

## ERİTROMİSİN VE AZİTROMİSİN'İN KLİNİK ETKİNLİĞİNİN KIYASLAMALI ARAŞTIRMASI

Mine Canbazoğlu\*, Serpil Duran\*\*, Funda Tuğcu\*\*\*

### ÖZET

Antibiyotikler oral kavite içerisindeki değişik patolojilerle ilişkili enfeksiyonların tedavisinde önemli rol oynarlar. Bu çalışmada makrolid türevi olan Azitromisin'in gömülü yirmi yaş dişi operasyonlarını takiben kullanımının etkinliği klinik yönden değerlendirilmiş ve kıyaslanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları; Azitromisin'in daha üstün bir klinik iyileşme ve kullanım kolaylığı sağladığını ve hiçbir yan etkiye sebep olmadığını göstermiştir. Dolayısıyla Azitromisin Eritromisin'e alternatif olabilecek bir antibiyotik olarak düşünülebilir.

**Anahtar kelimeler :** Odontostomatolojik enfeksiyonlar, Azitromisin, Eritromisin, Makrolid antibiyotikler.

### SUMMARY

#### Comparitive Investigation of the Clinical Effects of Erythromycin and Azithromycin

Antibiotic therapy is important in the treatment of infection related with different pathologies in the mouth. In this study clinical efficacy of an old macrolide antibiotic; Erythromycin and a new macrolide Azithromycin is evaluated and compared following the surgical removal of impacted third molars. The results of this study have shown that Azithromycin provides a more successful clinical healing, easy usage and it caused no side effects. Therefore Azithromycin may be considered as an alternative for Erythromycin.

**Key words :** Odontostomatologic infections, Azithromycin, Erythromycin, Macrolide antibiotics

### GİRİŞ

Antibiyotikler oral kavite içerisindeki değişik patolojilerle ilişkili enfeksiyonların tedavisinde ve enfeksiyonun lokal ve hematogen yayılımının önlenmesinde önemli rol oynarlar. Odontojenik enfeksiyonlarla ilişkili flora oldukça komplekstir. Bu flora içindeki oral anaerobların penisilinlere karşı kazandıkları direncin gittikçe artması, makrolid antibiyotiklerin odontojenik enfeksiyonların tedavisinde etkili bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür (1,2,3). Bu gruptan Eritromisin penisilin allerjisi olan hastalarda penisiline alternatif olarak kırk yılı aşkın süredir kullanılan bir makrolid türevidir (1). Ancak düşük kan seviyesi sağlaması, asidik koşullarda instabil olması ve dolayısıyla gastrointestinal sistem intoleransına yol açması kullanımını ve etkinliğini sınırlamaktadır (3). Buna ilaveten 2 saat gibi kı-

sa bir yarılanma ömrü olması ve Legionella, Chlamydia gibi bazı dirençli patojenlere karşı inaktif olması araştırmacıları yeni makrolid türlerinin arayışına yöneltmiştir (4).

Azitromisin; Azalid olarak adlandırılan yeni sınıfa dahil 15 üyeli bir antimikrobiyal ajan olup, makrolid zincirinde bir azot atomu içerir (3,5). Geniş bir aktivite spektrumuna sahip olan Azitromisin özellikle gram negatif mikroorganizmalara karşı aktivite yüksekliği ve uzun bir yarılanma ömrü ile Eritromisin'e alternatif bir makrolid türevidir (6,7).

Bu çalışmada makrolid gruptan Eritromisin ve Azitromisin'in klinik etkinlikleri değişik kriterlere göre değerlendirilmiş ve kıyaslanmıştır.

### MATERYAL VE METOD

Çalışma grubunu 1995 yılında AÜ Diş Hekimli-

\* AÜ Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cerr. Anabilim Dalı, Dr. Dt.

\*\* AÜ Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cerr. Anabilim Dalı, Dr. Dt.

\*\*\* AÜ Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cerr. Anabilim Dalı, Doç. Dr.

