

ORJİNAL YAZI

## Klamidya Enfeksiyonlarında Azitromisin

Hakan OZAN, Kemal ÖZERKAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bu çalışmada klamidya servisini bulunan olgularda azitromisinin direkt antimikrobiyal etkisinin yanı sıra, makrofajların fagositik aktivitesini de artırıp artırmadığı retrospektif olarak araştırıldı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı polikliniğine tekrarlayan vajinal akıntı şikayeti ile başvuran, pelvik muayene, fresh preparat, gram boyama, ve klamidya antijen tetkikleri sonucunda klamidya enfeksiyonu düşünülerek kendisine ve partnerine eş zamanlı 1 gram tek doz p.o. azitromisin tedavisi uygulanmış olan 54 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların tedavi öncesi ve on gün sonrasında ait fagositik index, partikül sayısı ve kan lökosit sayımı incelendi ve anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Tedaviden bir ay sonraki kontrol sırasında pelvik muayene, fresh preparat, gram boyama, ve klamidya antijen tetkikleri negatifti. Azitromisinin klamidya enfeksiyonu olgularında başarılı sonuç verdiği, tek doz kullanım kolaylığının hasta açısından bir avantaj oluşturduğu, ancak fagositoz üzerine uyarıcı bir etkisinin olmadığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Klamidya. Azitromisin. Fagositoz.

### Azithromycin in Chlamydial Infections

### ABSTRACT

In this study azithromycin was investigated retrospectively for the presence of any phagocytic activity promoting action in addition to its direct antimicrobial effect in chlamydial cervicitis. Fifty four patients, who had admitted to Uludağ University Medical Faculty Obstetrics and Gynaecology outpatient clinics with the complaint of recurrent vaginal discharge and had been found to have chlamydial genital infection on pelvic examination, fresh and gram examinations and chlamydial antigen assay were included in the study. Both the patients and their partners had been prescribed a single 1 gram oral dose of azithromycin concomitantly. Phagocytic index, particle counts and blood leukocyte counts just before and ten days after the treatment were examined and no significant difference was found between the pre- and post-treatment values ( $p>0.05$ ). Control pelvic examination, fresh and gram examinations and chlamydial antigen assay were all negative 1 month after the therapy. Azithromycin was found to be effective in chlamydial infections. Single dose usage makes it advantageous for obtaining the complete cure, but it has no effect on phagocytosis.

**Key Words:** Chlamydia. Azithromycin. Phagocytosis.

Bir makrolid antibiyotik olan azitromisin, duyarlı mikroorganizmaların 50S ribozomal subünitelerine bağlanarak protein sentezini inhibe eder<sup>1</sup>. Doku konsantrasyonunun uzun süre yeterli düzeyde olması nedeniyle servikal klamidya enfeksiyonlarının tedavisinde 1 gram tek doz oral kullanım yeterli olmaktadır<sup>2</sup>. Hedef dokudaki yüksek ilaç konsantrasyonunun sağlanması, ilacın dolaşımdan makrofajlarca fagosite edilerek, enfeksiyon bölgesine bu hücrelerle birlikte taşınması sayesinde olur<sup>3</sup>. Bu çalışmada, azitromisinin

klamidya üzerine olan direkt etkisinin yanı sıra, makrofaj fagositik aktivitesini de artırıp-artırmadığı araştırılmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim polikliniğine pelvik ağrı ve/veya tekrarlayan vajinal akıntı şikayetiyle başvuran ve pelvik muayene, fresh preparat, gram boyama, klamidya antijeni (Chlamydiazyme diagnostic kit; Abbott Laboratories) tetkikleri sonucunda tek başına klamidya enfeksiyonu saptanarak kendilerine ve partnerlerine eş zamanlı 1 gram tek doz p.o. azitromisin (Zitrotek, Pfizer) tedavisi uygulanan 54 olgu retrospektif olarak çalışma kapsamına alındı. Hastaların tedavi öncesi ve 10 gün sonrası kontrolleri

Geliş Tarihi: 01.02.2008  
Kabul Tarihi: 20.03.2008

Dr. Hakan OZAN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,  
Görükle-Bursa  
Tel: 0 224 295 25 17  
e-mail: ozan@uludag.edu.tr  
hozan@superonline.com

sırasında fagositik index, partikül sayısı ve kan lökosit sayımı yapılmıştı. Tedaviden bir ay sonraki kontrol sırasında pelvik muayene, fresh preparat, gram boyama ve klamidya antijeni tetkikleri tekrarlanmıştı.

