

CİNSEL TEMASLA BULAŞAN HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE MAKROLİDLERİN YERİ

Güzin ÖZARMAĞAN

Macrolides in the treatment of sexually transmitted diseases.

Cinsel temasla bulaşan hastalıklar (CTBH) terimi heterojen ve geniş bir infeksiyöz hastalık grubunu kapsamaktadır. Eskiden veneriyen hastalıklar adı altında sifiliz (Sy), gonore (Go), yumuşak şankr, lenfogranuloma venereum (LGV) ve granuloma inguinale olmak üzere beş hastalık incelenmektedir. Günümüzde CTBH'in genişleyen spektrumu çoğu deriyi tutan 15 klinik tabloyu içermektedir (23) (Tablo 1).

Tablo 1. Cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklar

| | |
|-----------------------------|------------------------|
| Gonore | Herpes urogenitalis |
| Nongonokoksik üretrit | Molluscum contagiosum |
| Trichomoniasis | Condyloma acuminata |
| Candidal vajinit ve balanit | Scabies |
| Seksüel travma | Pediculosis pubis |
| Yumuşak şankr | AIDS ve Kaposi sarkomu |
| Lenfogranuloma venereum | Sifiliz |
| Granuloma inguinale | |

Son 20 yıldır tüm dünyada CTBH sıklığında artışı olduğu bilinmekte, Amerika'da infeksiyöz hastalıklar arasında ilk sırayı aldığı kaydedilmektedir. Ciddi komplikasyonlara yol açmaları, yenidoğan sağlığını olumsuz yönde etkilemeleri nedeniyle toplum sağlığı açısından önemli sorun olan CTBH'da, hastanın ve cinsel eşinin erken ve uygun tedavisi ile komplikasyonların yanısıra hastalığın yayılması ve reinfeksiyon da önlenebilmektedir. CTBH tanısı, tedavisi ve takibi çoğu ülkede standart protokoller çerçevesinde yapılmaktadır (2). Bu protokollerdeki tedavi seçiminde şu kriterler gözönünde alınmaktadır (9):

Etkinlik:

Tüm hastalıklarda olduğu gibi CTBH tedavisinin seçiminde de en basit fakat önemli kriterdir. Başarı oranı % 90'nın altında olan yöntemler CTBH tedavisi için uygun kabul edilmemektedir. Önerilen dozların altında uygulamanın da tedavinin etkinliğini azaltacağı gerektir.

Toksisite:

Bazen dirençli olan CTBH tedavisinde, diğer infeksiyonlarda uygulanandan daha yüksek doz vermek gerekmektedir ve bu doz genellikle tolerans sınırında olabilmektedir. Reinfeksiyon nedeniyle yinelenen antimikrobiyen tedavilerde toksisite olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelerde bu konu daha fazla önem kazanmaktadır.

Tedavi gideri:

Gelişmekte olan ülkelerde tedavinin getireceği ekonomik yükün fazlalığı önemli sorundur. Diğer taraftan ucuz fakat uygun olmayan antibiyotiklerin kullanımının etkili olmaması,

sekonder hastalıklara yolaçabilmesi, direnç gelişimi gibi nedenlerle umulanın üzerinde ekonomik yük getireceği de düşünülmelidir.

Hastanın uyumu:

Hastayı gerçekten rahatsız eden semptomlu CTBH'da tedaviye uyum beklenebilir. Ancak Sy veya yumuşak şankırın genital ülseri veya gonorenin akut dönemdeki genital akıntı gibi hastayı doktora götürün semptomlar tedavili veya tedavisiz kısa sürede kaybolabilmekte veya şiddeti azalarak hastayı artık rahatsız etmemektedir. Ek olarak CTBH'in yayılmasını önlemek için riskli gruplarda yapılan taramalar sırasında veya cinsel eş oluş nedeniyle yapılan kontrolde taşıyıcı konumunda olduğu saptanan olguların da tedavisi gerekmektedir. Her iki durumda da rahatsız edici semptom olmadığından uzun süreli ve çok dozlu tedaviye uyum tam olmasını beklemek fazla iyimserlik olacaktır. CTBH'da ideal tedavi tek doz veya olabildiğince kısa süreli olmalıdır.

Diğer kullananlar için risk:

CTBH'daki tek doz tedavileri, kalıcı floranın antimikrobiyenlerle karşılaşmasını azaltarak bu organizmaların direnç riskini azaltmaktadır. Bu nedenle CTBH tedavisi için bu alan dışında kullanımı pek olmayan antibiyotiklerin seçilmesi uygundur.

1950'li yillardan beri kullanımda olan en eski makrolid, eritromisin, CTBH'ların tedavide tetrasisiklinlere alternatif olarak günümüzde yerini korumaktadır. Ana kullanım yeri Sy, nongonokoksik üretrit (NGU) ve yumuşak şankrdir. CTBH'lar alanında iki olay eritromisinin rolünün daha ileri araştırmasının nedeni olmuştur. Birincisi 1970'li yıllarda *Chlamydia trachomatis*'in pek çok patolojik durumun sorumlusu ve NGU'de en çok izole edilen mikroorganizma olduğunu belirlenmesidir (3,10). *Ureaplasma urealyticum*'un da etyolojik ajan olarak rol oynadığı NGU özellikle gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan CTBH'dir (3). İkinci olay ise 1976'dan beri penisilinaz üreten gonokokların görülmESİdir. Eritromisin hem *C. trachomatis*'e hem de penisiline dirençli *Neisseria gonorrhoeae*'ye etkili olmaktadır. Ancak gonorede tedavi tek doz uygulaması olup eritromisinle yapılan tek doz tedavisi başarılı olmamaktadır (15). Diğer taraftan A.B.D.'de % 45'e varan oranlarda gonorenin *C. trachomatis* infeksiyonuya beraberliğinin gösterilmesi üzerine tek dozla yapılan gonore tedavisinin NGU tedavisiyle sürdürülmesi gerekliliğini doğurmıştır (3,12). NGU'de ilk seçenek olarak tetrasisiklin kullanımı (7 gün süre ile 4x500 mg/gün tetrasisiklin veya 2x100 mg/gün doksisiklin), tetrasisiklinin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda alternatif olarak eritromisin (7 gün süre ile 4x500 mg/gün) önerilmektedir. *C. trachomatis* infeksiyonlarında bu tedavi rejimi ile % 95'in üzerinde klinik başarı sağlanmaktadır. Aynı bakterinin L₁, L₂, L₃ serotiplerinin neden olduğu diğer bir CTBH tablosu, LGV'da aynı tedavinin en azından iki hafta süreyle uygulanması gerekmektedir.

Sy'de vazgeçilemeyecek antibiyotik, etkinliği, ucuzluğu ve uygulama kolaylığı ile penisilindir. Duyarlık durumunda tetrasisiklin, tetrasisiklin uygulanamadığında ise eritromisinle tedavi verilmektedir. Sağlık Bakanlığı'ncı hazırlanan Frengi Savaş Yönetmeliği'nde Sy'in dönemine göre uygulanacak tedavi şekli belirtilmektedir. Buna göre alternatif antibiyotik olan eritromisinin günlük doz iki gram olmak üzere hastalıkın evresine uyacak şekilde 15-30 gün arasında değişen sürelerde kullanılması gerekmektedir.

Yumuşak şankırın etkeni olan *Haemophilus ducreyi*'nin antimikrobiyen ajanlara karşı duyarlılığı coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterdiğiinden tedavi seçiminde bu nokta dikkate alınmaktadır. Önerilen tedavi 7 gün süre ile 4x500 mg/gün eritromisin veya I.M. tek doz 250 mg seftriaksondur (2). Trimetoprim-sulfametoksazol de (7 gün süre ile 2x160/800 mg) kullanılabilir.

Eritromisinin yukarıda de濂ilen kullanım alanlarındaki etkinliği, ucuzluğu, güvenilirliği tartışılamaz, ancak günlük doz sayısının fazlalığı, tedavi süresinin uzunluğu dezavantajıdır. Hastanın uyumunu azaltan bu faktörlere iki gramlık günlük dozun yolaçağı artmış gastrointestinal yan etki insidensi de eklenmektedir (25).

Eritromisinin klinik endikasyonlarını kapsayacağı umulan yeni makrolidler üzerine klinik ilginin yoğunlaşmasının nedeni, günlük doz sayısının azlığı, enterik kaplama olmaksızın midede asit degradasyona dirençli oluşları ve muhtemelen gastrointestinal yan etkilerinin azlığıdır (4,6).

CTBH'lar içinde yeni makrolidlerin en çok çalışıldığı klinik tablo NGU ve servisit, en çok çalışılan yeni makrolid ise roksitromisindir. Serum yarılanma süresinin 12 saatin üzerinde oluşu bu antibiyotiğe günde iki kez uygulanma üstünlüğü sağlamaktadır (4). Prostat ve jinekolojik dokulara penetrasyonunun iyi oluşu, bu dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşması ve genital patojenler üzerine in-vitro aktivitesinin eritromisinle eşit olması, genitoüriner kanal infeksiyonlarında başarıyla kullanılabileceğini düşündürmüştür (1,5,9).

Tablo 2 ve 3'de özetlenen roksitromisinle yapılan çalışma sonuçlarına göre klinik başarı oranı % 86-100 arasında değişmektedir. Konuya ilgili kaynaklar üretritli hastalarda % 92, servikovajinitlerde % 81 klinik başarı bildirmektedir. Ancak tek bir çalışmada bu oran % 75'e düşmektedir (26). Dozla ilgili çalışma ise 300 mg'ın üzerindeki günlük dozun anlamlı bir fark sağladığını ortaya koymuştur (7). Toplam 637 hastayı kapsayan beş ayrı çalışmmanın genel değerlendirilmesi günlük ikiye bölünerek uygulanan 300 mg'lık dozlarla tüm bakteriyolojik başarı oranının % 90 olduğunu, etkenin *C. trachomatis* saptanın durumda yanıtın % 97, *U. urealyticum*'da % 88, *Mycoplasma hominis*'de % 73, *Gardnerella vaginalis*'de % 57 başarı sağladığı görülmüştür (8).

Karşılaştırmalı çalışmalarla klinik başarı açısından roksitromisinle, tetrasiykliner ve eritromisin arasında anlamlı fark bulunmamıştır (6,8,11).

Tablo 2. Genitoüriner infeksiyonlarda roksitromisinle yapılan karşılaştırmaz çalışma sonuçları.

| Araştıracı | Tanı | Tedavi | Hasta sayısı | Başarı (%) |
|------------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------|------------|
| Van Der Willigen ve ark (21) | NGU | 1x300 mg/7 gün | 152 | 90 |
| | | 2x150 mg/7 gün | 78 | 90 |
| Pedreira ve ark (13) | Klamidiyal üretrit, servisit | 2x150 mg/10 gün | 30 | 100 |
| Lassus ve Seppala (8) | NGU | 2x150 mg/10-20 gün | 93 | 97 |
| | | Sabah 150 mg, akşam 300 mg | 96 | 100 |
| Vitse ve ark (22) | Serviko vajinit, NGU | 2x150 mg/20 gün | 16 | 94 |
| Blanc ve ark (8'den) | NGU Servisit | 2x150 mg/7-14 gün | 270 | 86 |
| | | | 56 | 75 |
| Matsumoto ve Hara (26) | Klamidiyal üretrit, servisit | 2x100-300 mg/4-14 gün | 69 | 74 |

Tablo 3. Genitorüriner infeksiyonlarda roksitromisinle yapılan karşılaştırmalı çalışma sonuçları.

| Araştıracı | Tanı | Tedavi | Süre | Hasta Sayısı | Başarı (%) |
|----------------------|-----------------------|-------------------|----------|--------------|------------|
| Lasus ve Seppala (8) | NGU | Roks. 2x150 mg | 20 gün | 143 | 99 |
| | | Lym. 2x300 mg | 20 gün | 147 | 98 |
| Morel ve ark (11) | NGU ve servikovajinit | Roks. 300 mg/gün | 2-21 gün | 55 | 93 |
| | | Doksi. 200 mg/gün | 2-21 gün | 44 | 89 |
| Worm ve ark (25) | | Roks. 300 mg/gün | 7 gün | | 100 |
| | | Erit. 2x500 mg | 7 gün | | 100 |

Bildirilen yan etki oranları genellikle önemsenmeyecek kadar düşüktür (8). Kaydedilen en yüksek yan etki % 15 oranında olup gastrointestinal sistemle ilişkilidir, ancak hiçbir zaman tedaviyi engelleyecek düzeyde bulunmamıştır (6).

Roksitromisinden sonra geliştirilen makrolid, azitromisinin yapılan çalışma sonuçları CTBH'ların tedavisinde yeni bir devir açılacak izlenimi vermektedir. *In-vitro* çalışmalar *C. trachomatis*'e karşı eritromisin kadar, *N. gonorrhoeae*'ye karşı eritromisinden sekiz kez, *H. ducreyi*'ye karşı ise on kez daha aktif olduğunu göstermektedir (16, 18). En büyük avantajı yarılanma süresinin uzunluğu sayesinde tek doz kullanımına uygunlugudur (24). *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* ve *U. urealyticum*'un neden olduğu infeksiyonlarda doksissiklin ve azitromisinle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarla klinik ve bakteriyolojik başarı oranı % 100 civarındadır. Bu iki antibiyotik arasında etki yönünden anlamlı fark olmamakla beraber doz uygulama sıklığı azitromisine üstünlük sağlamaktır, bir gramlık tek dozun tedavi için yeterli olması ise en çarpıcı bulgu olarak kaydedilmektedir (7,20). Gonorede günümüzde uygulanmakta olan tek doz tedavisine karşın, azitromisin üretrit/servisit tedavisinde potansiyel üç avantaj taşımaktadır. Birincisi etkeni belli olmayan üretrit ve servisitte bakteriyolojik veya serolojik test sonuçlarını beklemeksizin erken ve uygun tedavi sağlamasıdır. İkincisi tek bir ajanla *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis*'in mikst infeksiyonu tedavi edilebilecektir. Üçüncü ve son olarak ise gonore için kullanıldığında *C. trachomatis*'in neden olduğu postgonokoksik üretrit önlenebilecektir. Gonorenin yanısıra kesin veya şüpheli *C. trachomatis* infeksiyonu böylece hasta klinikte iken tedavi edilmiş olacaktır.

Penisilin allerjisi olan ve tetrasiklinin uygulanamadığı maternal Sy'in eritromisine tedarisinin fetusu koruyamayıldığı bildirilmiştir (15,19). HIV infeksiyonu olan homoseksüel bir erkek hastada da eritromisine Sy tedavisinin başarısız olduğu kaydedilmiştir (15). Bu başarısızlıkların nedeni kesin bilinmemektedir. Hastanın uyumunun tam olmayıp tedavinin gereği gibi yapılmamasından, gebelikte absorbsiyonun olumsuz yönde etkilenerek yeterli antibiyotik düzeyinin sağlanamamasından kaynaklanıyor olabilir (4,15).

Son ve önemli bir faktör ise eritromisine dirençli *Treponema pallidum* suşuna bağlı infeksiyon olasılığıdır. Bu olasılık Sy'de eritromisine alternatif bir antibiyotığın gereksinimini doğurmaktadır. Tavşan modeliyle ve *In-vitro* çalışmalar azitromisinin Sy'de etkili olabileceği ni düşündürmekte, klinik çalışmalar için cesaret vermektedir (19).

Asıl kullanım alanı oral dental infeksiyonlar olan kısmen eski sayılabilen makrolid, spiramisine klinik, miokamisinle *In-vitro* yapılan çalışmalar sonucu eritromisine CTBH'da aynı etkilere sahip oldukları sonucuna varılmıştır (14,17). Daha yeni makrolid olan klaritromisinin CTBH'larda tedavisindeki yerinin ne olduğunu söyleyebilmek için ise yeterli çalışma bulunmamaktadır (12).

Yorum

CTBH'lar günümüzde belirlenen standart protokollerle etkili, ucuz, kısmen de güvenilir şekilde tedavi edilmektedir. Eritromisinin alternatif olarak yeraldiği bu protokollerde yeni makrolidlerin çoğu günlük doz sayısının ve gastrointestinal yan etkilerinin az oluşu nedeniyle eritromisine tercih edilebilir. Ancak hem gonokoksik hem NGU'de mükemmel oranlarda klinik ve bakteriyolojik başarı sağlayan azitromisin tek doz kullanımı özellikle ile CTBH tedavisinde önemli sorun olan hastanın uyum problemini ortadan kaldırılmaktadır. Sy tedavisinde de yeralabileceği izlenimi veren çalışma sonuçları da göz önüne alınarak CTBH'ların tedavisi için ideal antibiyotik olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Botto H, Camey M, Chretien P, Safran C: Study of the diffusion of roxithromycin into prostatic tissue after repeated oral dosing, *Br J Clin Pract (Suppl 55)*: 83 (1988).
2. Centers for Disease Control: 1985 STD treatment guidelines, *MMWR (Suppl) 34* (1985)
3. Dunlop EMC: Leading articles. Treatment of patients suffering from chlamydial infections, *J Antimicrob Chemother* 3: 377 (1977).
4. Fernandes P B: The macrolide revival: Thirty five years after erythromycin, *Antimicrob Newsletter* 4 (4): 25 (1987).
5. Grandi P, Comte R, von Moos G, Grutter F, Pechere J C: Concentration of roxithromycin in plasma and gynaecological tissue following repeated oral administrations, *Br J Clin Pract (Suppl 55)*: 84 (1988).

6. Kirst HA, Sides GD: New directions for macrolide antibiotics: Pharmacokinetics and clinical efficacy, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1419 (1989).
7. 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 (Suppl A): 115 (1990).
8. Lassus A, Seppala A: Roxithromycin in nongonococcal urethritis, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 157 (1987).
9. Luger A: Bacterial infections. Multiple drug resistance against antibiotics, *Eur J Sex Trans Dis* 2: 119 (1985).
10. Malmborg A S: Leading articles. The renaissance of erythromycin, *J Antimicrob Chemother* 18: 293 (1986).
11. Morel P, Claudy A, Forestier JF, Garrel J, Grosshans E, Humbert G, Sonnec J M: Multicentre study of the efficacy and safety of roxithromycin in comparison with doxycycline in male urethritis and in non-gonococcal cervicovaginitis, *Br J Clin Pract* (Suppl 55): 108 (1988).
12. Neu HC: The development of macrolides: clarithromycin in perspective, *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl A): 1 (1991).
13. Pedreira W, Bazel C, Galiana A, Fraga F: Efficacy of a new macrolide in genital tract infections caused by Chlamydia trachomatis, *Br J Clin Pract* (Suppl 55): 112 (1988).
14. Ridgway GL, Mumtaz G, Gabriel G, Oriel JD: The activity of miokamycin (MOM) against Chlamydia trachomatis and mycoplasmas in vitro, *J Antimicrob Chemother* 12: 511 (1983).
15. Ridgway GL: A review of the in-vitro activity of roxithromycin against genital pathogens, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 7 (1987).
16. Scieux C, Bianchi A, Chappey B, Vassias I, Perol Y: In-vitro activity of azithromycin against Chlamydia trachomatis, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 7 (1990).
17. Segey S, Samra Z, Eliav E, Rosen N, Rubinstein E: The efficacy and safety of spiramycin in the treatment of nongonococcal urethritis in men, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 183 (1988).
18. Slaney L, Chubb H, Ronald A, Brunham R: In-vitro activity of azithromycin, erythromycin, ciprofloxacin and norfloxacin against Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus ducreyi and Chlamydia trachomatis, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 1 (1990).
19. Stamm LV, Parrish E A: In-vitro activity of azithromycin and CP-63, 956 against Treponema pallidum, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 11 (1990).
20. Steingrimsson O, Olafsson J H, Thorarinsson H, Ryan R W, Johnson RB, Tilton RC: Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 109 (1990).
21. Van Der Willigen AH, T Jram KH, Wagenvoort JHT, Polak-Vogelzang AA, Michel MF, Stol ZF: Clinical evaluation of roxithromycin in the treatment of non-gonococcal urethritis (NGU) in males, *Br J Clin Pract* (Suppl 55): 110 (1988).
22. Vitse M, Orfila J, Lavallard C, Chru FEB: Study of clinical efficacy and safety of roxithromycin in the treatment of nongonococcal infections of the lower tract, *Br J Clin Pract* (Suppl 55): 107 (1988).
23. Webster SB, Felman YM: Sexually transmitted diseases "M Orkin, H I Maibach, M V Dahl (eds): *Dermatology*" kitabinda s.100, Prentice-Hall, USA (1991).
24. Wise R: Macrolide progress, *J Antimicrob Chemother* 26: 5 (1990).
25. Worm AM, Hoff G, Kroon S, Petersen CS, Christensen J J: Roxithromycin compared with erythromycin against genitourinary chlamydial infections, *Genitourin Med* 65: 35 (1989).
26. Young RA, Gonzalez JP, Sorkin EM: Roxithromycin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy, *Drugs* 37: 30 (1989).