

# Vulvovajinal Kandidiyazis Tedavisinde Sistemik Tek-doz ile Lokal Tek-doz Antifungal Tedavinin Etkinliği

Dr. A.Süha Sönmez<sup>1</sup>, Dr. Emine Sönmez<sup>2</sup>, Dr. Ali Buhur<sup>1</sup>, Dr. Feza Burak<sup>1</sup>, Dr. Ömür Taşkın<sup>1</sup>

Tüm kadınların %75'inin ömürleri boyunca en az bir kez vulvovajinal kandidiyazis ile karşılaşacakları düşünülürse böyle büyük bir hasta sayısını tedavi etmenin hem maliyet hem de iş gücü kaybı açısından oldukça önemli bir sorun olarak devam ettiği görülmektedir. Bu nedenle bu hasta popülasyonunda tedavi süresinin kısaltılması önemlidir. Buradan hareketle, bu prospektif çalışma seçilen tek-doz sistemik ve lokal tedavinin etkinliğini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Klinik ve mikrobiyolojik olarak kandida vajinitis tesbit edilen, reproduktif çağda, 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan gebe olmayan 37 tanesine sistemik (peroral) tek doz flukonazol (150 mg/1 gün), 40 tanesine lokal (intravajinal) tek doz izokonazol (300 mg/ 1 gün) verildi. Lokal uygulama yapılan hastaların 25 tanesi gebe olup 2. veya 3. trimesterde idi. 15 hasta ise kontrol grubu olarak seçildi ve uzun süreli sistemik ketokonazol (400 mg/gün) 5 gün süreyle verildi. Hastalar tedaviden 10 gün sonra kontrole çağrıldı ve vajen kültürü alındı. Sistemik tedavi alan 37 hastanın 34'ünde (%91.8), lokal tedavi alan 40 hastanın 33'ünde (%82.5) semptomatik ve mikolojik tam iyileşme tesbit edildi. Uzun süreli tedavi grubunda ise 15 hastanın 13'ü (%86.6) tam şifa buldu. Gruplar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ , Fisher kesin ki-kare testi). Sonuç olarak uzun süreli sistemik tedavinin, sistemik ve lokal tek doz tedaviye üstün olmadığı tesbit edildi. Tedavi süresi ve yan etkiler açısından kısa süreli tedavinin daha kazançlı bulunması nedeniyle tercih edilmesi gerektiği sonucuna varıldı. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1996;3(2):93-96]

**Anahtar Kelimeler:** Vulvovajinal kandidiyazis, flukonazol, izokonazol, ketokonazol

## The efficacy of single-dose systemic and single-dose local antifungal therapy in the treatment of vulvovaginal candidiasis

If 75% of all women are considered to be suffered from vulvovaginal candidiasis at least one episode during their lifetime, it seems to be a great problem to treat this population in terms of cost and time demand. For this reason, it is important to shorten the time to treat this disease. From this standpoint, this prospective study was planned to search the efficacy of single-dose oral and local therapy. Ninety-two patients with clinically and microbiologically proven candidal vaginitis, in reproductive age, were included in the study. Thirty-seven nonpregnant women were given oral single-dose fluconazole (150 mg/1day), and 40 women had intravaginal single-dose isoconazole (300 mg/ 1 day). Twenty-five out of 40 were pregnant in 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> trimester. Fifteen patients served as controls and had oral ketoconazol (400 mg/day) for 5 days. Patients were evaluated 10 days later and vaginal culture was repeated. Symptomatic and mycologic cure was attained by 91.8% of the fluconazole group, 82.5% of isoconazole group, and 86.6% of ketoconazole group. A statistically significant difference did not exist for any of these measures ( $p>0.05$ , Fisher's exact test). As a conclusion, long-term therapy is not superior to single-dose therapy. Therefore, single-dose therapy seems to be beneficial in terms of time demand, cost and adverse effects. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1996;3(2):93-96]

**Key Words:** Vulvovaginal candidiasis, fluconazole, isoconazole, ketoconazole

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Malatya

<sup>2</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya

Vulvovajinal kandidiyazis (VVK) dünyada sık görülen enfeksiyonlardan biridir ve üretken yaştaki 4 kadından 3'ü ömründe bir kez veya daha fazla bu durumdan etkilenecektir (1). Tesbit edilen mikroorganizma genellikle *Kandida albicans*'tir. Tipik olarak kandida vajiniti kalın, tortu şeklinde, epitel hücreleri ve hifa ve pseudohifa içeren akıntı ile karakterizedir. Vulva ve vajende şiddetli kaşıntıya sebep olur (1). VVK nadiren hospitalizasyonu gerektirir, fakat ciddi morbiditeye sebep olabilir (2).

