

GENİTAL MYCOPLASMA VE CHLAMYDIA İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE DOKSİSİKLİN VE AZİTROMİSİNİN ETKİNLİKLERİİNİN KARŞILAŞTIRILMASI*

Rabiye BABALIOĞLU¹, Nevin ÖZMEN¹, Fatma KASAPOĞLU¹,
Bilhan SIDAL¹, İsmet BEYCAN²

ÖZET

Azitromisin ve doksiklinin tedavide etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek için, servikal *Chlamydia trachomatis* veya genital *Mycoplasma* infeksiyonu saptanan 50 hasta randomize olarak çalışmaya alınmıştır. Oral tek doz 1 g azitromisin, standart doksiklin tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Tedavi bitiminden bir hafta sonra servikal sürüntü örneklerinde *C. trachomatis* ve genital *Mycoplasma* araştırılmıştır. Tedavi süresince ilaçların yan etkileri kaydedilmiştir. Dört olgu takibe gelmemiştir. *Chlamydia* antijeni pozitif bulunan üç olgunun tümünde azitromisin ile antijen kaybolmuş, *Mycoplasma* saptanan 22 olgunun ise 14'ünün (%64) kültürlerinde *Mycoplasma* ürememiştir. *Chlamydia* antijeni pozitif bulunan 4 olgunun tümünde doksiklin ile antijen kaybolmuş, *Mycoplasma* saptanan 17 olgunun ise 15'inin (%88) kültürlerinde *Mycoplasma* ürememiştir. Genital *Mycoplasma* infeksiyonunda her iki antibiyotik grubu arasındaki etkinlik farkı doksiklin lehine istatistiksel açıdan anlamlı yakını bulunmuştur ($p=0.08$). İki antibiyotik arasında yan etki açısından farklılık saptanmamıştır.

SUMMARY

Azithromycin and doxycycline in the treatment of genital Mycoplasma and Chlamydia infections.

Fifty women with cervical *Chlamydia trachomatis* or *Mycoplasma* infection were enrolled in a randomized study to assess the efficacy and safety of azithromycin and doxycycline. Single 1 g oral dose azithromycin was compared with standard treatment with doxycycline. One week after the end of therapy, cervical samples were tested for *C. trachomatis* and genital *Mycoplasma*. Drug side effects were noted. Four patients did not come for follow-up visits. Three cases with positive *Chlamydia* antigen were totally cured with azithromycin; in 14 of 22 patients (64%) with *Mycoplasma* infection, no *Mycoplasma* were recovered in repeat cervical testing. After doxycycline treatment, four cases with *Chlamydia* infection were totally cured, while 15 of 17 cases (88%) with *Mycoplasma* infection had negative cultures. The difference between the efficacy of doxycycline and azithromycin in the treatment of *Mycoplasma* infections was found to be statistically nearly significant in favor of doxycycline ($p=0.08$). There was no difference in drug side effects.

* 11. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1996, Kuşadası).
Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Hastanesi, 1- Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 2- Mikrobiyoloji Kliniği,
Aksaray, İstanbul.

GİRİŞ

Cinsel temasla bulaşan hastalıkların tedavileri yeni ortaya çıkan patojenler ve kullanılmakta olan antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle sorun olmaktadır (7,9). Tek dozda uygulanan penisilin ve penisilin analoqları gonore tedavisindeki seçkin yerlerini, beta-laktamazlara bağlı direncin giderek yayılması nedeniyle alternatif tedavi rejimlerine bırakmaktadır (5,7). *Chlamydia trachomatis* ve *Ureaplasma urealyticum* infeksiyonlarının tedavisi için kullanılan antibiyotikler multipl dozlarda uzun süreli kullanımını gerektirmektedir, bu da hastanın tedaviye uyumunu zorlaştırmaktadır (1,2,7).

