

Çocuklardaki bakteriyel konjonktivit tedavisinde azitromisin (%1,5) ile netilmisin (%0,3) göz damlasının karşılaştırılması

Comparing azithromycin (1.5%) with netilmicin (0.3%) eye drops in pediatric population with bacterial conjunctivitis

Mehmet Özgür ZENGİN¹, Neslihan ZENGİN², Esat ÇINAR¹, Cem KÜÇKERDÖNMEZ¹

¹İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada çocuklardaki bakteriyel konjonktivit tedavisinde azitromisin %1,5 göz damlası ile netilmisin %0,3 göz damlasının tedavideki etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Hastalara bakteriyel konjonktivit tedavisi için azitromisin %1,5 (Grup 1) göz damlası (3 gün günde 2 kez) veya netilmisin %0,3 (Grup 2) göz damlası (günde 4 kez 1 hafta boyunca) uygulanmıştır. Klinik bulgular 3. ve 7. günde değerlendirilmiştir. Klinik iyileşme (konjonktival hiperemi ve sekresyonun olmaması) Grup 1'de 3. gün, Grup 2'de 7. gün değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 92 olgu randomize edilmiş ve iki grupta da tedavi iyi tolere edilmiştir. Klinik yanıt 3. ve 7. günde değerlendirilmiştir. Tedavi yanıtı iki grupta da birbirine yakın saptanmıştır. (sırasıyla, %91,3 ve %89,1). En sık rastlanan oküler yan etki azitromisin grubunda göz iritasyonu (%15,2) iken, netilmisin %0,3 grubunda konjonktival hiperemi (%13,0) olarak görülmüştür.

Sonuç: Çocuklardaki bakteriyel konjonktivit tedavisinde, benzer klinik yanıtlar görülmüş olsa da, azitromisin %1,5 göz damlası netilmicin %0,3 göz damlasına göre daha kısa süreli ve günde iki kez uygulanması açısından daha uygun ve güvenilir gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Azitromisin, bakteriyel konjonktivit, göz damlası, netilmisin

ABSTRACT

Objective: To compare the safety and efficacy of 1.5% azithromycin eye drops with 0.3% netilmicin ophthalmic solution in a pediatric population with purulent bacterial conjunctivitis.

Methods: Patients received either azithromycin (1.5%) (Group 1) (twice daily for 3 days) or netilmicin (0.3%) (Group 2) eye drops (four times daily for 7 days) to treat bacterial conjunctivitis. Clinical signs were evaluated on day 3 and 7. The primary variable was the clinical cure (absence of bulbar conjunctival injection and discharge) on day 3 for Group 1 and day 7 for Group 2.

Results: A total of 92 patients were randomized, and both study medications were well tolerated. Clinical signs were evaluated on day 3 and 7. Clinical cure rate was similar between two groups (91.3% vs 89.3%, respectively). The most frequently observed ocular adverse events in the azithromycin group were eye irritation (15.2%) and conjunctival hyperemia (13.0%) in the netilmicin %0.3 group.

Conclusion: Despite their similar clinical responses in the treatment of children with bacterial conjunctivitis, azithromycin (1.5%) eye drops is safe and can be administered with a more convenient twice-a-day dosing regimen when compared with netilmicin (0.3%) eye drops.

Key words: Azithromycin, bacterial conjunctivitis, eye drops, netilmicin

Alındığı tarih: 15.04.2014

Kabul tarihi: 23.06.2014

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Özgür Zengin, 6076/4 Sok. No:1 D:5 M. kasman Apt. Karşıyaka-35520-İzmir

e-mail: mehmetozgurzengin@yahoo.com

GİRİŞ

Bakteriyel konjonktivit sık görülen ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyondur. Çocukluk çağı konjonktivitlerini etiyolojik olarak; %78 oranında bakteriyel ajanlar oluşturur. Bunların %58'ini Hemophilus influenza oluşturur. Diğer ajanlar arasında sıklıkla ajan patojen olarak; *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* ve *Moraxella catarrhalis*'dir ⁽¹⁾.

Bakteriyel konjonktivit konjonktival hiperemi ve mukopürülan sekresyon ile karakterizedir ⁽²⁾. Oldukça bulaşıcıdır ve yakın teması olanlarda epidemik salgın oluşturabilir ⁽³⁾. Bakteriyel konjonktivitlerde kendiliğinden iyileşme olabilir.

Ajan patojene spesifik etkin tedavi; hızlı iyileşme, hastalık süresinin kısalması, tedavi geçreksinimini azaltması, okuldan/günlük yaşamdan daha az süre kaybına neden olması, daha az işgücü kaybı, hasta ve ebeveyn için daha az masraf ve hasta memnuniyeti sağlanması gibi yararları mevcuttur. Hafif olgular genellikle 5-10 gün içinde kendi kendini sınırlar. Topikal antibiyotik kullanımının sunni gözyaşı kullanımı ile karşılaştırıldığı çalışmalarda tedavi süresini ve bakteri yoğunluğunu azalttığı gösterilmiştir ⁽⁴⁻⁸⁾, ayrıca topikal antibiyotik tedavisi enfeksiyonun yinelenmesini ve bulaş riskini azaltmaktadır ⁽⁴⁾.

Tedavide en uygun yaklaşım, kültür antibiyogram sonucuna göre tedavi verilmesidir. Bu çoğu zaman olası olamamaktadır. Geniş spektrumlu, bakterisid özelliği olan ve kullanım kolaylığı olan antibiyotik kombinasyonları (basitrasin+neomisin sülfat), streptokok ve stafilokoklardan dirençli olanlar için aminoglikozit grubu antibiyotikler (gentamisin, tobramisin, netilmisin) uygulanabilir. Flourokinolonlar, kullanım konusunda dikkat edilmesi gereken antibiyotiklerdir, Streptokok ve stafilokoklara beklendiği kadar etkileri olmayabilir, aminoglikozitler kadar etkili değildir ve yenidoğanda ve bir yaşın altındaki hastalarda kullanım izinleri yoktur. Gatifloksasin ve moxifloksasin DNA giraz ve DNA tip IV topoizomeraaz üzerinden blokaj yaparak etkilidir. Gram pozitif etkili ve flourokinolonlara dirençli *Staphylococcus*

aureus'a, *Streptococcus pneumonia* ve *Streptococcus viridans*'a etkilidir.

Azitromisin, azalid grubuna ait ikinci nesil bir makroliddir. Bakteriyel protein sentezini inhibe ederek etki eder. Çocuklarda bakteriyel konjonktivit tedavisinde elimizde erişkin popülasyonun aksine birkaç seçenek vardır. Rutin tedavide kullanılan bir çok ilaç en az bir hafta kullanılmakta ve günlük dozlamı günde dört kere bir damla şeklindedir. Çocuklarda damla kullanmanın zorluğu göz önüne alındığında daha az sürede daha az sıklıkta damla kullanımı bir avantaj olabilecektir.

Bu çalışmada çocuklardaki bakteriyel konjonktivit tedavisinde üç günlük azitromisin %1,5 tek dozluk oftalmik solüsyon ile yedi gün kullanılan netilmisin %0,3 tek dozluk oftalmik solüsyonun tedavideki etkinlik ve güvenirliliği karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya gözde mukopürülan akıntı ve konjonktival hiperemi nedeniyle Ekim 2013- Şubat 2014 tarihleri arasında polikliniğe başvuran pediatrik olgular dâhil edildi. Prematüre doğum veya eşlik eden oküler rahatsızlığı olan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca sistemik hastalığı olan ve diğer sistemik sorunları için tedavi alan olgular çalışmaya dâhil edilmedi. Hastalar konjonktivit tedavisi için randomize sırayla iki gruba ayrıldı. Birinci gruba azitromisin % 1,5 (Azyter, Laboratoires Théa, France) ikinci gruba netilmisin % 0,3 tek dozluk (Netira, S.I.F.I. S. pA. , Catania, Italy) göz damlası başlandı.

