

Vaginal Mikotik Enfeksiyonlarda Fentikonazol İle Ketokonazol'ün Etkinlikleri*

Rabiye Babalioğlu**, Diber Önalı**, Nevin Özmen**, Bilhan Sıdal**, A.Rıza Yılmaz**, İsmet Beycan***

Özet: "Azol" türevleri olan fentikonazol ve ketokonazolün topikal olarak vaginal enfeksiyonlardaki etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Polikliniğe akıntı şikayeti ile başvuran ve alınan vaginal kültürlerde Candida üreyen 54 hasta çalışma kapsamına alındı. 28 hastaya tek doz 600mg fentikonazol ovul uygulandı. 26 hastaya ise üç gün günde tek doz 400mg. ketokonazol ovul verildi. Tedavi bitiminden 7 gün sonra yapılan kontrollerde, fentikonazol uygulanan grupta 24 olguda (24/28=% 85.71), ketokonazol grubunda ise 20 olguda (20/26=% 76.93) klinik ve mikrobiyolojik iyileşme saptandı. İstatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Sınırlı sayıda olgu içeren çalışmamızın sonuçlarına göre, her iki azol türevinin lokal uygulaması, tedavi başarısı açısından anlamlı bir fark göstermemekte, fentikonazolün tek doz uygulanım kolaylığı hasta uyumunu arttırabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Vaginal kandidiazis, fentikonazol, ketokonazol

Vulvagenal kandidiazis insidansı hakkında çok sağlıklı bir bilgi olmamakla beraber, kadınların doğurgan çağlarında en az bir kere bu durumu geçirdiği, bunların da yaklaşık %40-50'sinde ikinci bir atak olduğu hesaplanmıştır (1). Nokta prevalans çalışmaları, kandidanın doğurgan çağdaki asemptomatik sağlıklı kadınların yaklaşık % 20'sinin genital traktüsünden izole edilebildiğini göstermektedir (1). Pratikte, vaginitlerin 1/3'ünü vulvagenal kandidiazis oluşturmaktadır (1,2). Yapılan bir çalışmada ise, vaginal akıntı örneklerinin % 24.7'sinde mantar saptanmıştır (3). Vajinadan izole edilen mantarların %85-90'ı Candida albicans suşlarıdır (1,2).

Tedavide genellikle lokal formlar tercih edilmektedir. Yeni çıkan azol deriveleri ile polyene grubuna göre daha iyi sonuçlar elde edilmekte ve kısa süreli tedavi metodları ile hasta uyumu kolaylaştırılmaktadır. Çeşitli azol deriveleri arasındaki etki farklılıkları genelde çok anlamlı olmamakla birlikte, uygulama süresi ve maliyet açısından tercih söz konusu olabilmektedir (1,4).

Bu çalışmada da, vaginal kandidiazis olgularında, lokal tek doz uygulanabilen fentikonazol ile 3 günlük bir uygulama yapılabilen ketokonazol arasında, tedavi sonuçları,

* 12. ANKEM kongresi, 2-6 Haziran 1997, İzmir'de tebliğ edildi.

**Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Hastanesi, Kadın Hast. ve Doğum Kliniği, İstanbul

***Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hast. Kliniği, İstanbul

Yazışma adresi: Dr. Rabiye Babalioğlu

Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Hastanesi, Kadın Hast. ve Doğum Kliniği, İstanbul

yan etki ve hasta uyumu açısından olabilecek farklılıkların araştırılması amaçlandı.