Azitromisin, laktон halkasının 9a pozisyonuna metil ilaveli azot (aza-eki) eklenmesi ile oluşan, kimyasal olarak eritromisinle ilişkili yeni bir 15 üyeli azalid antibiyotiktir (2). Bu önemli kimyasal modifikasyon, azitromisinin solunum sistemi, deri ve yumuşak doku ve genital patojenlere karşı iyi aktivitesini koruyarak farmakokinetik özelliklerini değiştirmiştir (2,3). İn-vitro testlerle elde edilen MIC değerleri, azitromisinin *Neisseria gonorrhoeae*'ye karşı eritromisinden 8-10 kat daha etkili, *U. urealyticum*'a da eritromisine göre daha etkili olduğunu göstermektedir (2,3,5). Azitromisinin asit ortamda nisbeten stabil olması, oral biyoyararlığını artırmaktadır. Tek oral doz çalışmaları serum azitromisin seviyelerinin polifazik şekilde azaldığını göstermektedir. Uygulamadan 24 saat sonrasında kadar olan ilk hızlı düşüş, drogın kandan dokulara dağılmını yansımaktadır. Tek oral dozdan sonra terminal serum yarılanma ömrünün yaklaşık 40 saat olduğu hesaplanmıştır (2). Böylece, azitromisinin farmakokinetik profili, devamlı yüksek doku seviyeleri ve düşük serum seviyeleri ile karakterizedir (5,6,7,9). Azitromisinin yüksek doku seviyeleri ve uzun yarılanma ömrü, kısa süreli ve hatta tek doz tedaviyi mümkün kılmaktadır. Antimikrobial etkisi ile birlikte bu özellikleri, ilaçın cinsel temasla bulaşan hastalıklarda seçilir konuma gelmesini sağlamıştır.

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda genital *Chlamydia* ve *Mycoplasma* infeksiyonlarında, azitromisinin tek doz şeklinde uygulaması, geleneksel doksisiklin uygulaması ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akıntı şikayetisi ile polikliniğe başvuran hastalar çalışma kapsamına alınmıştır. İki hafta öncesine kadar antibiyotik alanlar, gebelik saptananlar ve dahili problemleri olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların servikal sürüntüleri dakron ekipmanları alınıp transport besiyerinde bakteriyoloji laboratuvarına iletilmiştir. Servikal örneklerden *N.gonorrhoeae* ve diğer aerop bakteriyel patojenler ve *Candida* cinsi mantarlar klasik mikrobiyolojik yöntemlerle araştırılmış, *Mycoplasma hominis* ve *U.urealyticum* kültürü Mycofast Screening (International Mycoplasma, Fransa) kiti ile yapılmıştır. *C.trachomatis* Enzyme Immuno Assay (Chlamyfast-International Mycoplasma, Fransa) ve Enzyme Linked Flourescent Assay (Vidas Chlamydia-bioMerieux, Fransa) ticari kitleri ile antijen araştırılarak saptanmıştır. *Chlamydia* ve/veya *Mycoplasma* saptanan hastalar eşleri ile birlikte randomize olarak iki gruba ayrılmış ve bir gruba (Grup I) 1 g tek doz azitromisin, diğer gruba (Grup II) 100 mgx2/gün doksisiklin 7 gün süre ile verilmiştir. Doksisiklin grubunda 4 hasta kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarılmıştır. Tedavinin kesilmesinden bir hafta sonra hastaların servikal örneklerinden belirtilen şekilde inceleme yapılmıştır. Her iki tedavinin uzun süreli etkilerini de araştırmak amacıyla ile hastalardan tedavinin

kesilmesinden bir ay sonra kontrol incelemelerine gelmeleri istenmiştir. Bu kontrollere gelen hasta sayısı çok az olduğundan uzun süreli değerlendirme çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Tedavi süresince ilaç yan etkileri açısından hasta anamnesi esas alınmıştır. İstatistiksel analizlerde Fischer's kesin χ^2 analizi ve Student-t test kullanılmıştır.

