

Bakteriyel Endokardit Profilaksisinde Klaritromisin ve Klindamisin Etkinliğinin Karşılaştırılması

THE COMPARATIVE INVITRO ACTIVITY OF CLINDAMYCIN AND CLARITHROMYCIN IN BACTERIAL ENDOCARDITIS PROPHYLAXIS

Murat Necip MUTLU*, İbrahim Sina UÇKAN**, Osman ERGANİŞ***

* Dr.,SÜ Dişhekimliği Fakültesi, ADÇH ve Cerrahisi AD,
** Prof.Dr.,SÜ Dişhekimliği Fakültesi, ADÇH ve Cerrahisi AD,
-*** Prof.Dr.,SÜ Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, KONYA

Özet

Amaç: Preoperatif tek doz verilen, klaritromisin ve klindamisin serum seviyelerinin karşılaştırılması ve klaritromisin bakteriyel endokardit profilaksisinde kullanılabilirliğinin belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

Materyal ve Metod: Klindamisin ve Klaritromisin verilen 64 hastada, sekizerli olmak üzere 4 grup halinde 0.5, 1, 1.5. 2. 'inci saatlerde antekubital venden 3 ml kan örnekleri alındı. Alınan örneklerdeki antibiyotik, çukur agar tekniği ile Baeto Penassay Seed Agar üzerine yayılmış *S. kılca* ATCC 9341 susuna karşı oluşturdukları inhibisyon zonları ölçüldü.

Bulgular ve Sonuç: Çalışmada klindamisin ve klaritromisin serum konsantrasyonları Minimum Antibiyotik Konsantrasyonu (MAK) değerlerinin üzerinde bulunmuştur. Ancak klaritromisinde bu değerler daha fazladır. Bu çalışma endokardit profilaksisinde klaritromisin ve klindamisin alternatif bir antibiyotik olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyel endokardit, Klaritromisin, Klindamisin, Profilaksi

T Klin Diş Hek Bil 1998,4:77-81

Klaritromisin 6.0 metil critromisin yapısında geniş spektrumlu yeni bir makrolid antibiyotiktir. Klaritromisinin gram pozitif koklara eritromisinden daha etkili olduğu, daha iyi tolere edildiği ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olduğu kabul

Yazışma Adresi: Dr.M. Necip MUTLU
Selçuk Üniversitesi
Dişhekimliği Fakültesi
ADÇH ve Cerrahisi AD
42079 Kampus, KONYA

Summary

Purpose: The purpose of the study is to compare plasma concentration levels of clindamycin and clarithromycin following a single preoperative dose and determine its usage in endocarditis prophylaxis against bacterial endocarditis.

Materials and Methods: Clindamycin and clarithromycin administered 64 patients were divided into four groups (8 patient each) and 0.5, 1, 1.5 and 2 hours after the administration of antibiotics 3 ml blood samples were obtained from antecubital vein. For each concentration of the antibiotics, using the well agar technique, inhibition zones were formed against *S. lutea* ATCC 9341 strain as the test organism spread over Bacto Penassay Seed Agar.

Results and Conclusion: In this study MIC (Minimum antibiotic concentrations) values of clindamycin and clarithromycin were found to be above the therapeutic dose in plasma, but the values of clarithromycin were much higher than clindamycin. This study showed that clarithromycin could be used as an alternative antibiotic for prophylaxis of endocarditis.

Key Words: Bacterial Endocarditis, Klaritromisin, Clindamycin, Prophylaxis

T Klin J Dental Sci 1998, 4:77-81

edilir (1,2). Klaritromisinin plazma ve dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaştığı, dokulardaki konsantrasyonunun plazmadan daha yüksek olduğu da bilinir (3,4).

Klindamisin gram pozitif koklar ve bazı anaeroblarca oluşturulan enfeksiyonlara karşı etkin bir antibiyotik olmaya devam etmektedir (5,6). Eritromisinle görülen gastrointestinal problemlerin, klindamisin ile daha az görülmesi, klindamisin daha yaygın kullanımına sebep olmuştur. Klindamisin 150 mg dozunda ağızdan alındığında

doruk plazma düzeyine 45-60 dk'da erişilir. Klaritromisin ise oral 250 mg'lık dozdan 2 saat sonra serum konsantrasyonu en yüksek değere ulaşılır (7,8).

Konjenital veya sonradan kazanılmış kalp kapakçığı hastalığı veya endokardiyal defektlerde, kalp kapakçığı protezleri kullananlarda veya daha önce geçirilmiş enfektif endokardit hikayesi olan hastalarda cerrahi işlem öncesi antibiyotik profilaksisi gereklidir. Bu amaçla klindamisin ve eritromisin, penisilinlere alternatif olarak kullanılmaktadırlar. Bakteriyel endokardit profilaksismde, geniş spektrumlu olması ve yüksek kan seviyesi sağlaması gibi özelliklerinden dolayı genelde en çok tercih edilen antibiyotik amoksisilindir. Klindamisin amoksisiline alternatif olarak kullanımı, eritromisin bazı yan etkileri nedeniyle yaygınlaşmaktadır. Ancak makrolid eritromisin yan etkisinin azlığı ve etki spektrumu (5,6,9) düşünülecek olursa bu antibiyotığın bakteriyel endokardit profilaksismde etkili olabileceğini düşünülmektedir.

Bu çalışma tek doz preoperatif klaritromisin ve klindamisin serum seviyelerinin karşılaştırılması ve bakteriyel endokardit profilaksisinde yaygın olarak kullanılan amoksisilinc alternatif bir oral antibiyotığın kullanılabilirliğinin belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışma S.Ü. Dişheknliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilhn Dalı ile S.Ü. Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Vertikal pozisyonda 20 yaş dişleri olan hastaların operasyondan 2 hafta öncesine kadar antibiyotik veya başka ilaçlarla tedavi edilmemiş olmasına dikkat edildi. Hastalar yapılacak işlem, ilaçların kullanımı ve operasyon esnasında alınacak kan örneği konusunda bilgilendirildi. Otuziki hastada Klindamisin (*Klindan 300mg) ve otuziki hastada klaritromisin (**Klacid 500mg) (Toplam 64 hasta) kahvaltıdan iki saat sonra 200 ml su ile verildi. Bütün operasyonlarda 1/100000 uk adrenalın içeren Articain

(Ultracain HCL) ile alveolaris inferior ve bukkal sinir blokları yapıldı.

Klindamisin verilen ve Klacid verilen 32 hastada, sekizerli olmak üzere 4 grup halinde 0.5, 1, 1.5, 2.'inci saatlerde antekubital venden 3mL kan örneği alındı. Örnekler santrifüje edilerek serumları ayrıldı.

Örneklerde Antibiyotik Aranması

Önceden çukurlar açılarak hazırlanmış ***Bacto Penassay Seed Agar taze *Sarcina lutea* ATCC 9341 susundan yaklaşık 1×10^8 cfu yayılıp bir süre etüvde bekletildikten sonra, çukurlara örneklerden hazırlanan serum örnekleri konuldu. 37°C'de 14-16 saat inkübasyondan sonra oluşan inhibisyon zonları milimetrik olarak ölçülerek standart eğriden Klindamisin ve Klacid miktarları belirlendi. Serumun 1 mL'sindeki antibiyotik miktarları hesaplandı (10-12).

Standart Eğrinin Hazırlanması: Çalışmada kullanılan antibiyotiklerin %1 PBS (pH 6,0) ile katlı dilüsyonları (Klindan 0.12, 0.26, 0.54, 1.04 Lig /n1L ve Klacid 0.04, 0.2, 1.0, 5.0, 12.5 Lig /raL) için her bir yoğunluktaki antibiyotığın Bacto Penassay Sced Agar üzerine yayılmış *S. lutea* ATCC 9341 susuna karşı çukur agar tekniği ile oluşturdukları inhibisyon zonları milimetrik olarak ölçülerek standart eğri hazırlandı (13).

Bulgular

Çalışmada zamana göre serumda tespit edilen klaritromisin miktarları 0.5'inci saatte 2.45 ug/mL, 1'inci saatte 4.05 Lig/mL, 1.5'uncu saatte 4.17 Lig/mL ve 2'inci saatte 5.70 ıg/u1L olarak saptandı (Tablo 1). Klindamisin miktarları ise 0.5'inci saatte 2.149 Lig/mL, 1'inci saatte 0.795 lig/mL, 1.5'uncu saatte 0.566 Ltg/mL ve 2'inci saatte 1.033 ıg/mL

Tablo 1. Zamana göre serumda tespit edilen klaritromisin miktarları (Aritmetik Ortalama±SD)

Zaman (Saat)	Hasta Sayısı	Serumdaki Klaritromisin miktarı (ug/mL)
0.5	4	2.45±2.0
1.0	4	4.05-2.1
1.5	7	4.17Ü.6
2.0	5	5.70±.L3

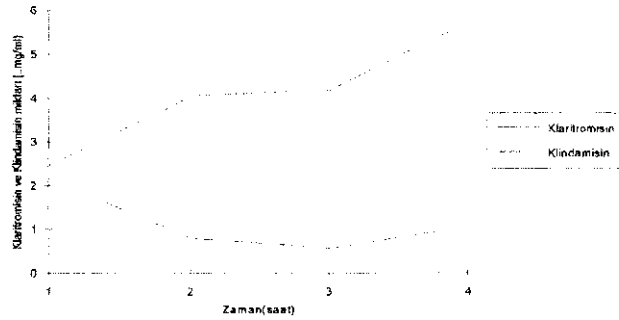
* *Bilim ilaç San. ve Tic. A. Ş., İstanbul.*

** *Abbott İlaç San. ve Tic. A. Ş., İstanbul.*

****Antibiotic Medium No1, Difco, USA.*

Tablo 2. Zamana göre serumda tespit edilen klindamisın miktarları (Aritmetik Ortalama±SD)

Zaman (Saat)	Hasta Sayısı	Serumdaki Klindamisın miktarı (Ug/mL)
0.5	5	2.15Ü.6
1.0	4	0.80±1.()
1.5	7	0.57±0.0
2.0	7	1.03Ü.0

**Grafik 1.** Örneklemeye zamanına göre klaritromisin ve klindamisın serumda değişen antibiyotik miktarları.

olarak saptandı (Tablo 2). Antibiyotik zonu hiç oluşturmuş örnekler değerlendirmeye alınmadı. Örneklemeye zamanına göre klaritromisin ve klindamisın serumda değişen antibiyotik miktarları ise Grafik 1'de görülmektedir.

Tartışma

Protetik kalp kapakçığı taşıyanlar, romatoid kalp rahatsızlığı olanlar, konjenital kalp defekti bulunanlar, organ transplantasyonu nedeniyle immunosupresif ilaç kullananlar, lösemili hastalar, ilerlemiş lenfoma ve diğer neoplastik hastalıkları olanlar ciddi olarak bakteriyemi tehlikesi altındadırlar. Bu tip hastalara yapılacak bir tedavide veya cerrahi işlemde profilaksi gerekir. Buradaki amaç bakteriyemi sonucu mikroorganizmalar tarafından klinik bir problem ortaya çıkmadan, mikroorganizmaları ortadan kaldırmak, çoğal-

malarını önlemek ve endokardiuma yapışan mikroorganizmaları uzaklaştırmaktır (14,15).

Terapötik amaçla kullanılan bir antibiyotığın konsantrasyonunun etkili olması istenen bölgede Minimum Antibiyotik Konsantrasyonunun (MAK) 3-4 katı olması gerekmektedir. Bakteriyel endokardit profilaksisinde hem plazma hemde doku konsantrasyonları önemli iken lokal enfeksiyonlarda ise sadece doku konsantrasyonları önemlidir. (14,16,17).

Bakteriyel endokardit profilaksisinde başlangıçta antibiyotik profilaksisi primer olarak a-hemolitik streptokokların eliminasyonları için geliştirilmiştir. Profilaksisinde penisilin yüksek kan seviyesi oluşturduğu için ilk tercih edilen antibiyotiktir. Daha sonraki çalışmalarda bakteriyemi de diğer mikroorganizmalarla birlikte anaerobik mikroorganizmaların varlığı da ortaya çıkınca profilakside penisilin+metranidazol kombinasyonu önerilmiştir. Eğer penisilin allerjisi varsa klindamisın veya eritromisin seçilebilir (14-16,18).

