

# Bakteriyal Vajinozis Tedavisinde Oral Klindamisin ve Metronidazol Karşılaştırılması<sup>1</sup>

THE COMPARISON OF ORAL CLINDAMYCIN AND METRONIDAZOLE  
IN THE TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS

Mehmet ÖZEREN\*, İlnur TOSUN\*\*, Metin ULUSOY\*\*\*, Vedat AYDEMİR\*\*\*\*

\* Uz. Dr. KTÜ Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,  
" Ar. Gör. KTÜ Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji ABD,  
\*\*\* Yrd. Doç. Dr. KTÜ Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,  
\*\*\*\* Doç. Dr. KTÜ Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, TRABZON

## ÖZET

**Amaç:** Bakteriyal vajinozis tedavisinde oral klindamisin etkinliğinin metronidazol ile karşılaştırılması.

**Çalışmanın Yapıldığı Yen** KTÜ Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Trabzon.

**Materyal Metod:** Klinik tanı ve Gram xiyama kriterlerine göre Bakteriyal Vajinozis tespit edilen toplam 65 hastaya oral klindamisin veya metronidazol verildi. Olgular tedaviden 15 gün sonra kontrole çağrıldı.

**Bulgular:** Klindamisin grubunda % 78 (25/32), Metronidazol grubunda % 82 (27/33) iyileşme tespit edildi (  $p > 0.05$  ). Yan etkiler hafifti. Klindamisin grubunda yumuşak gaita, Metronidazol grubunda gastrointestinal rahatsızlık şikayeti daha fazla görüldü.

**Sonuç:** Oral klindamisin Bakteriyal Vajinozis tedavisinde metronidazol kadar etkilidir. Bakteriyal vajinozis tedavisinde önerilen dozlarda yan etki azdır.

**Anahtar Kelimeler:** Bakteriyal Vajinozis, Klindamisin, Metronidazol, Tedavi, Oral.

T. Klin Jnekol Obst 1996, 6: 321-324

Bakteriyel Vajinozis (BV) gri beyaz, kötü kokulu akıntı ile karakterize; vajenin inflamatuvar olmayan bir enfeksiyonudur. Reprodüktif çağda görülen en yaygın vajinittir (1,2). Jinekoloji polikliniğine başvuran hastaların % 5-15'inde (2,3), gebe kadınların % 15-20'sinde tespit edilebilir (4). BV ile erken doğum eylemi, erken membran rüptürü, koryoamnionit, postpartum endometrit ve

**Geliş Tarihi:** 09.02.1996

**Yazışma Adresi:** Dr.Mehmet ÖZEREN

KTÜ Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, TRABZON

1 Bu çalışma, "11. Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresinde Poster bildiri olarak sunulmuştur."

T Klin Jinekoloji Obst 1996,6

## SUMMARY

**Objective:** To compare the efficacy of oral clindamycin and metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis.

**Institution:** Karadeniz Technical University, The Faculty of Medicine, Department of Obstetric and Gynecology, Trabzon.

**Material and Method:** According to their clinical examinations and Gram stain criteria, . sixty-five women with bacterial vaginosis were assigned to receive either oral clindamycin or metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. The patients were seen for follow-up at 15 days after completion of therapy.

**Results:** The cure rate at 15 days after therapy was 78 % (25/32) in the clindamycin group versus 82 % (27/33) in the metronidazole group (  $p > 0.05$  ). Adverse reactions were mild, though more patients receiving metronidazole complained of gastrointestinal upset, and loose stool was more common in the oral clindamycin group.

**Conclusions:** Oral clindamycin is as effective for the treatment of bacterial vaginosis as metronidazole, and adverse reactions are mild in the doses of the treatment of bacterial vaginosis.

**Keywords:** Bacterial vaginosis, Clindamycin, Metronidazole, Treatment, Oral.

T Klin J Gynecol Obst 1996,6: 321-324

postoperatif enfeksiyon arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (5,6).

Daha önce Haemophilus vaginalis (Gardnerella vaginalis)'in neden olduğu nonspesifik vajinit olarak bilinen BV'de, kültür tekniklerinin gelişimiyle anaerobik bakterilerin de önemli olduğu gösterilmiş ve vajinal florada bozulma ile gelişen polimikrobiyal bir enfeksiyon olduğu anlaşılmıştır. Bugün BV; normal hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) yapan laktobasillusların, yüksek konsantrasyonda çeşitli anaerobik bakteriler (Bacteroides spp., Mobiluncus spp.), Gardnerella (G.) vaginalis ve Mycoplasma hominis ile yer değiştirmesiyle gelişen bir klinik sendrom olarak kabul edilmektedir (7). Bu olgularda bilinmeyen bir sebeple anaerobik bakterilerin konsantrasyonu 100-1000 kat artmakta ve vajendeki ekolojik denge bozulmaktadır (3).

Bakteriye! Vajinozis tanısı klinik olarak veya Gram boyama kriterlerine göre konulabilir (2,8,9). Klinik tanı en yaygın kullanılan yöntemdir; ancak sübjektif kriterler içermesi ve ileride tekrar değerlendirilememesi gibi sakıncalardan dolayı Gram boyama tanı kriterleri de geliştirilmiştir (8,9). *G.vaginalis* kültürü gerekli değildir, çünkü tamamen normal sağlıklı kadınların % 40-50'sinde *G.vaginalis* tespit edilebilir.

Semptomatik BV'li hastaların tedavisinde lokal ve sistemik etkili birçok ilaç denenmiştir. Bunların bir kısmı (sulfonamidli kremler, povidine iyot, tetrasiklin, eritromisin ) plasebodan daha etkin değilken; bir kısmı da (ampisilin, amoksisilin) zayıf etkilidir ve kür oranları % 50'ler civarındadır (10). BV'de anaerobik bakterilerin önemi anlaşıldıktan, sonra metronidazol en çok tercih edilen ilaç olmuştur. Lokal veya sistemik, 1 ile 7 günlük tedavi protokolları vardır. Oral metronidazol ile kür oranları % 80-90'lara ulaşmak'adır (11,12). Ancak istenmeyen yan etkileri ve gebelikte kullanımının sakıncaları gibi sebeplerden dolayı alternatif ilaç arayışları da vardır. Metronidazol vajinal anaerobik bakterilere doğrudan etkili, *G. vaginalis*'e ise hidroksi metaboliti üzerinden etkilidir. Klindamisin ise anaerobiklere ve *G. vaginalis*'e direkt etkili ve BV tedavisinde önerilen bir antibiyotiktir (13,14). Etkinliği metronidazole yakındır. Lokal veya sistemik kullanılabilir (13,15-17). Önemli ve korkulan bir yan etkisi olan pseudomembranöz enterokolitin % 0.01-1 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (18).

Biz bu çalışmamızda, BV tedavisinde önerilen klindamisin'in etkinliğini metronidazol ile karşılaştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Ağustos - Kasım 1995 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine artmış vajinal akıntı şikayetiyle başvuran 3 BV tanısı konan 76 hasta çalışmaya alındı. Gebe veya laktasyonda olan, son iki hafta içinde antibiyotik kullanan, antibiyotiğe bağlı kolit veya sık diyare öyküsü olan, metronidazol veya klindamisine allerjisi bilinen ve başka nedenli vajiniti tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı.

Kötü kokulu homojen gri-beyaz akıntı tespit edilen hastalardan posterior fomiksten ve vajen yan duvarlarından steril pamuklu eküvyon çubuğuyla örnekler alındı. Aşağıdaki 4 bu(gudan 3'ü mevcut olan hastalara k(inik olarak BV tanısı kondu. Bu bulgular: I) vajende inflamasyon yapmayan duvarlara yapışık homojen beyaz akıntı bulunması; II) vajinal akıntının pH'sının 4,5'dan fazla olması; III) vajinal akıntı örneğinde amin kokusu (bozuk balık kokusu) hissedilmesi ve bu kokunun %10 potasyum hidroksit ilavesiyle barizleşmesi (whiff testi); IV) 1-2 damla serum fizyolojik damlatılmış taze prepratin mikroskopta 400x büyütme altında incelenmesinde % 20'den fazla clue hücresi (bakterilerle kaplanmış, sınırları net görülemeyen epitel hücresi) tespit edilmesi.

Klinik tanı yöntemleriyle BV tanısı alan tüm hastalardan hazırlanan ayrı bir preprat Gram boyası ile boyandı. Spiegel ve ark. (8) önerdiği ve Nuagent ve ark. (9) modifiye ettiği yonteme göre 1000x büyütme altında görülen morfotipler [büyük gram pozitif basiller (*lactobacillus*); küçük gram değişken veya gram negatif basiller (*G.vaginalis* veya *Bacteroides*) ve kıvrık gram değişken veya gram negatif basiller (*Mobiluncus*)] her sahada yok ise 0; 1'den az ise +1; 1-5 arası +2; 6-30 arası +3; 30'dan fazla ise +4 kabul edilip sonra bunlara karşılık gelen skorlar tablodan bakılarak toplandı ve 7-10 arası olanlar BV kabul edildi.

Klinik tanı, Gram boyama kriterleri ile teyid edildi ve buna göre BV tanısı alan hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra 38 hastaya klindamisin 7 gün süreyle oral yoldan günde iki kez 300 mg.; 38 hastaya ise metronidazol 5 gün süreyle oral yoldan günde iki kez 500 mg. verildi. Her iki grupta da vajinal yıkama ve koitus yasaklandı, eş tedavisi verilmedi ve yan etkiler açısından uyarılıp, tedavi bitiminden iki hafta sonra kontrole çağrıldı. Tedavi öncesi şikayetlerin geçmesi, vajinal akıntının azalması ve BV tanı kriterlerinin düzelmesi iyileşme olarak değerlendirildi. Her iki grupta yan etkiler sorgulandı.

Gruplar arası istatistiksel karşılaştırma Yates düzeltmeli 4 gözlü ki-kare testi ve bağımsız gruplarda iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testiyle yapıldı.

## SONUÇLAR

Tanı kriterlerine göre BV tanısı konan başlangıçtaki 76 hastanın 11 tanesi (Klindamisin verilen 6 hasta, Metronidazol verilen 5 hasta) kontrole gelmediği veya tedavi protokoluna uymadığı için çalışmadan çıkarıldı. Kontrolü yapılan Klindamisin grubundan 32, Metronidazol grubundan 33 hastanın sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 1). Gruplar arasında yaş ortalaması ve gravida açısından fark yoktu. Buna göre Klindamisin grubunda 25 hastada (% 78) iyileşme; 7 hastada (% 22) başarısızlık tespit edildi. Metronidazol grubunda ise 27 hastada (% 82) iyileşme; 6 hastada (%18) başarısızlık tespit edildi. Her iki gruptan elde edilen iyileşme sonuçları arasında istatistiksel fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Klindamisin grubundan 3 hastada (% 9.4); Metronidazol grubundan bir hastada (%3.0) kontrolde vajinal

Tablo 1: Bakteriyel Vajinozis tedavi sonuçları

Table 1: Bacterial Vaginosis treatment results

	Klindamisin (n:32)	Metronidazol (n:33)	P
Yaş Ortalaması	34 ±G	35 ±9	>0.05
Gravida	3.9 ± 2.4	3.2 ±2.1	>0.05
İyileşme	25 (% 78)	27 (% 82)	>0.05
Başarısızlık	7 (% 22)	6 (% 18)	
Vajinal Kandidiazis	3 (% 9.4)	1 (%3.0)	>0.05

kandidiazis tespit edildi. İki grup & arasında istatistiksel fark yoktu ( $p>0.05$ ). Klindamisin grubunda 4 hastada bulantı ve yumuşak gaita tespit edildi; ancak hiçbirinde tedaviyi durduracak düzeyde ve kanlı ishal gelişmedi. Metronidazol grubunda 6 hastada hafif düzeyde bulantı, ağızda metalik tat ve başağrısı şikayeti görüldü.

### TARTIŞMA

Reprodüktif çağda görülen vajinitlerin önemli sebeplerinden olan BV, laktobasillus hakimiyetindeki vajinal normal mikrofloranın karışık anaerobik ve fakültatif flora ile yer değiştirmesiyle gelişen klinik bir sendromdur (3,7). BV tedavisinde birçok ilaç kullanılmasına rağmen bugün en çok tercih edilen metronidazoldur. Oral metronidazol ile kür % 80-90'lara ulaşmaktadır (11). Ancak yan etkileri ve gebelikte kullanımının sakıncaları nedeniyle ikinci seçenek olarak klindamisin önerilmektedir (13).

BV tedavisinde oral klindamisin'in etkinliğini metronidazol ile karşılaştırmayı amaçladığımız çalışmamızda, tedaviden 15 gün sonra, klindamisinle % 78, metronidazolle % 82 oranında iyileşme tespit ettik ve her iki tedavi arasında istatistiksel fark bulmadık. Sonuçlarımıza göre klindamisin BV tedavisinde metronidazol kadar etkili bir Hacdır. Oral klindamisin ile metronidazolün karşılaştırıldığı literatürde bulabildiğimiz tek çalışmada, Greaves ve arkadaşları (13), tedaviden 7-10 gün sonra, klindamisinle % 94, metronidazolle % 96 oranında iyileşme tespit etmişler ve klindamisin'in de metronidazol kadar etkili ve emniyetli olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bizim sonuçlarımıza göre Greaves ve arkadaşlarının daha yüksek oranda başarı elde etmeleri, daha erken dönemde kontrol yapmaları ile ilgili olabilir. BV tedavi sonuçlarının karşılaştırılması her zaman mümkün olmamaktadır; çünkü tanı kriterleri, hastalık derecesi, tedavi sonrası kontrollerin zamanı ve kür kabul edilen kriterlerin değişkenliği sonuçları etkilemektedir. Erken dönemdeki iyileşme oranlarının geç dönemde azaldığı görülmüştür (17). Biz tüm tanı kriterlerinin düzelmesini iyileşme kabul ettik. Klindamisin krem formuyla oral metronidazolün karşılaştırıldığı iki ayrı çalışmada erken dönemde klindamisinle % 72 ve 85 olan başarı, tedaviden bir ay sonra % 51 ve 83 oranında bulunurken metronidazolle bu oranlar, sırasıyla % 87 ve % 87; % 61 ve 78 dir (16,17).

Metronidazolün BV'deki yüksek başarısına rağmen istenmeyen yan etkilerinin olması, kullanımını sınırlandırmaktadır. Bunlar gastrointestinal rahatsızlıklar (bulantı, kusma, ağızda metalik tad hissi), baş ağrısı, döküntü ve uzun kullanımda nadiren görülen nöropatidir (12). Çalışmamızda 6 hastada gastrointestinal rahatsızlık saptadık; fakat bu yakınmalar hiçbir hastada tedaviyi durduracak düzeyde değildi. Metronidazol bakterilerde mutajen; kemirgen hayvanlarda karsinojen potansiyele

sahiptir. Bu etki insanlarda gösterilememiştir. Hem metronidazol, hem de klindamisin gebelikte "Food and Drugs Administration" kategorisine göre B grubu (Hayvan çalışmalarında fetal risk saptanmamış, ancak insanlar üzerinde yeterli kontrollü çalışma yok) kabul edilmektedir. Ancak metronidazol birinci trimesterde kontraendike; iki ve üçüncü trimesterdeyse, diğer ilaçlarla cevap alınmadığı zaman, yarar ve risk oranına göre kullanılması önerilmektedir. Bu sakıncalardan dolayı gebelikte BV tedavisinde ampisilin, amoksisilin gibi ilaçlar denenmiştir, ancak bunlarda zayıf etkili ilaçlardır. Klindamisin çeşitli gestasyonel yaştaki yenidoğanlarda kullanılabilen bir antibiyotiktir. Gebelikte kullanımıyla ilgili bildirilen konjenital anomali yoktur (19). Bir çalışmada BV tespit edilen gebelerde daha sık preterm eylem ve doğum gözlenirken, tokolitik tedaviyle birlikte klindamisin verilmesinin iyi tolere edilebilen, emniyetli ve özellikle 32. gebelik haftası altında kullanıldığında gebelik süresinin uzamasına katkısı olduğu bildirilmiştir (20).

Klindamisin'in önemli bir yan etkisi pseudomembranoz enterokolitidir. Görülme sıklığı % 0.01-1 arasında tahmin edilmekte ve doz ile ilişkisi bilinmemektedir (18). Genellikle tedaviden 4 gün sonra görülmekle birlikte, bir iki hafta gibi geç bir dönemde de olabilir. Çalışmamızda 4 hastada yumuşak gaita gelişti. Ancak hiçbirinde diare, özellikle kanlı, mukuslu diare tespit edilmedi. Klindamisin kullanımıyla gelişen osefajit, döküntü, nötropeni ve poliartrit gibi yan etkilere hastalarımızda rastlamadık (15). Muhtemelen BV tedavisinde önerilen klindamisin dozunun az olması yan etkilerin görülmesini azaltmaktadır. Yine de hastalara ishal ve kanlı ishal durumunda tedaviyi keserek mutlaka kontrole gelmesi vurgulanmalıdır.

Tedavi sonrası Klindamisin grubunda % 9.4 ; Metronidazol grubunda % 3 oranında semptomatik vajinal kandidiazis tespit edildi. Her ikisi arasında istatistiksel fark yoktu. Çeşitli çalışmalarda bildirilen vajinal kandidiazis sıklığı lokal klindamisin tedavisi sonrasında o/a 8.5-24; oral metronidazol tedavisi sonrasında ise % 4.7-21.6 arasında değişmektedir (16,17). Vajinal bakterilerin baskılanması kandidaların aşırı çoğalmasına neden olmaktadır. Ayrıca klindamisin laktobasilluslarda da bakterisidal etki göstermektedir. Ancak bu kalıcı olmamakta ve tedaviden 2-4 hafta sonra florada denge kurulmaktadır (14).

Klindamisin ve metronidazolün lokal formları vardır. BV tedavisinde giderek birçok yayında lokal formların sistemik tedavi kadar etkin olduğunu, buna karşılık sistemik emilim ve yan etkilerinin daha az olduğunu bildiren karşılaştırmalı çalışmalar vardır (16,17). Biz bu lokal formlar ülkemizde bulunmadığı için çalışmamızı oral formlarla gerçekleştirdik. Çalışmamızın sonucuna göre, klindamisin BV tedavisinde metronidazol kadar etkilidir; önerilen dozlarda yan etki azdır.

## KAYNAKLAR

1. Hillier S, Holmes KK. Bacterial vaginosis. In: Holmes KK, Mardh P, Sparling F (eds). Sexually Transmitted Diseases. 2nd ed. New York: McGraw Hill, 1989, pp: 547-59.
2. Amsel R, Tottm PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach DA, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic association. Am J Med 1983; 74:14-22.
3. Eschenbach DA, Hillier SL, Critchlow C, Steven C, DeRouen T, Holmes KK. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 1988;158:819-28.
4. Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. Comparison of methods for diagnosing bacterial vaginosis among pregnant women. J Clin Microbiol 1989; 27:1266-71.
5. Eschenbach DA. Bacterial vaginosis: emphasis on upper genital tract complications. Obstet Gynecol Clin North Am 1989;16:593-610.
6. Thomason JL, Gelbert SM, Scaglione NJ. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1210.
7. Centers for Disease Control. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Sept 1993. Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42 ( No: RR-14 ): 68-70.
8. Spiegel CA, Amsel R, Holmes KK. Diagnosis of bacterial vaginosis by direct Gram stain of vaginal fluid. J Clin Microbiol 1983; 18:170-7.
9. Nugent RP, Krohn MJ, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by standardized method of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991; 29: 297-301.
10. Eschenbach DA. Infectious vaginitis. In: Zuspan FP, Quilligan EJ (eds). Current Therapy in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994; pp:150.
11. Lugo-Miro VI, Green M, Mazur L. Comparison of different metronidazole therapeutic regimens for bacterial vaginosis: A meta-analysis. JAMA 1992; 268: 92-5.
12. Hager WD, Rapp RP. Metronidazole. Obstet Gynecol Clin North Am 1992;19: 497.
13. Greaves WL, Chungafung J, Morns B, Haile A, Townsend JL. Clindamycin versus metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 1988; 72: 799-802.
14. Hill GB, Liveness CH. Bacterial vaginosis-associated microflora and effects of topical intravaginal clindamycin. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1198-204.
15. Soper DE. Clindamycin. Obstet Gynecol Clin North Am 1992;19: 483-96.
16. Fischbach F, Petersen EE, Weissebacher ER, Martius J, Hosmann J, Mayer H. Efficacy of clindamycin vaginal cream versus oral metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 1993; 82: 405-10.
17. Schmitt C, So bei JD, Meriwether C. Bacterial vaginosis: treatment with clindamycin cream versus oral metronidazole. Obstet Gynecol 1992; 79:1020-3.
18. Reese RE, Betts RF. Antibiotic use. A Practical Approach to Infectious Diseases. In: Reese RE, Douglas RJ. Boston, Little, Brown. 1986; pp: 638.
19. Drugs in Pregnancy and Lactation. In: Mitchell CW, ed. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
20. McGregor JA, French JI, Seo K. Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1991 ;165: 867-75.