Önceleri tedavide sadece topikal uygulamalar yapılırken, şimdi antifungal kremler, tabletler ve intravajinal suppozituarlar, aerosol spreyler, losyonlar, jelatin kapsüller ve antifungal ile kaplanmış tamponlar kullanılmaktadır (3). Son yıllarda bir triazol türevi olan flukonazol, sistemik etkili ve hafif yan etkileri olan güvenli bir preparat olarak geliştirilmiştir. Flukonazol, fungal yaşam için gerekli olan sitokrom p-450 enzimini selektif olarak inhibe eder ve yarı ömrü 20-50 saat olduğundan günde tek doz olarak kullanılabilir. Oral alındığında biyo yararlılığı %90'dır (4-6).

İzokonazol azol türevi olup flukonazol gibi sitokrom p-450'ye bağımlı steroidojenik enzimleri inhibe eder, *Kandida albicans*a etkilidir, tek doz intravajinal tablet ve topikal krem olarak kullanılmaktadır (7). Bilgimize göre tek doz oral flukonazol ile tek doz intravajinal izokonazolun karşılaştırmalı olarak etkinliğinin tartışıldığı bir makale yoktur.

Vajinal kandidiyazis tedavisinde hangi ilacın kullanılacağına karar vermede rol oynayan faktörler; tedavi sonuçları, yan etkiler, gebelik ve hastanın tercihidir (3). Tedavi maliyeti de buna eklenebilir.

Bütün bu faktörleri gözönüne alarak biz bu çalışmada, kandida vajinitis tedavisinde tek doz oral flukonazol ile tek doz intravajinal izokonazolun etkinliğini araştırdık ve sistemik uzun süreli tedavi ile karşılaştırdık.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Mart 1993 ve Mart 1995 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın

Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Tanı kriterleri; en fazla 3 hafta önce başlayan, vajinal akıntı ve kaşıntı şikayeti, ve klinik ve mikrobiyolojik olarak kandida vajinitis tesbit edilmesi. Reprodüktif çağıdaki 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Şu hastalar çalışma dışı bırakıldı: beraberinde başka bir genital enfeksiyon olanlar, kronik sistemik hastalığı olanlar, ve halen antibiyotik ve antimikotik kullanan hastalar.

Randomize, tek-kör, kontrollü olarak yapılan bu çalışmada, hastalar rastgele gruplara ayrıldı, çalışmacılardan sadece bir tanesi hastaların hangi grupta olduğunu biliyordu ve uzun süreli sistemik (peroral) tedavi alan bir kontrol grubumuz vardı. Otuzyediy hasta sistemik (peroral) tek doz flukonazol (150 mg/ 1 gün), 40 hasta ise lokal (intravajinal ) tek doz izokonazol (300 mg/ 1 gün) aldı. Lokal uygulama yapılan hastaların 25 tanesi gebe olup 2. veya 3. trimesterde idi. 15 hasta ise kontrol grubu olarak seçildi ve 5 gün sistemik (peroral) ketokonazol (400 mg/ gün) verildi. Hiç bir hastaya eş tedavisi verilmedi. Hastalar tedaviden 10 gün sonra kontrole çağrıldı ve vajen kültürü alındı. Klinik iyileşme (kaşıntı ve akıntının kaybolması) olmasına rağmen kültürde candida üreyen hastalar başarısız gruba dahil edildi.

İstatistiksel analiz için Fisher'in kesin testi kullanıldı.

## BULGULAR

Toplam 119 hasta çalışmaya dahil edildi. Ancak bunlardan 27 tanesi kültürde kandida ürememesi veya hastanın 10 gün sonra kontrole gelmemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 92 hastadan 37 tanesi sistemik tek doz flukonazol kapsül, 40 tanesi izokonazol vajinal tablet, 15 tanesi de sistemik olarak 5 gün süreyle günde iki kez ketokonazol aldı. Gruplar arasında demografik dağılım yönünden anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). Sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir. Flukonazol alan grupta daha fazla şifa oranı tesbit edildiği halde, istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 1.** Olguların demografik dağılımı

	Tedavi Grubu		Kontrol Grubu
	Flukonazol	İzokonazol	Ketokonazol
Hasta Sayısı	37	40	15
Yaş (ortalama)	31.2	32.3	29.4
Gravida (ortalama)	1.7	1.9	1.3
Para (ortalama)	1.5	1.6	1.1
Sosyal Durumu			
evli	30	34	12
bekar	7	6	3

**Tablo 2.** Bulguların özeti

Tedavi Grubu	Flukonazol (150 mg/gün) 1 gün	İzokonazol (300 mg/gün) 1 gün	Ketokonazol (400 mg/gün) 5 gün	p
Takip Süresi	10.gün	10.gün	10.gün	
Klinik ve Mikolojik Şifa No. (%)	34/37 (91.8)	33/40 (82.5)	13/15 (86.6)	>0.05

Yan etkilerin insidansı bütün gruplarda birbirine yakındı. Sistemik flukonazol ve ketokonazol alanlarda hafif bulantı en sık görülen yan etkiydi (sırasıyla %8 ve %12), intravajinal izokonazol alan grupta sistemik yan etki görülmedi, en sık karşılaşılan yan etki tedavinin ilk günlerinde akıntıda artış olmasıydı.

## TARTIŞMA

Her ne kadar tedavide başarılı sonuçlar elde edilmişse de bunların yaklaşık yarısının ileriki yaşamlarında bu enfeksiyona tekrar yakalanacakları bilinmektedir (2). İnfeksiyon oranının bu kadar yüksek olması nedeniyle hastalık önemini hala korumaktadır. Bu nedenle hastalar için tedavi oranı yüksek, kullanımı en rahat ve en ekonomik bir tedavi şekli seçilmelidir.

Birçok çalışmada ketokonazolün etkinliği değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır (8,9). 1979'da oral antifungal tablet olarak sunulan ketokonazol kandida vajinit tedavisinde önemli bir aşama olarak görülmüştü. Fakat, hepatotoksisite, günde iki kez alınması, uzun süreli kullanmayı gerektirmesi ve endojen steroid biyosentezini inhibe etmesi nedeniyle beklenen kabulü görmemiştir. Potansiyel dezavantajları gözönüne alındığında (ilaç etkileşimleri, değişken oral absorpsiyonu ve hepatotoksisite) (10-12) VVK tedavisinde yaygın kullanımı azalmaktadır.

Flukonazol yeni bir triazol grubu antifungal ajan olup oral yoldan emilimi iyidir ve sistemik yan etkileri oldukça azdır (11). Tek doz olarak verilmesi birçok hasta için kullanımı daha kolay hale getirmiş ve maliyeti de düşürmüştür. Klinik çalışmalarda hastaların %95'i tam veya kısmi iyileşme tarif etmişlerdir (13).

İzokonazol iki ayrı çalışmada ekonazol ve klotrimazol ile karşılaştırılmış ve ajanlar arasında etkinlik yönünden bir fark bulunamamıştır (14,15).

Biz, çalışmamızda tüm gruplarda birbirine yakın tedavi oranları elde ettik. Ancak, bu çalışmada, hastalar kısa-dönem olarak takip edilmişlerdir. Uzun süreli takiplerde daha farklı sonuçlar elde edilebilir. Nitekim Anderson ve Kutzer'in yaptığı çalışmalarda hastalar 27'den 62 güne kadar takip edilmişler ve ilaca olan cevabın hastanın değerlendirildiği güne göre değiştiğini bulmuşlardır (16,17). Bu nedenle uzun süreli takipler ilaçlara olan cevabı değerlendirmede ve ilacın cinsi ile nüks oranları arasındaki ilişkiyi bulma açısından önemlidir.

Buna ilaveten eğer tek-doz uygulaması nüksleri önlediği takdirde, ileriki ziyaret sayısını da azaltacağından zaman ve para tasarrufuna ayrıca bir katkıda bulunacaktır.

Üstte sayılanların tümünden farklı olarak hastaların oral tek-doz uygulamayı diğerlerine tercih ettiği hesaba katılırsa flukonazolün etkinlik, güvenilirlik, maliyet ve hasta tercihi nedeniyle gebe olmayan hastalarda ilk seçilecek ilaç olması gerekir.

## SONUÇLAR

1. Sistemik oral tek doz ve oral uzun süreli tedavi ile intravajinal tek-doz tedavinin etkinliği açısından kısa-dönem takipte anlamlı bir fark yoktur.
2. Gebelikte II. ve III. trimesterde intravajinal tek-doz uygulama başarılı sonuçlar vermiştir.
3. Hastaların önemli bir kısmı oral tek doz tedaviyi diğerlerine tercih etmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Slavin MB, Benrubi GI, Parker R, Griffin CR, Magee MJ. Single dose oral fluconazol vs intravaginal terconazol in treatment of candida vaginitis(comparison and pilot study).J Florida M.A. 1992; 79(10):693-6.
2. Patel HS, Peters MD, Smith CL. Is there a role for fluconazol in the treatment of vulvovaginal candidiyazis? Ann Pharmacother 1992; 26:350-3.
3. Merkus JMW. Treatment of vaginal candidiasis: Orally or vaginally? J Am Acad Dermatol 1990; 23: 568-72.
4. Marriot MS, Richardson K. The discovery and mode of action of fluconazole. In: Fremtling RA. ed. Recent advances in the discovery, development, and evaluation of antifungal agents. New York: JR Prous Science Publishers S.A. 1987: 81-92.
5. Study group: Treatment of vaginal candidiasis with a single oral dose of fluconazole. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7: 364-7.
6. Herzog RE, Ansmann EB. Treatment of vaginal candidosis with fluconazol. Mycoses 1989; 32: 204-8.
7. Bozkurt M, Kuştimur S, Güner MA. Dermatofit suçlarının imidazol türevlerine karşı invitro duyarlılığı. Mikrobiyol Bül 1989; 23(1): 64-70.
8. Bisschop MP, Merkus JM, Scheygrond H, Van Cutsem J, Van de Kuy A. Treatment of vaginal candidiasis with ketokonazol, a new orally active anti-mycotic. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1979; 9: 253-8.
9. Fregoso-Duenas F. Ketokonazol in vulvovaginal candidosis. Rev Infect Dis 1980; 2:620-2.
10. Loose DS, Kan PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D. Ketokonazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P-450- dependent enzymes. J Clin Invest 1983; 71:1495-9.
11. Saag MS, Dismukes WE. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32:1-8.
12. Janssen PAJ, Symeons JE. Hepatic reactions during ketokonazol treatment. Am J Med 1983; 74: 80-5.
13. Phillips RM, Watson SA, McKay FF. An open multicenter study of the efficacy and safety of a single dose fluconazole 150 mg in the treatment of vaginal candidiasis in general practice. Br J Clin Pract 1990; 44:219-22.
14. Bradbeer CS, Thin RN. Comparison of econazol and isokonazole as single dose treatment for vaginal candidosis. Genitourin Med 1985; 61(6): 396-8.
15. Cohen L. Single dose treatment of vaginal candidosis: comparison of clotrimazol and isokonazol. Br J Vener Dis 1984; 60(1): 42-4.
16. Andersen GM, Barrat J, Bergan T, Brammer KW, Cohen J, Dellenbach P. Report of an international multicenter trial: a comparison of single-dose fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 226-32.
17. Kutzer E, Oittner R, Leodolter S, Brammer KW. A comparison of fluconazole and ketokonazol in the oral treatment of vaginal candidiasis; report of a double-blind multicenter trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988; 29: 305-13.

### Yazışma adresi:

Yrd. Doç.Dr. A. Süha SÖNMEZ  
 Zafer Mah. 14. sok.  
 Sancak 1 Apt. D.no:16  
 44300 MALATYA  
 Tlf: 0 422 324 96 02  
 Fax: 0 422 324 99 63