Sonuçlar t-testi ile karşılaştırıldı ve  $p < 0.05$  anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## Bulgular ve Sonuçlar

Tedaviden 1 ay sonraki kontrol sırasında olguların tümü pelvik ağrı ve/veya vajinal akıntı şikayetlerinin geçtiğini belirtti. Yapılan kontrol pelvik muayene, fresh preparat, gram boyama ve klamidya antijeni tetkikleri negatifti. Hastaların ortalama ( $\pm$ SD) yaşı  $35.4 \pm 12.9$ , graviditesi  $3.3 \pm 2.1$ , paritesi  $2.1 \pm 1.4$ , abortusu  $1.3 \pm 1.7$  idi. Olguların tedavi öncesi ve tedaviden 10 gün sonraki ortalama ( $\pm$ SD) kan lökosit sayımları  $6994.4 \pm 1565.9$  ve  $6759.4 \pm 1284.5$  / $\mu$ L, fagositik indeks değerleri  $15.1 \pm 10.8$  ve  $15.7 \pm 6.9$ , partikül sayıları  $8.1 \pm 2.6$  ve  $7.5 \pm 2.1$  idi. Gurupların tedavi sonrası değerleri, tedavi öncesi değerlerinden anlamlı bir farklılık göstermiyordu ( $p > 0.05$ ).

## Tartışma

Bir makrolid antibiyotik olan azitromisin, bakteri 70S ribozomal alt biriminin 50S bileşenine bağlanarak protein sentezini inhibe eder<sup>1</sup>. Yapısı, etki mekanizması ve spektrumu her ne kadar eritromisine benzese de asidik ortama daha dayanıklı olması ve biyoyararlanımının %37 (eritromisin, %25) olması, azitromisine oral kullanımda avantaj sağlar<sup>4,5</sup>.

Azitromisinin yarılanma ömrü plazmada 40 – 60 saat iken, dokuda 2 – 4 gündür<sup>6</sup>. Sıçan ve köpek çalışmalarında i.v. veya p.o. tek doz verilen azitromisinin 24 saatte dokuda, serumdan 100 kat daha fazla konsantrasyona eriştiği görülmüştür<sup>7</sup>. Peroperatif çalışmalarda ise, tek doz i.v. uygulanmasından sonra genital dokularda 96 saate kadar yeterli konsantrasyonun sağlandığı ve bu dokularda yarılanma ömrünün 67 saat olduğu saptanmıştır<sup>8</sup>. Aynı çalışmada periton sıvısında, doku konsantrasyonunun %9'u oranında azitromisin saptanmıştır.

Wilfeuer ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada, azitromisinin önemli bir özelliği vurgulanmış ve çevre dokuya göre monositler, polimorfonükleer lökositler ve makrofajlarda 200 - 668 kat daha fazla konsantrasyona ulaştırılmıştır<sup>9</sup>. Buna karşın serum immünoglobülin düzeyi, lenfosit cevabı ve fagositlerin bakterisidal aktivitesi üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı; hatta tam tersine, mononükleer hücre kültürlerinde mitojenlere karşı proliferatif lenfosit cevabını ve çözünür interleukin-2 reseptör üretimini artırdığı öne sürülmüştür<sup>10,11</sup>. Ancak çalışmamızda, fagositik aktivite göstergelerinden fagositik indeks ve partikül sayısı

açısında tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmaması, in vivo koşullarda azitromisinin fagositoz üzerine bir etkisinin olmadığıni düşündürmüştür.