đi Fakóltesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Kliniđi'ne müracaat eden kronik enfeksiyon bulguları gösteren mesio veya disto-anguler pozisyonunda bilateral gömölü alt yirmi yaş dişleri bulunan 20 hasta oluşturdu. Hastaların yaşları 17 ile 37 arasında değişmekte olup (ortalama 28), 13'ü kadın, 7'si erkekti. Çalışma grubuna dahil edilen hastalarda Azitromisin veya diğer makrolid grubu ilaçlara hipersensitivite olmamasına, böbrek veya karaciğer yetmezliği, mide şikayeti bulunmamasına ve operasyondan en az 72 saat öncesine kadar herhangi bir antibiyotik kullanmamış olmasına dikkat edildi.

Hastaların her iki gömölü yirmi yaş dişleri lokal anestezi altında, birer ay ara ile aynı cerrahi disiplin içinde ve aynı hekim tarafından operasyonla çıkartıldı. Hastalarda ilk gömölü diş operasyonunu takiben 500 mg'lık Azitromisin tablet günde 1x1 olmak üzere 3 gün süreyle kullanıldı. İkinci operasyonu takiben ise 500 mg'lık Eritromisin tablet günde 4x1 olacak şekilde 4 gün süreyle kullanıldı. Postoperatif dönemde her iki ilacın klinik etkinliğinin değerlendirilmesinde ağrı, ödem ve yaranın iyileşme durumu göz önüne alındı ve 1., 3., 5., 8. ve 14. günlerde yapılan fiziksel ve oral muayenelerde bu kriterler açısından değerlendirme yapıldı.

Ödemin değerlendirilmesinde Mac Gregor ve Addy'nin yaptıkları çalışmaya uyumlu olarak (8), araştırma ekibi tarafından görsel bir değerlendirme yapıldı. Hiç ödem olmayan durumlar; 0, hafif ödem görölen durumlar; 1, gözle rahatça farkedeline ödem görölen olgular; 2, çok büyük şişlikler ise; 3 olarak skorlandırıldı.

Ağrının değerlendirilmesinde de yine Mac Gregor ve Addy'nin (8) kullandığı sözel ağrı skalası kullanılmıştır. Hastanın hiç ağrısı olmayan durumlar 0 olarak skorlandı. Eğer hastanın analjezik kullanımına gerek duymayacak derecede hafif ağrısı oldu ise, 1, hasta analjezik kullanmaya gerek duydu ancak ağrısı analjezik ile ortadan kalktı ise 2, analjezik kullanımı bile ağrı şikayetini ortadan kaldırmayıp ağrısı devam etti ise 3 olarak skorlandırıldı.

Klinik olarak yaranın iyileşme durumu ise; tam iyileşme düzelme ve başarısız iyileşme şeklinde değerlendirildi. Sutüre edilen yara dudaklarının karşılıklı gelerek primer durumda, enfeksiyon veya ya-

bancı cisim reaksiyonu göstermeden iyileştiği durumlar tam iyileşme, yaranın primer olarak iyileştiği ancak ağrı, kızarıklık gibi bulguların halen devam ettiği durumlar düzelme şeklinde nitelendirildi. Yaranın primer olarak iyileşemediği, enfekte olduğu, ağrının devam ettiği olgular ise başarısız iyileşme olarak değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi Proportion testi (Z) ile gerçekleştirildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda tam gömölü yirmi yaş diş operasyonlarını takiben enfeksiyonun önlenmesi ve iyileşmenin geliştirilmesi amacıyla Azitromisin ve Eritromisin kullanılarak her iki ilacın klinik açıdan kıyaslamaları yapıldı.

Yaş, seks ve preoperatif enfeksiyonunun derecesi yönünden her iki grup arasında önemli bir farklılık yoktu.

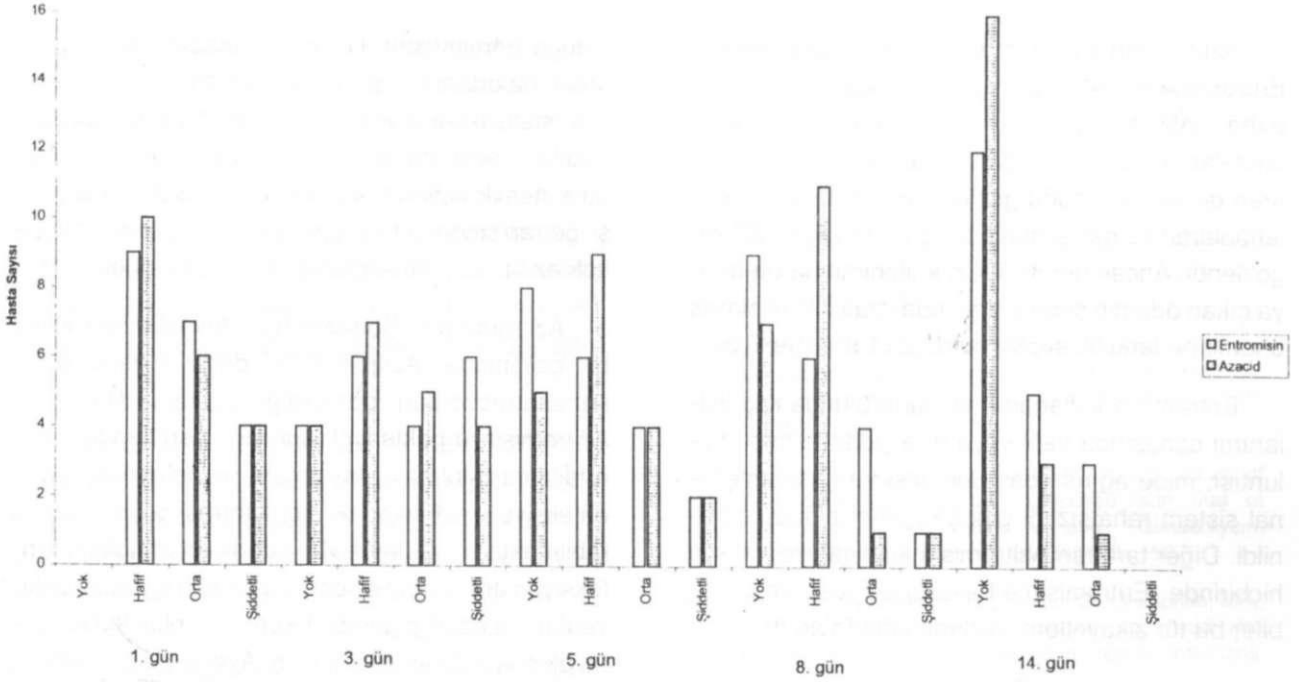
Operasyonları takiben her iki ilacın kullanım sonucunda hastaların hiçbirinde ateş yükselmesi görölmedi.

14. gün sonunda yapılan değerlendirmede eritromisin kullanan 20 hastanın 8'inde tam bir klinik iyileşme (%40) gözlenirken, 11'inde düzelme olduğu (%55) ancak ağrı veya ödem gibi bazı bulguların halen devam ettiği ve 1 hastada ise iyileşmenin başarısız olduğu (%5), yara dudaklarının açılmış olduğu gözlemlendi. Bu hastaların ilacı düzenli olarak kullanmamış olduğu öğrenildi.

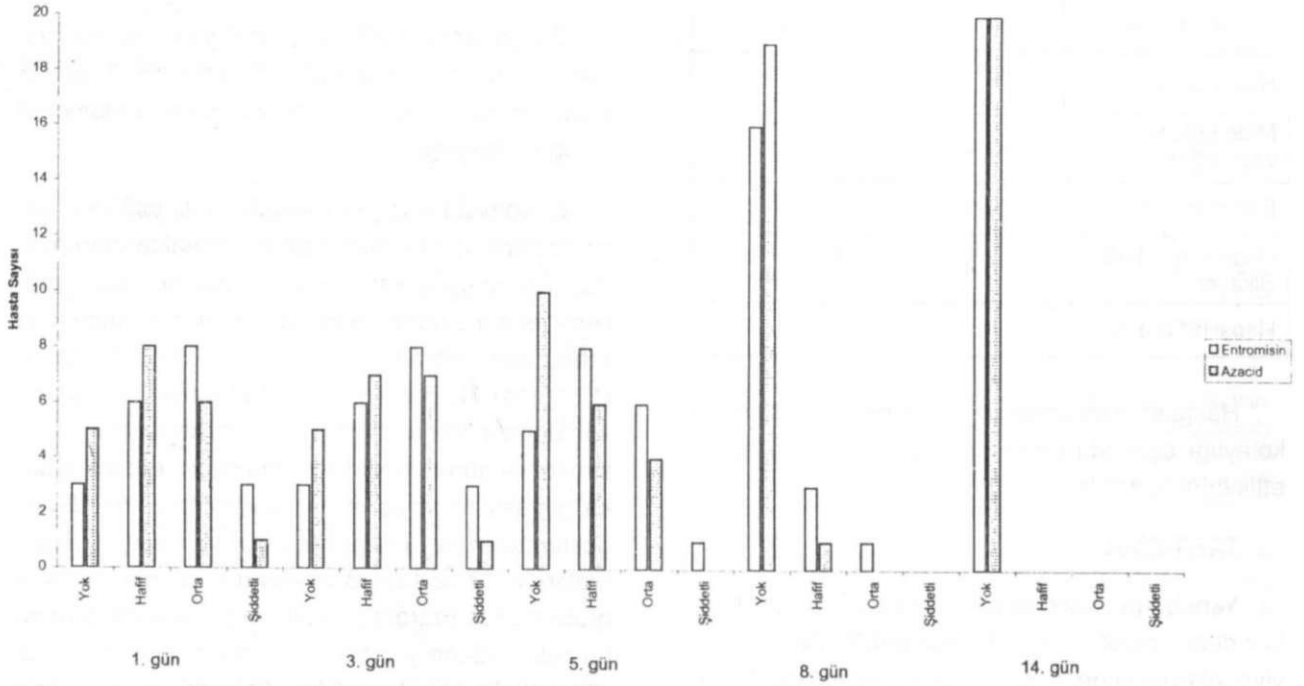
Azitromisin kullanan hastaların 16'sında tam bir klinik iyileşme gözlenirken (%80), sadece 4'ünde düzelme (%20) olduğu ve ağrı gibi bazı semptomların devam ettiği, yaranın debris birikimine müsait olduğu göröldü (Tablo I).

**Tablo I.** Azitromisin ve Eritromisin kullanan hastalarda 14. gün sonunda klinik iyileşmenin durumu

Hasta Sayısı	Klinik İyileşme		
	Tam İyileşme	Düzelme	Başarısız İyileşme
Azitromisin	16	4	-
Eritromisin	8	11	1



Şekil 1. Hastalardaki ağrı şiddetinin günlere göre dağılımı.



Şekil 2. Hastalardaki ödem şiddetinin günlere göre dağılımı.

Her iki ilacın kullanımı ile ağrının şiddetli arasında önemli bir farklılık izlenmedi. Azitromisin ve Eritromisin kullanan hastalarda ilk 3 günde daha şiddetli olan ağrıya 5. günde ağrıya azalma olduğu ve analjezik kullanımıyla tamamen ortadan kalktığı görüldü. 8. gün itibariyle ise ağrının çok belirgin

olarak azaldığı ve artık analjezik kullanımı gerektirmediği gözlemlendi. Ağrının şiddeti ve ortadan kalkması açısından her iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak bir anlam taşımadığı görüldü ( $Z < 1.96$ ) (Şekil 1).

Azitromisin kullanan hastalarda oluşan ödemin Eritromisin kullananlara göre her dönemde biraz daha hafif olduğu görüldü. Azitromisin kullanan hastalarda ödemin 8. gün itibarıyla hemen tamamen gerilemiş olduğu gözlenirken, Eritromisin kullananlarda bu gerilemenin biraz daha yavaş olduğu gözlemlendi. Ancak her iki ilacın kullanımında da ortaya çıkan ödemin şiddeti arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmadı ( $Z < 1.96$ ) (Şekil 2).

Eritromisin kullanan hastaların 9'unda ilaç kullanımını esnasında hafif veya orta şiddette mide bulantısı, mide ağrısı, baş dönmesi ve gastrointestinal sistem rahatsızlığı gibi şikayetler olduğu öğrenildi. Diğer taraftan Azitromisin kullanan hastaların hiçbirinde (Eritromisin'e hassasiyet göstermiş olsa bile) bu tür şikayetlere rastlanmadı (Tablo II).

**Tablo II.** Azitromisin ve Eritromisin kullanan hastalarda görülen yan etkiler

Yan Etkiler	Eritromisin	Azitromisin
Hasta Sayısı		
Mide bulantısı veya ağrısı	3	-
Baş dönmesi	1	-
Gastro-İntestinal Şikayet	4	-
Hepsi bir arada	1	-

Hastalar Azitromisin'i günde bir kez kullanma kolaylığı açısından memnun kaldıklarını ve tercih ettiklerini bildirdiler.

## TARTIŞMA

Yeni bir makrolid türevi olan Azitromisin'in başlıca dental patolojilere karşı gösterdiği in-vitro ve in-vivo aktivitesinden dolayı odontostomatolojik enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde birçok avantajlar gösterdiği bildirilmektedir (1,9,10). Ancak Azitromisin'i diğer makrolid grubu antibiyotikler ile klinik yönden değerlendiren fazla sayıda çalışma yoktur. Yaptığımız klinik çalışmada gömülü 20 yaş dışı operasyonlarını takiben postoperatif Azitromisin tedavisi uygulanan hasta grubunda, Eritromisin tedavisi gören gruba göre ağrı ve ödemin biraz daha az

olduğu görülmüştür. Bununla beraber her iki grup arasında ödem ve ağrı yönünden ortaya çıkan farklılık istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemiştir. Yapılan çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlar da sistemik antibiyotik kullanımının rutin 20 yaş dışı cerrahisinde ödem ve ağrı konusunda sadece çok az bir avantaj sağladığını göstermektedir (11).

Azitromisin'in Spiramisin ile kıyaslandığı klinik bir çalışmada; Azitromisin'in daha yüksek doku konsantrasyonları gösterdiği saptanmıştır (10). Azitromisin'in bakteriyel fagositoz esnasında makrofajlarca tutulması, taşınması ve salınması ilacın enfeksiyon sahasındaki konsantrasyonlarını arttırabilmektedir. Dolayısıyla odontostomatolojik enfeksiyonların tedavisinde Azitromisin'in uzun doku yarılanma özelliği günde 1 kere 3 günlük kullanımına olanak sağlamaktadır (10). Ayrıca yüksek serum konsantrasyonlarının dozun kesilmesinden sonra birkaç gün sürdüğü bildirilmektedir (11).

Çalışmamızda gömülü yirmi yaş dışı operasyonlarını takiben kullanılan Azitromisin'in 3 günlük dozunun, Eritromisin'in 4 günlük dozu kadar etkili olduğu izlenmiştir.

Eritromisin ve diğer makrolid antibiyotiklerin tercih sebepleri; dirençleri gittikçe artmakta olan mikroorganizmalara karşı aktivite göstermeleri, mükemmel doku penetrasyonları ve immün sistem ile aralarında potansiyel bir ilişki bulunmasıdır (12,13,14). Bu özellikle immünodepresif hastalarda son derece önemlidir. Bazı yeni makrolidlerin tercih sebebi ile günde tek doz kullanımları, enterik tabaka olmaksızın midede asit salgılanmasına direnç göstermeleri ve gastro-intestinal yan etkileri azaltmalarıdır (3,12,13). Buna uygun olarak çalışma grubumuzda Eritromisin kullanan hastaların 9'unda bulantı, midede yanma, ishal gibi gastro-intestinal şikayetlerle karşılaşıldığında, Azitromisin grubunda bu tür bir şikayete rastlanmamıştır.

Yeni makrolid türevleri ile ilgili yayınlanmış klinik çalışma sonuçları oldukça sınırlıdır (10,13,13,14,15). Yeni makrolid türevlerinin Eritromisin'in klinik endikasyonlarına uymaları beklenir ki bunlar özellikle üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, deri ve genital enfeksiyonlardır (13,16). Azitro-

misin'in Eritromisin ile kıyaslandığı deneysel bir çalışmanın sonuçları Azitromisin ile daha yüksek biyoyoumluluk, doku/serum konsantrasyonu oranları ve daha uzun yarılanma ömrü elde edildiğini göstermiştir (6). Odontostomatolojik enfeksiyonların tedavisinde Azitromisin'in Spiramisin ile kıyaslandığı bir klinik çalışmada da Azitromisin ile daha hızlı bir klinik iyileşme, oral bakterilere karşı daha yüksek aktivite ve daha nadir direnç gelişimi görüldüğü bildirilmiştir (10).

Çalışmamızın sonuçları yeni bir makrolid türevi olan Azitromisin'in, Eritromisine kayısla gömülü yirmiş yaş dışı operasyonlarını takiben daha hızlı bir klinik iyileşme sağladığını, ancak ödem ve ağrı yönünden her iki ilaç arasında istatistiksel olarak bir anlam ifade edecek farklılık olmadığını göstermektedir. Sonuçlarımız kullanım kolaylığı ve hiçbir gastro-intestinal yan etki görülmeşi sebebiyle Azitromisin'in odontostomatolojik enfeksiyonların tedavisinde emniyetle kullanılabileceği ve tercih edilebileceği yönde cesaret vericidir.

#### KAYNAKLAR

- Floyd-Reising, SF., Hindler, JA., Young, LS. : In vitro activity of A-56268 (TE-031), a new macrolide antibiotic, compared with that of erythromycin and other antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31: 640-642, 1987.
- Heimdahl, AL., Konow, LV, Satoh, T. : Clinical appearance of orofacial infections of odontogenic origin in relation to microbiological findings. *J. Clin. Microbiol.* 22: 299-302, 1985.
- Pilot, MA. : Macrolides in roles beyond antibiotic therapy. *Br. J. Surg.* 81: 1423-1429, 1994.
- Retsema, J., Girard, A., Senelkly, W., Manousos, M., Anderson, M., Bright, G., Borovoy, R., Brennan, L., Mason, R. : Spectrum and mode of action of Azithromycin (CP-62, 993), a new 15-memberedring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 31: 1939-1947, 1987.
- Kirst, HA., Sides, GD. : New directions for macrolide antibiotics: structural modifications and in vitro activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33: 1413-1418, 1989.
- Girard, AE., Girard, D., English, AR., Gootz, TD., Cimochowski, CR., Faiella, A., Haskell, S., Retsema, JA. : Pharmacokinetic and in vivo studies with Azithromycin (CP-62-993), a new macrolide with an excellent tissue distribution. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31: 1948-1954, 1987.
- Retsema, JA., Girard, AE., Girard, D., Milisen, WB. : Relationship of high tissue concentrations of Azithromycin to bactericidal activity and efficacy in vivo. *J. Antimicrob. Chemother.* 25: 83-89, 1990.
- Mac Gregor, A.J., Addy, A. : Value of penicillin in the prevention of pain, swelling and trismus following the removal of ectopic, third molars. *Int. J. Oral Surg.* 9:166-172, 1980.
- Barry, AL., Thornsberry, C., Jones, RN. : In vitro activity of a new macrolide A-56268, compared with that of Roxithromycin, Erythromycin, and Clindamycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31: 343-345, 1987.
- Lo Bue, AM., Sammartino, R., Chisari, G., Gismondo, MR., Nicoletti, G. : Efficacy of Azithromycin compared with Spiramycin in the treatment of odontogenic infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 31: 119-127, 1993.
- Seymour, RA., Walton, JG. : Pain control after third molar surgery. *Int. J. Oral Surg.* 13: 457-465, 1984.
- Foulds, G., Shepard, RM., Johnson, RB. : The pharmacokinetics of Azithromycin in human serum and tissues. *J. Antimicrob. Chemother.* 25: 73-82, 1990.
- Kirst, HA., Sides, GD. : New directions for macrolide antibiotics: pharmacokinetics and clinical efficacy. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 33: 1419-1422, 1989.
- Pajukanta, B., Asikaine, S., Saarela, M., Alalvusva, S., Somer, H. : In vitro activity of Azithromycin compared with that of Erythromycin against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 1241-1243, 1992.
- Williams, JD., Shain, H., Maskell, JP., Chryso G., Sefton, AM., Fraser, HY., Hardie, JM. : Comparative in-vitro activity of Azithromycin, macrolides (erythromycin, clarithromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 against oral organisms. *J. Antimicrob. Chemother.* 30: 27-37, 1992.
- Lassus, A. : Comparative studies of azithromycin in skin and soft-tissue infections and sexually transmitted infections by *Neisseria* and *Chlamydia* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 25: 115-121, 1990.