Materyel Metod

Kasım 1995- Ocak 1997 arası, Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine vaginal akıntı şikayeti ile başvuran, sistemik hastalık ve gebelik anamnezi olmayan fertil çağdaki hastalar arasında vaginal kültürle kandidiazis tanısı konan ve kontrole gelen hastalar çalışma ve değerlendirme kapsamına alındı. Byggi Agar-Oxoid ortamında 48 saat inkube edilmek sureti ile mikolojik kültürler yapıldı. Chlamydospor germ testi pozitif olanlar ayrıca Candida albicans olarak belirlendi. Hastalar iki gruba ayrıldı. I. gruba fentikonazol 600mg ovul tek doz, II. gruba ketokonazol 400mg ovul/gün, 3 gün uygulandı. Son ilaç uygulamasından bir hafta sonra, hastalar kontrole çağrılarak klinik ve mikrobiyolojik inceleme tekrarlandı ve yan etkiler sorgulandı. İstatistiksel analiz için Fisher's kesin Ki kare testi kullanıldı.

Bulgular

Kültürde Candida üreyen 54 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların yaşları, 20 ile 45 arasında değişmekteydi (ortalama 30.48±6.50). 28 hasta I. gruba alınırken 26 hasta II. grupta yer aldı. Her iki grupta hasta yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Tedaviden sonra, I. gruptaki hastaların 4'ünde azalmakla birlikte akıntı şikayeti devam etmekte iken, II. gruptan 6 hastada bu şekilde bir yakınma söz konusu oldu. Mikrobiyolojik inceleme sonunda, I. grupta 24 olguda (% 85.71), II. grupta ise 20 olguda (% 76.93) kültür negatifliği yani iyileşme

Tablo I. Olguların Gruplara Göre Yaş Dağılımı ve Tedaviye Cevapları

	Olgu sayısı	Yaş ortalama+ Standart sapma	Tedavi sonrası klinik olarak iyileşen sayısı (%)	Tedavi sonrası mikolojik olarak iyileşen sayısı (%)
GrupI (Fentikonazol)	28	30.42±6.74	24 (85.71)	24 (85.71)
GrupII (Ketokanazol)	26	30.53±6.51	20 (76.93)	20 (76.93)
Toplam	54	30.48±6.50	44 (81.48)	44 (81.48)

gözlendi (Tablo I). Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0.05$). Yan etkiler lokal hafif yanma hissi şeklindeydi. Her iki grupta da bir hastada rastlandı (% 3.6 ile % 3.8). Bu fark da istatistiksel anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tartışma ve Sonuç

Kadınlarda vaginitis etyolojisinde önemli yer tutan Candida'lar dimorfik funguslardır, yani farklı fenotipik fazlarda, insanda bulunabilirler. Genellikle blastosporlar, yayılmadan sorumlu fenotipik formu temsil eder ve asemptomatik vaginal kolonizasyondan sorumludur. Tersine, germinal mantarlar, miçelyum üretirler ve sıklıkla dokuya invazyon yaparak semptomatik hastalığı oluştururlar. Vaginal mukozadaki kolonizasyon için Candida'nın vaginal epitele tutunması gerekir. En fazla Candida albicans, anlamlı derecede vaginanın epitel hücrelerine yapışır. Bu da vaginitte nonalbicanların az görülmesini açıklamaktadır. Yapılan çalışmalar ve gözlemler, Candida'nın vaginada hem komensal hem de patojen olabildiğini desteklemektedir (1,2). Konağın vagina ortamı ve immun cevabı, semptomatoloji ile ilişkili görünmektedir (1,2). Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, diabetes mellitus, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi durumlarda tablo ortaya çıkmaktadır.

Vaginal kandidiazis tedavisinde genellikle topikal ajanlar kullanılmaktadır (1,2). Sistemik antifungal ilaçların sistemik mikozların tedavisinde değeri büyüktür, fakat vulvovaginal kandidiazis olgularında topikal tedaviye göre daha üstün bulunmamıştır. Ayrıca, sistemik toksisite ve yan etkiler de problem oluşturabilmektedir (1,2,4). 1935'ten başlayarak %1'lik jansiyen viole uygulaması, daha sonra kalsiyum prokionat ve sodyum prokionat ile propiyonik asit ve 1953 yıllarında tedavi alanına sokulan kloradantin ile tedavi devam etmiş, 1955 yıllarında nistatin ile 3. jenerasyon tedavi başlamıştır (1,4). Nistatine direnç görülmeye başlaması ile 1974'te mikonazol nitrat ile imidazol türevlerine adım atılmıştır. 1979'da daha