Çalışmada Helsinki deklarasyonuna uyuldu ve hasta yakınlarından bilgilendirilmiş olur formu alındı. Birinci gruba üç günlük günde iki kez olmak üzere azitromisin tedavisi ikinci gruba ise günde dört kez bir haftalık netilmisin tedavisi uygulandı. Tüm hastalar 3. ve 7. günde ikinci araştırmacı tarafından hastanın hangi tedaviyi aldığını bilmeksizin değerlendirildi. Hasta uyumu, tedaviye yanıt (kızarıklığın geçmesi, sekresyon ve çapaklanmanın sonlanması) ve yan etki profilleri (yanma, batma, kaşıntı, görme bulanıklığı) değerlendirildi. Bulguların belirtilen süre

içinde kısmen gerilediği olgular tedavi açısından başarısız olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya her iki grupta 46 olgu olmak üzere toplam 92 olgu dâhil edildi. Birinci grupta 26 erkek 20 kız ikinci grupta 24 erkek 22 kız olgu bulunmaktaydı. Birinci grubun yaş ortalaması 6.2 ± 1.1 , ikinci grubun yaş ortalaması 6.6 ± 1.2 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla, $p_1=0.147$, $p_2=0.675$). Olguların demografik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tedavi etkinliği değerlendirildiğinde birinci grupta 42 (%91.3) olgu ikinci grupta 41 (%89.1) olguda tedavi başarılı olarak saptandı. İki grup arasında tedavi başarısı açısından birbirine üstünlük gözlenmedi ($p=0.726$). Yan etki profili açısından bakıldığında birinci grupta 12 ikinci grupta 11 olguda yan etki gözlemlendi. Yan etki profili açısından iki grup arasında istatistiksel fark izlenmedi ($p=0.810$). Sık görülen yan etki profili Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubunun genel özellikleri.

	Grup 1	Grup 2	p
Olgu sayısı	46	46	
Cinsiyet (erkek/kız)	26/20	24/22	0.675
Yaş*	6.4 ± 2.1	6.6 ± 2.2	0.147

*Değerler ortalama+standart sapma cinsinden verilmiştir

Grup1: Azitromisin % 1,5 kullanan olgular

Grup 2: Netilmisin % 0.3 kullanan olgular

Tablo 2. Sık görülen yan etki profili.

	Azitromisin %1.5 (n=46)	Netilmisin %0.3 (n=46)	Toplam (n=92)
Göz irritasyonu	7 (%15.2)	5 (%10.9)	12 (%13.0)
Konjonktival hiperemi	5 (%10.9)	6 (%13.0)	11 (%12.0)
Konjonktivit	4 (%8.7)	5 (%10.9)	9 (%9.8)
bulgularında artma			

TARTIŞMA

Bakteriyel konjonktivit tedavisi özellikle çocuk

yaş grubunda tedaviye uyum ve damla kullanımını açısından sıkıntı yaratabilmektedir. Azyter® yeni bir topikal göz damlasıdır. Göreceli olarak kısa süreli tedavi edici özelliği ve düşük dozlamı yanı sıra geniş spektrumu, özellikle çocuk yaş grubunda kullanım kolaylığı açısından ilacı avantajlı kılmaktadır. Tek dozluk plastik tüplerde olması kontaminasyon riskini azaltmaktadır. Çalışmamızda karşılaştırma için yine tek dozluk preparatı olan Netira® göz damlası tercih edilmiştir.

Bu çalışmada pürülan konjonktivit tedavisinde kısa süreli (üç günlük) tedavi rejiminin etkinlik ve güvenilirliği yine tek doz diğer bir preparat ile karşılaştırılmıştır. İki grup arasında tedavi etkinliği yan etki profili benzer bulunmuş iki grup arasında birbirine üstünlük izlenmemiştir. Netilmisin tedavisi günde dört kez ve bir hafta sürmüştür⁽⁹⁾. Birinci grupta dört ikinci grupta beş olgu tedavi süresi sonunda tam klinik düzelme gözlenmediği için tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirilmiş bu olguların tedaviyi düzenli uygulamadıkları tespit edilmiştir.

Tedavi planladığımız hastalar literatürde belirtildiği gibi yoğun mukopürülan sekresyon ve konjonktival hiperemisi olan olgulardan oluşmaktaydı⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Çalışma sonunda her iki tedavi de etkin bulunmuştur. Klinik tedavi başarısı birinci grupta %91.3, ikinci grupta %89.1 olarak izlendi. Klinik tedavi yanıtları literatürle uyumlu olarak saptanmıştır⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Azitromisin damla, netilmisin damlaya göre daha kısa sürede klinik tabloda düzelme sağlamıştır. Her iki ilaç arasında tedavi toleransı açısından fark izlenmemiştir. Her iki grupta da oküler yüzey hasarı görülmemiştir. Tobramisin ile karşılaştırılan çalışmalarda da benzer bulgular saptanmıştır⁽¹⁶⁾.

Bu çalışma çocuklarda bakteriyel konjonktivit tedavisinde üç gün azitromisin tedavisinin en az diğer antibiyotik kadar etkili olduğunu göstermiş ve yan etki profilleri de benzer olarak görülmüştür. Özellikle çocukluk çağında düzenli ve sık göz damlası kullanımını zorluğu göz önüne alınırsa üç günlük tedavinin bir avantaj olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Patel PB, Diaz MC, Bennett JE, Attia MW. Clinical features of bacterial conjunctivitis in children. *Acad Emerg Med* 2007;14:1-5.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.2007.tb00359.x>
2. Syed NA, Chandler JW. Bacterial conjunctivitis. In: Tabbara KF, Hyndiuk RA. Eds. *Infections of the eye*. Vol. 8. 2nd edn. Boston, USA. Little, Brown and Co., 1986: 69-84.
3. Martin M, Turco JH, Zegans ME, et al. An outbreak of conjunctivitis due to atypical *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2003;348:1112-1121.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022521>
4. Sheikh A, Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2001;51:473-477.
5. Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, McLean S, Nurmatov U. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD001211.
6. Hwang DG, Schanzlin DJ, Rotberg MH, Foulks G, Raizman MB. A phase III, placebo controlled clinical trial of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1004-1009.
<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.87.8.1004>
7. Sheikh A. Acute bacterial conjunctivitis. In: Wormald R, Smeeth L, Henshaw K, eds. *Evidence-based ophthalmology*. Vol. 5. London, UK: BMJ Books, 2004: 33-35.
8. Otkun MT, Özbey N, Kömür B, Çömez AT, Akçalı A, Eser İ. Bakteriyel Konjunktivit Tedavisinde Antibiyotik Tercihi ne Olmalı? *Turkish J Ophthalmol* 2010;40(6):354-358.
9. Papa V, Aragona P, Scuderi AC, Blanco AR, Zola P, Di BA, et al. Treatment of acute bacterial conjunctivitis with topical netilmicin. *Cornea* 2002;21(1):43-47.
<http://dx.doi.org/10.1097/00003226-200201000-00010>
10. Lichtenstein SJ, Rinehart M. Efficacy and safety of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis in pediatric patients. *J AAPOS* 2003;7:317-324.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1091-8531\(03\)00168-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1091-8531(03)00168-X)
11. Rietveld RP, ter Riet G, Bindels PJ, Sloos JH, van Weert HC. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ* 2004;329:206-210.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38128.631319.AE>
12. Schwab IR, Friedlaender M, McCulley J, Lichtenstein SJ, Moran CT. A phase III clinical trial of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution versus 0.3% ofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Ophthalmology* 2003;110:457-465.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01894-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01894-8)
13. Yee RW, Tepedino M, Bernstein P, Jensen H, Schiffman R, Whitcup SM. A randomized, investigator-masked clinical trial comparing the efficacy and safety of gatifloxacin 0.3% administered BID versus QID for the treatment of acute bacterial conjunctivitis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:425-431.
<http://dx.doi.org/10.1185/030079905X30699>
14. Tabbara KF, El Sheikh HF, Islam SM, Hammouda E. Treatment of acute bacterial conjunctivitis with topical lomefloxacin 0.3% compared to topical ofloxacin 0.3%. *Eur J Ophthalmol* 1999;9:269-275.
15. Kernt K, Martinez MA, Bertin D, Stroman D, Cupp G, Martínez C et al. A clinical comparison of two formulations of tobramycin 0.3% eyedrops in the treatment of acute bacterial conjunctivitis. *Eur J Ophthalmol* 2005;15:541-549.
16. Cochereau I, Meddeb-Ouertani A, Khairallah M, Amraoui A, Zaghoul K, Pop M et al. 3-day treatment with azithromycin 1.5% eye drops versus 7-day treatment with tobramycin 0.3% for purulent bacterial conjunctivitis: multicentre, randomised and controlled trial in adults and children. *Br J Ophthalmol* 2007;91:465-469.
<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2006.103556>