BULGULAR İncelemeye katılan 46 hastanın 25'inde Grup I (Azitromisin grubu) 21'inde ise Grup II (Doksisisiklin grubu) olarak tanımlanmıştır. Her iki grup arasında yaş ve parite açısından istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Grup I'de dört hastada, grup II'de üç hastada aynı zamanda infertilite problemi saptanmıştır. I. grupta servikal sürüntü örneklerinde üç olguda *Chlamydia* antijeni pozitif bulunmuştur. Yedi olguda *U.urealyticum*, 15 olguda *M.hominis* ile beraber *U.urealyticum* üremiştir. II. grupta ise dört olguda *Chlamydia* antijeni pozitif bulunmuştur. 10 olguda ise *U.urealyticum*, 10 olguda ise *M.hominis* ile beraber *U.urealyticum* üremiştir (Tablo 1). Tedaviden bir hafta sonraki kontrollerde her iki grupta da *Chlamydia* antijeni kaybolmuştur. Genital *Mycoplasma* saptananlardan I. grupta 22 olgunun 14'ünde (%64), II.grupta 17 olgunun 15'inde (%88) *Mycoplasma* ürememiştir (Tablo 2). İstatistiksel olarak aradaki fark anlamlıya yakın olmuştur ($p=0.08$). 2. kültürde üreme kaydedilen azitromisin grubundaki 6 hastada doksisiklin ile tedavi sağlanmıştır. Yan etki açısından irdelendiğinde, azitromisin grubunda üç olguda karın ağrısı ve hafif ishal (3/25:%12), doksisiklin grubunda ise üç hastada (3/21:%14) bulantı ve karın ağrısı gelişmiştir. İstatistiksel olarak arada anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 1. Olguların tedavi gruplarına göre özellikleri.

Özellik	Grup I (Azitromisin) (n=25)		Grup II (Doksisisiklin) (n=21)	
Yaş (ort.)	20-50 (32.3±7.4)		20-53 (35.4±12.0)	
Parite (ort.)	0-7 (2.04±1.7)		0-6 (2.46±1.9)	
Ureaplasma (+) olgu sayısı	7		7	
Ureaplasma+Mycoplasma (+)olgı sayısı	15		10	
Chlamydia (+) olgu sayısı	3		4	

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası kültür sonuçları.

Olgular	Grup I (Azitromisin) (n=25)		Grup II (Doksisisiklin) (n=21)	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Ureaplasma (+) olgu sayısı	7	2	7	1
Ureaplasma+Mycoplasma(+)olgı sayısı	15	6	10	1
Toplam Mycoplasma (+) olgu sayısı	22	8	17	2
Chlamydia (+) olgu sayısı	3	0	4	0

TARTIŞMA

Kullanılmakta olan antibiyotiklere direnç gelişmesi ve uzun süreli ve sık aralıklı uygulamalarda hasta uyumunun güç sağlanması nedeniyle cinsel temasla bulaşan hastalıkların tedavisinde kısa dozlarda uygulanabilen daha etkili antibiyotikler araştırılmaktadır (4,7). Gelişmiş ülkelerde cinsel temasla bulaşan hastalıklardan en sık rastlananı *Chlamydia* infeksiyonlarıdır (1,7). Infertilite ve ektopik gebelik riski yanında hamilelerde erken membran rüptürü ve preterm doğum, yenidoğanlarda pnömoni ve konjunktivite neden olabilmektedir (1,4,7,9). Yaşam siklusunda sadece 48-72 saat ekstrasellüler bulunabilen ve zorunlu hücre içi paraziti olan *C.trachomatis* infeksiyonlarının tedavisinde hücre içine girebilen, dokularda uzun süreli ve yeterli antibiyotik konsantrasyonu sağlayabilen antibiyotikler tercih edilmektedir (10). Bu özellikleri gösteren antibiyotiklerden biri olan doksisiklin 18 saatlik yarılanma ömrü ile gündे iki kere uygulanmaktadır (10). Yoğun bir şekilde hücrelere penetre olan azitromisinin serum ve dokularda yarılanma ömrü 68 saatir ve oral uygulanan 1 g'lık tek dozla komplike olmayan genital *Chlamydia* infeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (10).

Tedavi etkinliğini değerlendirmede olgu sayısı az olmakla birlikte azitromisin *Chlamydia* eradikasyonunda doksisiklin kadar etkili bulunmuştur. Bu durumda, hasta uyumu açısından azitromisinin tek doz uygulaması daha avantajlı görülmektedir.

U.urealyticum ve *M.hominis* insan genital sisteminden en sık izole edilen *Mycoplasma* türleridir (8). Sağlıklı kişilerde, *M.hominis* %0-31; *U.urealyticum* %8.5-77.5 oranında ürogenital sisteme bulunabilemektedir. Nongonokoksik üretrit, salpenjit, kronik endometrit, infertilite, ölü doğum, koryoamnionit, intrauterin gelişme geriliği ve erken membran rüptüründen sorumlu tutulmuşlardır (3,8). *U.urealyticum* suşlarının %10'u tedavide kullanılan tetrasiklinlere dirençlidir (3,8). Azitromisin *U.urealyticum*'a karşı in-vitro elde edilen 0.5-1 µg/ml'lik MIC değerleri ile oldukça etkili bulunmuştur (6,7). Cinsel temasla bulaşan hastalıklarda yapılan bir çalışmada, *Chlamydia* infeksiyonunda aynı doz azitromisinle %97.7, doksisiklinle %97.9 başarı elde edilirken *Ureaplasma* infeksiyonunda azitromisinle %78.5, doksisiklinle %75 başarı elde edilmiştir (7). Yapılan diğer bir klinik çalışmada, nongonokoksik üretritte *Chlamydia* infeksiyonunda azitromisinle %95, doksisiklinle %93 başarı elde edilirken, *U.urealyticum* infeksiyonunda azitromisinle %73, doksisiklinle %65 başarı elde edilmiştir (6). Çalışmamızda ise azitromisin %64, doksisiklin ise %88 oranında eradikasyon sağlamıştır. Doksisiklinin olguların %12'sinde in-vivo etkisiz kalmasının nedeni, *U.urealyticum* suşlarında doksisikline karşı gelişen dirençle ilişkili olabilir. Doksisiklinin azitromisine oranla anlamlıya yakın derecede daha etkili bulunması, *U.urealyticum* infeksiyonlarında azitromisin kullanımını desteklememektedir.

Çoğu gastrointestinal sistemle ilgili olan yan etkiler açısından her iki drog arasında anlamlı bir fark görülmeyiği de literatürle uyumlu görülmektedir (1,6,7).

Genital *Chlamydia* infeksiyonlarının tedavisinde hasta uyumu açısından tek doz azitromisin tercih edilecek tedavi şekli olarak görünmekle beraber, uzun süreli takip edilen hasta gruplarından elde edilecek sonuçlar bu konuda daha doğru bilgiler verecektir. Genital *Mycoplasma* infeksiyonlarında aynı kanya varılamamıştır. Doz ve süre ayarlaması ile daha tatminkar sonuçların alınması mümkün olabilir. Bunun yeni çalışmalarla açıklığa kavuşturulması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Bush MR, Rosa C: Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy, *Obstet Gynecol* 84: 61 (1994).
- 2- Johnson RB: The role of azalide antibiotics in the treatment of Chlamydia, *Am J Obstet Gynaecol* 164: 1794 (1991).
- 3- Koneman WE, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn CW: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 4.baskı, JB Lippincott Co, Philadelphia (1992).
- 4- Krohn K: Gynaecological tissue levels of azitromycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 864 (1991).
- 5- Norrby SR: Azithromycin: An antibiotic with unusual properties, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 805 (1991).
- 6- Stamm WE, Hicks CB, Martin DH, Leone P, Hook III EW, Cooper RH, Cohen MS, Batteiger BE, Workowski K, Mc Cormack WM, Bolan G, Douglas JM Jr, Wong ES, Pappas PG, Johnson RB: Azithromycin for empirical treatment of the nongonococcal urethritis syndrome in men, *JAMA* 274: 545 (1995).
- 7- Steingrimsson O, Olafsson JH, Thorarinsson H, Ryan RW, Johnson RB, Tilton RC: Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 109 (1990).
- 8- Taylor-Robinson D: Ureaplasma urealyticum (T-strain Mycoplasma) and Mycoplasma hominis, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4.baskı" kitabında s.1713, Churchill Livingstone, London (1995).
- 9- Williams JD: Spectrum of activity of azithromycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 813 (1991).
- 10- Wyrick PB, Davis CH, Raulston JE, Knight ST, Choong J: Effect of clinically relevant culture conditions on antimicrobial susceptibility of Chlamydia trachomatis, *Clin Infect Dis* 19: 931 (1994).