etkin bir türev olan ketokonazol ve daha sonra diğer azol türevleri tedavi alanına girmiştir. Azol deriveleri ile % 85-90 civarında mikolojik kür oranları bildirilmektedir (1,4). Bu çalışmada da toplam elde edilen başarı %81.48 bulunmuştur. Fentikonazoldeki % 85.71'lik tedavi başarısı literatür oranlarına daha yakın bulunmuştur. Olgu sayısındaki azlık bir faktör olabilir.

Gittikçe artan antifungal dozlarla daha kısa hatta tek dozluk tedavi kürlerine doğru büyük bir eğilim oluşmuştur. Pekçok klinik çalışmada, hem kısa kürlü hem de tek doz rejimler tedavide etkin bulunmuştur (1,2). Tek doz tedaviler, kısa süreli tedavi sanılmaktadır fakat bu ilaçların formülasyonu ve yüksek dozda olmaları, inhibitör konsantrasyonlarda aktif bileşenin günlerce devam etmesini sağlamaktadır (1). Çalışmadaki fentikonazol etkinliği bu şekilde açıklanabilir. Türkiye'de yeni kullanılmaya başlanan fentikonazolün, geniş spektrumu ile tiokonazol gibi trikomonaslara da etkili olabildiği ileri sürülmektedir (5,6). Bu çalışmada, candida üzerine olan etkiler dikkate alınmıştır. Çeşitli azol derivelerinin Candida enfeksiyonlarında birbirlerine göre olan üstünlükleri genelde anlamlı bulunmamıştır (1). Bu çalışmada da, tek doz fentikonazol, üç doz uygulanan ketokonazol'e göre biraz daha başarılı görünmekle birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlılıkta değildir ($p>0.05$).

Yapılan antijenik ve enzimatik çalışmalarda, fentikonazolün büyük ölçüde durgun fazdaki C.albicans'ın virulans enzim üretimini engellediği bulunmuş ve bu inhibitör etkinin fentikonazole has bir özellik olduğu vurgulanmıştır (7). Sınırlı sayıda olgu içeren çalışmamızda, fentikonazol uygulamasındaki başarı oranına bu faktörlerin etkili olması muhtemeldir.

Topikal azoller, çok az lokal ve sistemik yan etkilere sahiptir. Topikal ajanların ilk uygulamasında lokal yanma hissi ve irritasyon olabilmektedir. Çalışmamızda da yan etkiler, literatürde olduğu gibi, hafif ve kabul edilebilir düzeyde olmuştur (1,2,4).

Sonuçta; çalışmamızın bulgularına göre, hafif ve orta derecede, kronikleşmemiş kandida

enfeksiyonu olan hastalarda, hem etki hem de hasta uyumu açısından tek doz fentikonazol uygulaması makul görünmektedir.

The effectiveness of Fenticonazole and ketoconazole in vaginal mycotic infectionus.

Abstract: The aim of the study is to compare topical effectiveness of fenticonazole and ketoconazole as azole derivatives in vaginal infections. 54 patients which were admitted to our clinic due to vaginal discharge and candida species was recovered in their vaginal cultures, were included in the study. One dose fenticonazole ovule 600mg was applied to 28 patients. One dose a day ketoconazole ovule 400mg was administered three days to the other 26 patients. In control examinations performed at day 7 after treatment; in the first group applied fenticonazole, there was clinical and microbiological improvement in 24 cases (85.71%) and in the second group applied ketoconazole in 20 cases (76.93%). There was no statistical significant difference ($p>0.05$).

According to our study that contained limited cases; local application of both azole derivaties did not show significant difference in view of treatment success, but easy application of one dose fenticonazole can increase the patient's compliance.

Key words: Vaginal candidiasis, Fenticanazole, ketoconazole.

Kaynaklar

1. Sobel JD. Candidal vulvovaginitis. