

STREPTOKOKSİK FARENJİTLİ ÇOCUKLARDA BENZATİN PENİSİLİN G, PENİSİLİN V VE AZİTROMİSİN TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Betül Ulukol Bulut* • Ayla Günlemez* • Derya Aysev* • Şükrü Cin*

ÖZET

Bu çalışma streptokoksik farenjitli çocuklarda benzatin penisilin G, penisilin V ve azitromisin tedavilerinin etkinliği ve emniyetini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok üreten, yaşları 1-17 arasındaki 197 çocuk çalışmaya alınmıştır. Hastalardan 85'i benzatin penisilin G (BPG), 57'si penisilin V (PV) ve 55'i azitromisin ile tedavi edilmiştir. Hastalar tedaviyi izleyen 10. ve 20. günlerde klinik ve bakteriolojik olarak değerlendirilmiştir. Tüm tedavi gruplarında yeterli klinik yanıt saptanmıştır. Bakteriolojik eradikasyon oranı ilk kontrolde BPG grubunda % 95.6, PV ve azitromisin grubunda % 97.8 olarak saptanmıştır. İkinci kontrolde ise rekürrens oranı BPG grubunda % 3.1, PV ve azitromisin grubunda %2.3'dür. Hiç bir hastada ciddi yan etki görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Azitromisin, Penisilin, Çocukluk dönemi, Streptokoksik farenjit

SUMMARY

The Comparison Between Benzathine Penicillin G, Penicillin V and Azithromycin in the Treatment of Streptococcal Pharyngitis in Children

The efficacy and safety of benzathine penicillin G (BPG), penicillin V (PV) and azithromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis in pediatric patients were compared in this study. One hundred and ninety-seven patients aged between

1-17 years presented with symptoms of pharyngitis, who had positive throat culture-positive for beta hemolytic streptococci were enrolled. Among 197 culture-positive patients, 85 were treated by BPG, 57 were treated by PV and 55 were treated by azithromycin. Patients were evaluated for clinical and bacteriological improvement 10 days and 20 days following the initiation of treatment. Satisfactory clinical responses were recorded in all of the treatment groups. Throat culture-negativity rate was 95.6% in BPG treatment group, 97.8% in both PV and azithromycin treatment groups at the first visit. Recurrence rate was found 3.1% in BPG, 2.3% in both PV and azithromycin treatment groups at the second visit. No serious adverse effect has been seen in patients.

Key Words: Azithromycin, Childhood, Penicillin, Streptococcal pharyngitis, Treatment.

Çocuklarda akut farenjitde en sık görülen bakteriel etken A grubu beta hemolitik streptokoklardır. Streptokoksik farenjitin süpüratif ve nonsüpüratif komplikasyonlarının önlenmesi için de uygun tedavinin verilmesi çok önemlidir. Tedavide standart olarak penisilinler kullanılmaktadır (1). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda streptokoklara karşı penisilin ile tedavinin yetersizliği bildirilmektedir (2,3,4). Ayrıca penisilinlerin allerjik reaksiyon insidansının yüksek oluşu da alternatif antibiotik seçeneklerini gündeme getirmiştir. Son yıllarda bu amaçla önerilen antibiotiklerden biri de azitromisindir (5,6). Bu çalışma

streptokoksik farenjit tedavisinde penisilin oral ve parenteral formlarının etkinliklerinin saptanması, azitromisinin tedavisinin emniyeti ve etkinliğinin standart penisilin tedavileri ile karşılaştırılması amacı ile yapılmıştır.

OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı polikliniğinde yapılmıştır. Akut farenjit yakınma ve semptomları ile başvuran 716 çocuk poliklinikte çalışan 3 doktor tarafından muayene edilmiş ve tümünün boğaz kültürleri

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

alınmıştır. Boğaz kültürleri steril, ucu pamuklu tahta eküvyonlar ile alınarak koyun kanlı triptoz soya agar besisi yerine ekilmiş, 37 C° da etüvde 24 saatlik inkübasyonu takiben değerlendirilmiştir. Koloni sayımı ve beta hemolitik streptokok tip tayini yapılmamıştır. Boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok (BHS) üreyen 197 çocuk streptokoksik farenjit tanısı ile antibiyotik tedavisine alınmıştır. Çocuklar benzatin penisilin G, penisilin V ve azitromisin'den oluşan üç farklı antibiyotik seçeneğinden biri ile tedavi edilmiştir. Hangi tedavi seçeneğinin uygulanacağı hastayı muayene eden doktorun kişisel tercihinine göre saptanmış, herhangi bir randomizasyon yapılmamıştır. Antibiyotiklerin dozu ve süreleri; benzatin penisilin G için 27 kg'ın altında olanlarda 600.000 Ü, 27 kg ve üzerinde olanlarda 1.200.000 Ü tek doz, 1 gün, penisilin V için 50 mg/kg/gün, 4 dozda, 10 gün ve azitromisin için 10 mg/kg/gün, tek dozda, 3 gün olacak şekilde ayarlanmıştır. Tedavi yanıtları tedavinin 10. ve 20. günü yapılan muayenedeki klinik bulgular ve boğaz kültürü sonuçları ile değerlendirilmiştir. Antibiyotiklerin etkinlikleri ve emniyetlerinin denetlenmesi yanısıra planlanan tedavi rejimlerinin maliyet analizleri de yapılmıştır. Buna göre 6 yaşında, 20 kg ağırlığında bir çocuk için her üç antibiyotiğe ait maliyetler hesaplanmıştır.

Kullanılan antibiyotiklerin etkinliklerinin istatistiksel değerlendirmesi % 95 güven aralığı hesaplanarak yapılmıştır. Tedavi grupları arasındaki farklar student t testi ve Fisher kesin ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

Akut streptokoksik farenjit tanısı alan 197 çocuk 1 ile 17 yaşlar arasındadır ve yaş ortalaması 6.2 yıl (ortanca yaş 6.5 yıl) olarak saptanmıştır. Çocuklardan 85'ine (%43) benzatin penisilin G, 57'sine (%29) penisilin V ve 55'ine (%28) azitromisin tedavisi uygulanmıştır. Tedavinin 10. günü yapılan kontrole benzatin penisilin G tedavisi alanların 68'i (% 80), penisilin V alanların 45'i (%79) ve azitromisin alanların 45'i (% 82) gelmiştir. Tedavi grupları arasında kontrole gelme oranları açısından farklılık saptanmamıştır. Kontrole gelmeyen hastalar izlemsiz olarak kabul edilerek değerlendirilmeden çıkarılmıştır. Her üç tedavi grubunda kontrole gelen çocukların ortalama yaş ve cinsleri arasında anlamlı farklılık yoktur (Tablo 1). 10. gün kontrol sonuçlarına göre klinik düzelleme oranı her üç tedavi seçeneği için de % 100'dür. Boğaz kültüründe benzatin penisilin G grubunda 3, penisilin V grubunda ve Azitromisin grubunda birer çocukta BHS üremiştir. Te-

daavinin 20. günü alınan boğaz kültüründe benzatin penisilin G grubunda 2, penisilin V ve azitromisin gruplarında birer çocukta BHS saptanmıştır. Tedavinin 10. ve 20. günü alınan kültür sonuçlarına göre antibiyotiklerin boğaz kültüründe BHS eradikasyon oranları % 95 güven aralıkları ile Tablo 1'de görülmektedir. Bu sonuçlara göre antibiyotiklerin etkinlikleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tedavi sırasında kontrol edilen hastaların hiç birinde tedavi kesmeyi ve ilaç değiştirmeyi gerektirecek ciddi bir yan etki saptanmamıştır. Tedavi sonunda boğaz kültüründe BHS üreyen olgular da dahil olmak üzere hastalarda erken veya geç komplikasyon görülmemiştir.

Kullanılan antibiyotiklerin piyasada bulunan ticari preparatlarının fiyatlarına göre tedavi maliyetleri incelendiğinde tek doz Benzatin penisilin G tedavisinin 138.000 - 163.000 TL, 10 günlük penisilin V tedavisinin 540.000 - 876.000 TL ve Azitromisin tedavisinin 661.000 - 1.105.000 TL'a mal olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Streptokoksik farenjitin tedavisinde ilk seçenek olan antibiyotik penisilindir. Beta hemolitik streptokoklara benzatin penisilin % 95'in üzerinde (7), 10 günlük penisilin V 'nin % 92-95 düzeylerinde (8) etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Tek doz benzatin penisilin tedavisi özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki streptokoksik enfeksiyonların nonsüpüratif komplikasyonlarının önlenmesinde hasta uyumu sağlanması, tek doz uygulama kolaylığı ve ucuzluğu nedeniyle önerilmektedir (9). Ancak son yıllarda penisillinin BHS'lar üzerine etkinliği sorgulanmaya başlanmıştır. Bakterinin eradikasyonunda benzatin penisilin G 'nin % 6-25, penisilin V 'nin % 10-30 oranında yetersiz kaldığı bildirilmektedir (3,4). Pichichero streptokoksik enfeksiyonlarda penisiline yanıtızlık oranının son yıllarda % 10 düzeylerinde olduğunu ve giderek arttığını ifade etmektedir (2). Shulman'ın 1994'de yayınladığı bir araştırmada ise penisilin A grubu beta hemolitik streptokoklar üzerine son yıllarda da ilk kullanıldığı yıllardaki kadar etkili olduğu bildirilmekte ve penisilin tedavisine yanıtızlığın 1950'lerden bu yana % 10 düzeylerinde bulunduğu belirtilmektedir (1).

Streptokoksik farenjitde penisilin tedavisinin yetersiz olarak değerlendirilmesinin çeşitli nedenleri olabilir. Penisilin tedavisinin BHS taşıyıcılarda etkisiz olmasının (10) yanı sıra bazı araştırmalarda tedaviden önce ve sonra A grubu beta hemolitik streptokokların

Tablo 1. Benzatin Penisilin G, penisilin V ve azitromisin ile tedavi edilen hastaların klinik özellikleri ve tedaviye yanıtları

	Benzatin Penisilin G	Penisilin V	Azitromisin
Olgu (n)	68	45	45
Kız/Erkek	32/36	18/27	22/23
Yaş ortalaması (Yıl±SD)	6.4±3.4	5.7±3.2	6.3±3.0
10. günde BHS (+) olgular (n-%)	3 - 4.4	1 - 2.2	1 - 2.2
10. günde tedavi yanıtı* (%)	90.7 - 100.0	93.5 - 100.0	93.5 - 100.0
Klinik düzelme	% 100	% 100	% 100
20. günde BHS (+) olgular (n-%)	2 - 3.1	1 - 2.3	1 - 2.3
20. günde rekürrens önleme oranı* (%)	92.7 - 100.0	93.3 - 100.0	93.3 - 100.0

* : % 95 güven aralığında

serotiplerinin denetlenmemiş olması tedavinin yetersiz olarak değerlendirilmesine yol açabilir (11). Hastanın 10 günlük enjeksiyon veya oral penisilin tedavisine uyumsuz olması, oral florada beta-laktamaz üreten patojenlerin varlığı ve reinfeksiyon da tedavi yanıtını etkileyebilmektedir (4).

Çalışmamızda BHS tip tayini yapılmamış olmakla beraber benzatin penisilin G ve penisilin V enfeksiyonunun kontrolü ve mikroorganizmanın eradikasyonunda % 90'ın üzerinde etkili olmuş, enfeksiyonun süpüratif ve nonsüpüratif komplikasyonlarının gelişimini engellemişlerdir. Tedavi sonu nüks oranları da % 8'in altındadır.

Streptokoksik farenjitde penisilin tedavisinin etkinliğinin zaman zaman sorgulanmasının yanı sıra anafaksi ve mortalite riski de penisilin kullanım sıklığını etkilemektedir. Streptokoksik enfeksiyonların tedavisinde penisilin tedavisinin tercih edilmediği durumlarda alternatif olarak ampisilin, amoksisilin, eritromisin, sefalosporinler, dikloksasilin, ve klindamisin de (12) kullanılabilir. Streptokokların temizlenmesinde bu antibiotiklerin de yeterli etkinliğinin olmadığını gösteren çalışmalar vardır(3,13-16).

Son yıllarda azalid grubu bir antibiotik olan azitromisin streptokoksik enfeksiyonlarda etkili olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Azitromisin, absorpsiyonundan sonra çok hızla intrasellüler kompartmanlara doğru hareket eder ve fagositlerde konsantrasyon olarak kemotaktik mekanizma ile enfeksiyon yerine taşınır (17). Etkisini bakterinin protein sentezini inhibe ederek gösteren azitromisin vücuttan çok yavaş elimine edilir, etkili doku yarılanma ömrü 2-4 gün kadardır(18). Böylece 5 günlük bir azitromisin tedavisi

(günde 1 kez) ile ilacın etkinliği 9-12 gün kadar sürmektedir (19). Azitromisin streptokoksik farenjitde etkisini göstermek için çocuklarda yapılan bir çalışmada günde tek doz azitromisin (1. gün 10 mg, daha sonra 4 gün 5 mg/kg, total doz 30 mg/kg) ile penisilin V karşılaştırıldığında klinik ve bakteriel etkinliklerinin aynı düzeyde olduğu görülmüş fakat 30. gün yapılan kontrolde relaps oranı azitromisin grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur (19). Başka bir çalışmada tedavinin 14. gününde boğazda BHS eradikasyonu azitromisin grubunda % 95.2, penisilin grubunda ise % 69.3, 30. günde ise azitromisinde % 79.3, penisilinde % 67.2 olarak saptanmıştır (5). O'Doherty ve arkadaşlarının bir çalışmasında 3 gün süre ile günde 10 mg/kg azitromisin ile tedavi edilen akut farenjitli çocuklarda bakteriyolojik eradikasyon oranı % 98, penisilin V grubunda ise % 92 olarak bulunmuştur. Bu olgularda tedaviden 1 ay sonraki kontrolde nüks oranı % 6 oranında saptanmıştır (6).

Çalışmamızda azitromisin tedavisinin enfeksiyonunun kontrolünde ve nüksün engellenmesinde penisilinler kadar etkili olduğu saptanmıştır (Tablo1). Ayrıca hiçbir hastada komplikasyon görülmemiştir. Etkinliğinin ve emniyetliliğinin yanı sıra günde tek doz oral kullanımı ve tedavinin 3 gün sürmesi avantajlı bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Ancak ekonomik olarak penisilin tedavileri ile karşılaştırıldığında toplam tedavi maliyetinin yüksekliği bir dezavantaj olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak benzatin penisilin G tedavisinin on günlük oral penisilin tedavisi ve 3 günlük Azitromisin tedavisi ile arasında etkinlik ve emniyet açısından farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu veriler ışığında

özellikle tek doz uygulama kolaylığı ve ekonomik olması nedeniyle benzatin penisilin G streptokoksik farenjitli olguların tedavisi için yeterli ve uygun bir antibiyotik olarak öncelikle tercih edilebilir. Azitromisin tedavisinin de penisilin tedavileri kadar etkili ve emni-

yetli olduğu saptanmıştır. Penisilin allerjisinin varlığı yada kuşkusu halinde, enjeksiyonun istenmediği veya hasta uyumunun güç olduğu durumlarda azitromisin güvenilir bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markowitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 1994;13:1-7
2. Pichichero ME. Cephalosporins are superior to penicillin for treatment of streptococcal tonsillopharyngitis: is the difference worth it? *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:268-74
3. Kliegman RM, Feigin RD. Streptococcal infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan III VC editors. *Nelson Text Book of Pediatrics* 14. Ed. WB. Saunders Company Philadelphia, 1992; 698-703
4. Pichichero ME. Controversies in the treatment of streptococcal pharyngitis. *AFP* 1990;42:1567-76
5. Still JG. Treatment of streptococcal pharyngitis in children with five days of azithromycin suspension. Presented at the 34th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, Fl, October 4 to 7, 1994
6. O'Doherty B. Azitromycin versus Penicillin V in the treatment of paediatric patient with acute pharyngitis/tonsillitis. Presented as a poster at the 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Austria, 1995
7. Nicolle LE, Postl B, Urias B, et al. Outcome following therapy of group A streptococcal infection in schoolchildren in isolated northern communities. *Canadian Journal of Public Health* 1990;81:468-70
8. El-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM, et al. Immediate vs. delayed treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10:126-30
9. Arguedas A, Mohs E. Prevention of rheumatic fever in Costa Rica. *J Pediatr* 1992;121:569-72
10. Shulman ST. Discussion. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:S76
11. Gerber MA, Randolph MF, DeMeo KK, Kaplan EL. Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recurrence rates. *J Pediatr* 1990;117:853-8
12. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Report of a WHO Study Group. World Health Organization, Geneva, 1988
13. Block SL, Hedric JA, Tyler RD. Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescent. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:919-25
14. Gooch WM, McLinn SE, Aronovitz GH, et al. Efficacy of cefuroxime axetil suspension compared with penicillin V suspension in children with group A streptococcal pharyngitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:159
15. Peter G. Streptococcal pharyngitis: current therapy and criteria for evaluation of new agents. *Clin Infect Dis* 1992;14:S218-23
16. Shvartzman P, Tabekin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *BMJ*, 1993;306:1170-2
17. Schentag JJ, Ballow CH. Tissue-directed pharmacokinetics. *Am J Med* 1991;91:5S-11S
18. Fuolds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother*, 1990;25(Suppl A):73-82
19. Still JG. Management of pediatric patients with group A beta-hemolytic Streptococcus pharyngitis: treatment options. *Pediatr Infect Dis J*, 1995;14:S57-61