

Chlamydia Trachomatis Enfeksiyonu Saptanan Olgularda Azitromisin Tedavisi

AZITHROMYCIN THERAPY IN CASES WITH CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTION

Filiz F.YANIK*, İpek BOLAT**, Ahmet SANIÇ***, İdris KOÇAK*, Cazip ÜSTÜN****, Murat GÜNAYDIN***

* Yard.Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Uzm.Dr., Samsun Doğum ve Çocuk Bakımevi,

*** Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD,

**** Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, SAMSUN

Özet

Amaç: Vajinal akıntı yakınması ile başvuran ve Chlamydia trachomatis enfeksiyonu saptanan olgularda azitromisin tedavisinin başarısının değerlendirilmesi.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi.

Materyel ve Metod: Polikliniğe vajinal akıntı yakınması ile başvuran reproduktif çağda ve seksüel olarak aktif hastalarda endoservikal örneklerde ELISA yöntemi ile C.trachomatis taraması yapıldı. Enfeksiyon saptanan 24 hastada tek doz 1000 mg azitromisin tedavisi uygulandı. Üç hafta sonraki kontrollerde ELISA testi tekrarlanarak tedavi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Azitromisin tedavisi sonrasında 16 hastada akıntı yakınmasının kaybolduğu (%66,6) ve 7 hastada da akıntıda azalma olduğu öğrenildi (%29,2). Toplam 24 olgunun 20'sinde ELISA testinin negatifleştiği görüldü (%83,3). Olguların hiçbirinde tedaviye bağlı gastrointestinal yakınmalar olmadı.

Sonuç: Azitromisin, tek doz kullanım kolaylığı ve yan etki insidansının oldukça düşük olması gibi avantajlarından dolayı komplike olmayan genital C.trachomatis enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Chlamydia trachomatis, Servisit, Azitromisin

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:247-250

Summary

Objective: Evaluation of azithromycin therapy in patients with genital Chlamydia trachomatis infection and attended with the complaint of vaginal discharge.

Institution: Ondokuz Mayıs University Hospital.

Materials and Methods: Endocervical samples were obtained from sexually active women in the reproductive age group who attended the outpatient clinic with the complaint of vaginal discharge; and ELISA test was performed for the detection of C.trachomatis infection. Test-positive 24 patients were treated with single dose 1000 mg of azithromycin. Three weeks later in the control visit, ELISA test was performed again and the treatment results were evaluated.

Results: After the treatment, vaginal discharge has disappeared in 16 patients (66.6%) and decreased in 7 patients (29.2%). ELISA test results were negative in 20 out of 24 patients (83.3%). None of the patients complained of gastrointestinal side-effects related to the azithromycin therapy.

Conclusion: Azithromycin may be preferred in the treatment of uncomplicated genital C.trachomatis infections because of its advantage of single dose treatment and low incidence of side-effects.

Key Words: Chlamydia trachomatis, Cervicitis, Azithromycin

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:247-250

Chlamydia trachomatis'e bağlı genital enfeksiyonların, dünyanın bir çok bölgesinde prevalansının oldukça yüksek olduğu ve özellikle de gelişmiş ülkelerde cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında ilk sırada yer aldığı bilinmektedir (1-3). Chlamydia trachomatis (C.trachomatis) sadece canlı konak hücreleri içinde çoğalabilen zorunlu int-raselüler bir mikroorganizmadır (4). Kadınlarda en-

doserviks, endometrium ve tubanın kolumnar epiteli uygun enfeksiyon ortamlarıdır (4). Genital Chlamydia enfeksiyonları erkeklerde epididimit, kadınlarda klinik veya sub-klinik salpinjit sonrasında oldukça önemli sorunlar yaratabilirler (5). Pelvik inflamatuvar hastalık, pelvik ağrı, ektopik gebelik, tubal oklüzyon ve infertilite, salpinjitin sekelleri arasında sayılabilir (5,6). Ayrıca enfeksiyonun perinatal geçişi de sözkonusudur; dolayısıyla yenidoğanda konjunktivit veya pnömoni gelişebilir (7).

Pelvik inflamatuvar hastalık olgularının %60'ında tek başına C.trachomatis'in sorumlu olduğu öne sürülmektedir (8). Asemptomatik C.trachomatis taşıyıcılarının belirlenmesi ve semptomatik olguların erken dönemde tanınarak

Geliş Tarihi: 29.03.2000

Yazışma Adresi: Dr.Filiz F.YANIK
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, SAMSUN

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11

247

efektif antibiyotiklerle tedavi edilmesi, pelvik inflamatuvar hastalık ve diğer geç sekellerin insidansını önemli ölçüde düşürebilir.

Bu çalışma *C.trachomatis* enfeksiyonu saptanan semptomatik hastalarda Azitromisin tedavisinin başarısının değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. Literatür gözden geçirilerek tanı ve tedavi yöntemleri tartışılmıştır.

Materyel ve Metod

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine vajinal akıntı yakınması ile başvuran reproduktif çağda ve seksüel olarak aktif hastalar üzerinde yapıldı. Ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ve/veya periton iritasyonu bulgusu olan hastalar ile gebeler çalışma dışı tutuldu. Tüm hastalarda öykü alındıktan sonra pelvik muayene esnasında ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile (AntigEnz Chlamydia testi, Shield Diagnostics, UK) *C.trachomatis* antijeni bakılmak üzere endoservikal örnekler alındı. Muayenede temiz kuru spekulumlar kullanıldı; ek-toserviks steril spançla temizlendi ve AntigEnz Chlamydia kitine ait özel eküvyon ile endoservikal kanala girildi. Eküvyon 5-10 saniye kadar saat yönünde döndürülerek örnekleme yapıldı. Yine aynı kite ait besiyeri içinde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Örnekler besiyerinde $2-8^{\circ}\text{C}$ 'de saklanarak en geç 5 gün içerisinde AntigEnz Chlamydia kiti ile çalışıldı. İkiyüz hastada yapılan tarama sonucunda *C.Trachomatis* enfeksiyonu tespit edilen 24 hasta (%12) çalışma grubunu oluşturdu. Bu hastalardan ayrıca kan örnekleri de alınarak, daha sonra IgA ve IgG antikorları çalışılmak üzere serumlar -20°C 'de saklandı. Antikorların tespitinde 'ImmunoComb® Chlamydia trachomatis IgA kit' ve 'ImmunoComb® Chlamydia Bivalent IgG kit' (Organics, İsrail) kullanıldı. Kit prospektüsü doğrultusunda antikor titreleri 1/8 ve üzerinde pozitif kabul edildi.

AntigEnz Chlamydia testi ile *C.trachomatis* antijen pozitifliği saptanmış olan hastalara toplam 1000 mg tek doz şeklinde azitromisin tedavisi verildi. Adair ve arkadaşlarının çalışması örnek alınarak (7), tedaviden üç hafta sonra hastaların kontrole gelmeleri istendi. Kontrol sırasında yakınmaları tekrar değerlendirilerek endoservikal örnekleme yapıldı ve AntigEnz Chlamydia testi tekrarlandı.

Bulgular

Çalışma grubundaki olguların, yaş, gravida, parite, koit sıklığı, kullandıkları kontraseptif yöntemler, başlıca yakınmaları, mevcut akıntının özelliği ve miktarı gibi öykü ve pelvik muayene sonrasında edinilen birtakım bilgiler Tablo 1'de görülmektedir.

AntigEnz Chlamydia testi ile *C.trachomatis* enfeksiyonu tanısı konan 24 olgunun altısında sadece IgA antikorları (%25), yine altısında hem IgA hem IgG antikor-

Tablo 1. Çalışma grubundaki olguların öykü ve pelvik muayenelerinden (PM) edinilen bilgiler

	Çalışma grubu <i>C.trachomatis</i> (+) (n=24)	
	ortalama±SD	aralık
Yaş (yıl)	34,1±6,9	19-49
Gravida	3,7±2,0	1-9
Parite	2,2±0,9	1-5
	sayı	%
Koit sıklığı		
≤haftada bir	7	29,2
haftada iki	9	37,5
≥haftada üç	8	33,3
Kontraseptif yöntem		
yok / koitus interruptus	15	62,5
RIA	3	12,5
kondom	4	16,7
diğer	2	8,3
Yakınma		
vajinal akıntı	15	62,5
akıntı ve kanama	1	4,2
akıntı ve kasık ağrısı	8	33,3
Akıntının özelliği(pm)		
renksiz-saydam	3	12,5
beyaz-krem	15	62,5
sarı-yeşil	6	25
Akıntının miktarı(pm)		
az	16	66,7
bol	8	33,3

ları (%25), ikisinde ise sadece IgG antikorları (%8,3) olmak üzere, toplam 14 hastada (%58,3) serolojik olarak *C.trachomatis*'e spesifik antikor pozitifliği saptandı. IgG antikorları pozitif kabul edilen toplam 8 olgunun biri hariç hepsinde titre 1/8'di. IgG antikor titresinin 1/16 saptandığı olguda IgA antikorları da pozitif olarak değerlendirilmişti.

C.trachomatis enfeksiyonu tanısı konulan toplam 24 hastanın azitromisin tedavisinden 3 hafta sonra yapılan kontrollerinde, 16 hastada akıntı yakınmasının kaybolduğu (%66,6), 7 hastada da akıntıda azalma olduğu öğrenildi (%29,2). Bir olguda akıntıda değişiklik olmamıştı (%4,2). Hiçbir hastamız ilaç tedavisi ile ilgili bir yakınmada bulunmadı. Tedavi sonrasında 24 olgunun 20'sinde AntigEnz Chlamydia testinin negatifleştiği görüldü (%83,3). Bir hastada akıntı yakınması kaybolduğu, üç hastada ise azaldığı halde test halen pozitif (%16,7).

Tartışma

C.trachomatis'in kadınlarda oluşturduğu servisit, üretir, endometrit ve salpinjit, başlangıçta çoğu zaman asemptomatiktir ya da nonspesifik semptom ve bulgular verir. Bu nedenle genital Chlamydia enfeksiyonlarının kontrolü açısından aktif cinsel yaşamı olan sağlıklı görünen kadınlarda dahi tarama yapılması önerilmektedir (9,10). Ülke-mizde yapılan çeşitli tarama çalışmalarında en-

doserviksten *C.trachomatis* izolasyon sıklığının %2,2 ile %25,4 arasında değiştiği görülmektedir (11-15). Handsfield ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *C.trachomatis* enfeksiyonlarının selektif taramasına yönelik olarak, 24 yaş ve altı, pürülan veya mukopürülan servikal akıntı, endoservikal mukozanın kanamaya meyilli olması, bariyer kontraseptif kullanmama, son iki ay içinde cinsel eş değiştirme gibi risk faktörleri saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda vajinal akıntı yakınmasıyla başvuran hastalarda %12 oranında *C.trachomatis* enfeksiyonu tespit edildi ve bu olguların %83,3'ünün bariyer kontraseptif kullanmadığı dikkati çekti. Ancak, hastalarımızın sadece %25'inde sarı-yeşil mukopürülan akıntı mevcuttu (Tablo 1).

Chlamydia enfeksiyonlarının tanısı, enfekte dokulardan alınan örneklerde Chlamydiaya özgü antijenlerin saptanması ile konur. Bunun için, McCoy hücre kültürünü takiben boyama, yaymalarda direk olarak antijenin floresan antikorlar ile gösterilmesi (DFA), enzim immunoassay (EIA) ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi yöntemler kullanılabilir (17). Bizim çalışmamızda da kullanılan ELISA testi, enfekte dokulardan alınan örneklerde direk olarak uygulanabilme, hücre kültürü gerektirmeme ve hızlı sonuç verme gibi avantajlarından dolayı *C.trachomatis* enfeksiyonunun taramasında tercih edilebilen bir yöntemdir. Yüksek riskli populasyonlarda duyarlılığı %90, özgüllüğü %97 olarak bildirilmiştir (18). Özellikle enfekte dokulara ulaşmanın ve örneklemenin mümkün olmadığı durumlarda, bir diğer tanı yöntemi de serolojik olarak Chlamydia'ya karşı oluşan IgA ve IgG antikorlarının tespitidir; ancak bu tetkikler Chlamydia türleri arasında kros-reaksiyon verebilmektedir. Anti-*C.trachomatis* IgA antikorlarının saptanması aktif enfeksiyon açısından oldukça belirleyici olarak kabul edilir (19). Anti-*C.trachomatis* IgG antikor titresi yüksek ise ($\geq 1/64$) veya 2-3 hafta ara ile bakılan IgG titrelerinde en az 4 kat artış gösterilirse aktif enfeksiyon tanısı koydurur (17). Çalışmamızda ELISA testi ile *C.trachomatis* enfeksiyonu tespit ettiğimiz 24 olgumuzun %50'sinde IgA antikor pozitif bulunmuştur ($\geq 1/8$). IgG antikor titresi 1/16'nın üzerinde olan olgumuz yoktur. IgG antikor titrelerinin yüksek bulunmaması, hastalarımızdaki enfeksiyonların lokal olmasından kaynaklanabilir.

C.trachomatis enfeksiyonlarının tedavisinde tetrasiklin, doksisisiklin, eritromisin, sulfonamidler, amoksisilin, klindamisin ve daha yeni olarak azitromisin, klaritromisin, roksitromisin gibi ajanlar kullanılabilir (20-23). Antibiyotik tedavisini yönlendiren in vitro antimikrobial duyarlılık testi Chlamydia için teknik olarak oldukça zordur ve pratikte uygulanmamaktadır (20). Tedavide en çok kullanılan ajanlardan, doksisisiklin için 2x100 mg, eritromisin için 4x500 mg şeklinde 7 günlük oral doz önerilmektedir (18,23). Her ikisi de uzun yıllardır %90'ın üzerinde klinik başarı sağlayan etkili antibiyotikler olarak tercih edilseler de, en önemli dezavantajları hasta uyumunu

güçleştirebilen gast-rointestinal yan etkilidir (23). Ayrıca son yıllarda bu ajanlara karşı rölatif direnç oluşmaya başladığı da bildirilmektedir (20).

Azitromisin makrolid-azalid grubu bir antibiyotik olup, tek doz şeklinde kullanılabilme avantajına sahiptir (7). Yapılan çalışmalar 1 gramlık tek doz azitromisinin komplike olmayan alt genital sistem *C.trachomatis* enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir (23). Adair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, gebelik sırasında tespit edilen genital *C.trachomatis* enfeksiyonlarının tedavisinde 1 gr tek doz azitromisin tedavisinin başarısı %88,1, yan etki oranı %11,9 olarak bildirilmiştir (7). Bush ve arkadaşları azitromisin ile %100 başarı bildirmişlerdir (24). Bizim çalışmamızda bu ajan %83,3 oranında başarı göstermiştir. Çalışmamızda, Adair ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi (7) hastaların kontrol muayenesi 3 hafta sonra yapılmıştır. İlk muayene ve kontrol muayene arasında geçen süre uzadıkça reenfeksiyon olasılığı artıyor olabilir. Hastalarımız ilacı iyi tolere etmiş ve gastrointestinal yakınmalar olmamıştır. Genelde azitromisin diğer ajanlara göre yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmektedir (7,25). Örneğin eritromisin ile %50'den daha yüksek oranlarda gastrointestinal yakınmalarla karşılaşılabılır (7). Azitromisin için belki tedavi maliyeti dezavantaj olarak görülebilir, ancak diğer ajanlarla yapılacak 7 günlük tedaviye göre, tek dozluk bir tedavide hasta uyumunun çok daha mükemmel olacağı unutulmamalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak diyebiliriz ki; azitromisin tedavisi, tek doz kullanım kolaylığı ve doksisisiklin, eritromisin gibi ajanlarla karşılaştırıldığında yan etki insidansının oldukça düşük olması gibi avantajlarından dolayı, komplike olmayan alt genital sistem *C.trachomatis* enfeksiyonlarında tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Piot P, Islam MQ. Sexually transmitted diseases in the 1990's. Global epidemiology and challenges for control. *Sex Transm Dis* 1994; 21(2suppl):7-13.
2. Thompson SE, Washington AE. Epidemiology of sexually transmitted Chlamydia trachomatis infections. *Epidemiol Rev* 1983; 5:96-123.
3. Nayyar KC, Cumming SM, Weber J, Benes S, Stolz E, Felman Y, McCormack WM. Prevalence of genital pathogens among female prostitutes in New York City and in Rotterdam. *Sex Transm Dis* 1986; 13:105-7.
4. Ward ME. Chlamydial host cell interactions: a guide for gynaecologists. *Gynaecology Forum* 1998; 3:6-11.
5. Cates W, Wasserheit JN. Genital Chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1771-81.
6. Shepard MK, Jones RB. Recovery of Chlamydia trachomatis from endometrial and fallopian tube biopsies in women with infertility of tubal origin *Fertil Steril* 1989; 52:322-38.

7. Adair CD, Gunter M, Stovall TG, Mcelroy G, Veille J-C, Ernest JM. Chlamydia in pregnancy: A randomized trial of Azithromycin and Erithromycin. *Obstet Gynecol* 1998; 91:165-8.
8. Macmillan S, Templeton A. Chlamydia and the prevention of pelvic inflammatory disease. *Gynaecology Forum* 1998; 3:12-6.
9. Handsfield HH, Stamm WE, Holmes KK. Public health implications and control of sexually transmitted chlamydial infections. *Sex Transm Dis* 1981; 8:85-6.
10. Schachter J, Stoner E, Moncada J. Screening for chlamydial infections in women attending family planning clinics. *West J Med* 1983; 138:375-9.
11. Özeren M, Aydın F, Çan G, Topçuoğlu K, Şallı A, Bozkaya H. Genital Chlamydia trachomatis sıklığı. *İstanbul Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1999; 3:96-100.
12. Vural EZT, Taşçıoğlu JK, Armağan N, Dönmezdemir G, Yılmaz N, Eğilmez N. Gebelik tahliyesi sırasında servikste bulunan patojen mikroorganizmaların prevalansı ve klinik önemi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1998; 12:17-20.
13. Savan K, Karateke A, Çakmakçı N, Adatepe N, Çakmakçı T. Gebelerde, jinekoloji poliklinik hastaları ve hayat kadınlarında Chlamydia trachomatis prevalansı. *T Klin Jinekol Obst* 1998; 8:199-203.
14. Rota S, Yıldız A, Kuştimur S, Akbaş E, Günay A, Güner H. Sample adequacy in detecting Chlamydia trachomatis. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 51:225-8.
15. Ertem E, Dereli D, Serter D, Ergin O. Detection of Chlamydia trachomatis in prostitutes in a brothel in İzmir. *Mikrobiyol Bül* 1993; 27:335-7.
16. Handsfield HH, Jasman LL, Roberts PL, Hanson VW, Kothenbeutel RL, Stamm WE. Criteria for selective screening for Chlamydia Trachomatis infection in women attending family planning clinics. *JAMA* 1986; 255:1730-4.
17. McGregor JA. Chlamydial infection in women. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1989; 16:565-92.
18. Gonorrhoea and Chlamydial infections. *ACOG Technical Bulletin Number 190-March 1994. Int J Gynecol Obstet* 1994; 45:169-74.
19. Paukku M, Tulppala M, Puolakkainen M, Anttila T, Paavonen J. Lack of association between serum antibodies to Chlamydia trachomatis and a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1999; 72:427-30.
20. Jones RB, Van Der Pol B, Martin DH, Shepard MK. Partial characterization of Chlamydia trachomatis isolates resistant to multiple antibiotics. *The Journal of Infectious Diseases* 1990; 162:1309-15.
21. Ülgenalp I, Orhon E. Seksüel geçişli hastalıklar ve pelvik enfeksiyonlar. In: Kişnişçi H, ed. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 592-4.
22. Silverman NS, Sullivan M, Hochman M, Womack M, Jungkind DL. A randomized, prospective trial comparing amoxicillin and erythromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:829-32.
23. Ridgway GL. Treatment of Chlamydial genital infection in women. *Gynaecology Forum* 1998; 3:29-32.
24. Bush MR, Rosa C. Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical Chlamydial infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:61-3.
25. Hammerschlag MR, Golden NH, Oh MK, Gelling M, Sturdevant M, Brown PR, Aras Z, Neuhoff S, Dumornay W, Roblin PM. Single dose of azithromycin for the treatment of genital chlamydial infections in adolescents. *J Pediatr* 1993; 122:961-5.