsil doku konsantrasyonu ortalaması ise 1.47 mcg/g olmuştur.

Klinik çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz başarı oranı ve saptadığımız serum ve tonsil doku konsantrasyonları gözönünde bulundurularak roksitromisinin üst solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde etkin olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Barlam T, Neu H C: Invitro comparison of activity of RU 28965, a new macrolide, with that of erythromycin against aerobic and anaerobic bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 25: 529 (1984).
2. Begue P, Lacombe H, Cotin G, Chaviere F, Chretien P: Diffusion of roxithromycin into tonsillar tissue in children, *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 78 (1988).
3. Galioto G B, Ortisi G, Mevio E, Sassella D, Bartucci F, Privitera G: Roxithromycin disposition in tonsils after single and repeated administration, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1461 (1988).
4. Grassi C, Bartucci F, Sassella D: Efficacy and safety of roxithromycin in respiratory tract infections, *Br J Clin*

*Pract 42 (Suppl 55): 104 (1988).*

5. Kafetzis D A, Ligatsikas C, Saint-Salvi B, Lefant B: Concentrations of roxithromycin in tonsil and adenoid tissues after single and repeated administrations to children, *Br J Clin Pract 42 (Suppl 55): 80 (1988).*
6. Nilsen O G: Comparative pharmacokinetics of macrolides, *J Antimicrob Chemother 20 (Suppl B): 81 (1987).*
7. Wise R, Kirkpatrick B, Ashby J, Andrews M: Pharmacokinetics and tissue penetration of roxithromycin after multiple dosing, *Antimicrob Agents Chemother 31: 1051 (1987).*
8. Young R A, Gonzales J P, Sorkin E M: Roxithromycin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy, *Drugs 37: 8 (1989).*