Azitromisin; stafilokoklar, streptokoklar, moraxella catarrhalis, haemophilus influenzae, enterobacteriaceae, legionella, klamidya ve campylobacter üzerine oldukça etkilidir<sup>12</sup>. Bu patojenler arasında klamidya, servisit olgularında sıklıkla rol aldığından özel bir önem arz eder. Yıllardır kullanılmakta olan doksisisiklin ve eritromisin gibi antibiyotiklerin yedi gün veya daha fazla süre ile multidoz tedavi gerektirmesi bir dezavantaj oluşturmaktadır. Azitromisinin klamidya trachomatis için MIC değeri 0.125  $\mu$ g/ml iken, eritromisin için bu değer 0.25  $\mu$ g/ml'dir<sup>13</sup>. Tek doz 1 gram p.o. kullanıldığında, azitromisinin uterin doku konsantrasyonu on gün süreyle bu MIC değerinin üzerinde kalmaktadır<sup>14</sup>. Yedi günlük doksisisiklin tedavisi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda tek doz 1 gram p.o. azitromisin tedavisi ile eşit etkinlik saptanmıştır<sup>15,16</sup>. Hammerschlag ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada, 46 olguya azitromisin verilirken, 27 olguya doksisisiklin verilmiş ve her iki grupta da 4'er olgu dışında tedaviye tam cevap alınmıştır. Her iki grupta da bu 4 olgunun 3'ü, tedavi almamış enfekte partnerle korunmasız ilişkiye devam etmişlerdir<sup>15</sup>. Ossewaarde ve ark, tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, doksisisiklin verilen 14 olgu ile azitromisin verilen 17 olgunun, tedaviden bir ve dört hafta sonraki laboratuvar tetkiklerinde klamidya görülmemiştir<sup>16</sup>. Çalışmamızda azitromisin tedavisi uyguladığımız olgularda, muayene ve laboratuvar bulguları olarak tedaviye tam cevap alınmıştır. Tedavi süresince sekiz olguda hafif bulantı dışında başka bir yan etki saptanmamıştır.

Sonuç olarak, azitromisinin klamidya enfeksiyonu olgularında başarılı sonuç verdiği, tek doz kullanım kolaylığının hasta açısından bir avantaj oluşturduğu, ancak fagositoz üzerine uyarıcı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

## Kaynaklar

1. Drew RH, Gallis HA. Azithromycin - spectrum of activity, pharmacokinetics and clinical applications. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 161 – 73
2. Whitman MS, Tunkel AR. Azithromycin and clarithromycin: overview and comparison with erythromycin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 357 – 68
3. Neu HC. Clinical microbiology of azithromycin. *Am J Med* 1991; 91: 12S - 18S
4. Fiese EF, Steffen SH. Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 39S - 47S
5. Lode H. The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 807 – 12

## Klamidya Enfeksiyonlarında Azitromisin

6. Stamm WE. Azithromycin in the treatment of uncomplicated genital chlamydial infections. *Am J Med* 1991; 91: 19S - 22S
7. Shepard RM, Falkner FC. Pharmacokinetics of azithromycin in rats and dogs. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 49S - 60S
8. Krohn K. Gynaecological tissue levels of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 864 - 8
9. Wildfeuer A, Laufen H, Muller-Wening D, Haferkamp O. Interaction of azithromycin and human phagocytic cells. Uptake of the antibiotic and the effect on the survival of ingested bacteria in phagocytes. *Arzneimittelforschung* 1989; 39: 755 - 8
10. Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF. In vitro and in vivo uptake of azithromycin ( CP-62, 993 ) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 277 - 82
11. Tomazic J, Kotnik V, Wraber B. In vivo administration of azithromycin affects lymphocyte activity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1786 - 9
12. Williams JD. Spectrum of activity of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 813 - 20
13. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Effects of age and various pathophysiological states. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 193 - 214
14. Foulds G, Johnson RB. Selection of dose regimens of azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 39S - 50S
15. Hammerschlag MR, Golden NH, Oh MK ve ark. Single dose of azithromycin for the treatment of genital chlamydial infections in adolescents. *J Pediatr* 1993; 122: 961 - 5
16. Ossewaarde JM, Plantema FH, Rieffe M, Nawrocki RP, de Vries A, van Loon AM. Efficacy of single-dose azithromycin versus doxycycline in the treatment of cervical infections caused by *Chlamydia trachomatis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 693 - 7