Klindamisın, penisilin kullanılmıyorsa alternatif olarak kullanılabilmesi, eritromisinden daha üstün olduğu rapor edilmiştir (6,19). Adams ve arkadaşları klindamisının; hem invivo hem invitro olarak, kemik ve granülasyon dokularında yüksek kan seviyelerine ulaştığı bildirmişlerdir (20). Klindamisının kemik dokusuna iyi pénétre olduğu, akut, kronik osteomyelit ve sinüzit tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (7,8). Hoogeterp ve arkadaşları invivo çalışmalarında, plazma ve doku konsantrasyonları açısından klindamisının eritromisine göre 2.20 ve 1.48 kat etkili olduğunu bulmuşlardır (21).

Eritromisin, penisilin türevlerine olan alerji olasılığı yüzünden ve klindamisının kullanılmadığı durumlarda tercih edilmektedir. (14). Canell ve arkadaşları (22) kan kültürü çalışmalarında, eritromisin'in streptokokal endokarditte "yeterli etkiye sahip olmadığını" ve başka bir çalışmada yine Sterron ve Serruys, (19) eritromisin'in endokardit profilaksisinde etkisinin "şüpheli" olduğunu ve alternatif antibiyotik kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir. Gill ve Scully, (7) kan kültürlerinden elde edilen streptokoklarda eritromisine giderek artan direnç rapor etmişlerdir. Ancak Williams ve arkadaşları ise (23) invitro çalışmalarında, eritromisin'in dental sepsis tedavisi

ve endokardit profilaksisinde yararlı olduğunu açıklamışlardır.

Hritromisinin normal preparatlarının yetersizliği makrolit guruplarının geliştirilmesiyle yüksek plazma konsantrasyonu elde edilmiş ve hakkındaki olumsuz düşünceler giderilmiştir. Böylece bakteriyemiyi önlemeye yönelik mikrobiyolojik bulguların üremesi engellediği bulunmuştur. Klaritromisin kan ve dokularda yüksek konsantrasyonda olması risk altındaki hastanın kandaki mikroorganizma sayısını azaltırken diğer taraftan kapakçıklar üzerine mikroorganizmaların yerleşmesini önlenmiş olacaktır (1,2,23,24,25),

Bu çalışmada klaritromisin plazma seviyesine oral yoldan alındıktan sonra, en yüksek 2'inci saatte bulunmuştur. Bu literatürle uyumludur (3,4). Klindamisin ise en yüksek seviyesine 0.5'inci saatle ulaşmıştır. Literatürde de klindamisin için doruk plazma düzeyi 45 dakika olarak bildirilmiştir (7,8).

Bir antibiyotiklerin kan seviyesinin (plazma) düşük olması antibiyotiklerin dokuya geçişinin fazla olduğunu dolayısıyla doku konsantrasyonunun yüksek olduğunu gösterebilir. Buna en güzel örnek azitromisindir. Doku konsantrasyonu yüksek ancak plazma konsantrasyonu düşüktür. Bu antibiyotik lokal enfeksiyonlarda etkiliyken endokardit profilaksisinde düşük plazma konsantrasyonu nedeni ile uygun değildir. Bakteriyel endokardit profilaksisinde ise plazma konsantrasyonları önemlidir (14,16,24,25). Klaritromisin ise makrolid grubu antibiyotiklerden olup yüksek plazma konsantrasyonuna sahip bir antibiyotik olarak bilinmektedir (23).

Çalışmamızda oral yoldan alınan 500 mg klaritromisin kan seviyesinin; ilk iki saatte endokardit profilaksisi açısından önemli olan tüm mikroorganizmalar için MAK değerinin 5 kat üzerinde olduğu saptanmıştır. Oral yoldan alınan 300 mg klindamisin kan seviyesinin ise ilk iki saatte MAK değerinin bazı mikroorganizmalar için (croplak dozun üzerinde bazı mikroorganizmalar için ise sınırda olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak klindamisin'in serum konsantrasyonları MAK değerlerinin üzerindedir. Ancak klaritromisinde bu değerler MAK değerinden 5 kat yüksektir. Bu da endokardit profilaksisinde klaritromisin de klindamisin gibi kul-

lanılabilecek bir antibiyotik olduğunu göstermektedir. Ancak bu gibi sınırlı sayıda hasta grubundan elde edilen sonuçların, daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fraschini F, Scaglione F, Demartini ti; Claritromycin Clinical Pharmacokinetics. Clin Pharmokinet 25: (X), 1993
2. Klein JO: Claritromycin: Where do we go from Here? Pediatr Infect Dis 12: 148, 1993.
3. Scppala H, Nissinen A, Jarvinen II. et al: Resistance to erythromycin in group A streptococci. N Engl J Med 335:292, 1992
4. Stein GE, Havlicek DH: The New macrolide antibiotics. Azitromycin and claritromycin. Postgrad Med J 68: 1992
5. Raebel MA, Browne BA: Clindamycin, erythromycin, and the newer macrolides. Clin Pediatr Med Surg 2: 409, 1992
6. Smilack JD, Wilson VR, Cockken FR: Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin, and metronidazole. Mayo Clin Proc 66: 1270, 1991
7. Gill Y, Scully t: Orofacial odontogenic infections: Review of microbiology and current treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 70: 155, 1990
8. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, 5'li ed. Prentice-Hall Inc 684, 1992
9. Alger LS, Lovchik JC: Comparative efficacy of clindamycin versus erythromycin in eradication of antenatal chlamydia trachomatis. Am J Obst Gynec 153: 375. 1991
10. Akimoto Y, Ivomiya M, Kaneko K., et. al: Ampicillin concentrations in human serum, gingiva, mandibular bone, dental follicle and dental pulp following a single oral administration of bacampicillin. J Oral Maxillofac Surg 44: 107, 1986
11. Akimoto Y, Nishimura H, Komiya VI. et. al: Ampicillin concentrations in Human dental granuloma after a single oral administration of talampicillin. Antimicrob Agents Chemother 4: 566. 1988
12. Akimoto Y, Kaneko K, Fujii A, Yamamoto II: Ampicillin concentration in human radicular granuloma following a single oral dose of bacampicillin. J Oral Maxillofac Surg 50: 11. 1992
13. Arret B, Johnson DP, Kirshbaum A; Outline of details for microbiological assays of antibiotics: Second revision. J Pharm Sci 60: 1689. 1971
14. Little JW: Antibiotic prophylaxis for prevention of endocarditis and infections of major joint prostheses. O U T Opinn Dent 2: 93. 1992
15. Weitkanip MR, Caputo GM: Antibiotic prophylaxis: update on common clinical uses. Am Fam Physician 4: 597, 1993

16. Wilcox MM, Winstanley T(i. Spencer RC, Douglas CW: Failure of two macrolide antibiotics to prevent post-extraction bacteraemia. *Br Dent J* 6: 170. 1991
17. Topazi RG, Goldberg MF: Oral and maxillofacial infections. 3rd ed.. Philadelphia, W.B. Saunders Company. 1994
18. Kaiiow.sky J, Ferguson .I, Zhanel G: A review of commonly prescribed oral antibiotics in general dentistry. *J Can Dent Assoc* 3: 292. 1993.
19. Stemon J, Serruys E: Prevention of bacterial endocarditis: Current recommendations. *Rev Med Brux* 4: 119, 1993
20. Adams K, Couch L, Cierny G, Calhoun J, Mader JT: In-vitro in-vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Clin Orthop Relat Res* 278: 244. 1992
21. Hooge.terp JJ, Maltic H, Van Furth R: Activity of erythromycin and clindamycin in experimental staphylococcus aureus infection in normal and granulocytopenic mice. A comparative in-vivo and in-vitro study. *Scand J Infect Dis* 1: 123, 1993
22. Canell H, Kerawala C, Sefton AM, et. al: Failure of two macrolide antibiotics to prevent post-extraction bacteraemia. *Br Dent J* 6: 170, 1991
23. Williams JD, Maskell JP, Shairt H, Chrysos G, Sefton AM, Fraser HY: Comparative in-vitro activity of erythromycin, macrolides (erythromycin, claritromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 Against oral organisms. *J Antimicrob Chemother* 1: 27, 1992
24. Longman LP, Pearce PK, McGowan P, Hardy P, Martin MV: Antibiotic resistant oral streptococci in dental patients susceptible to infective endocarditis. *J Med Microbiol* 1: 33, 1991.
25. Peters HD, Friedei HA, Mc Lavish D: Erythromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 5: 750. 1992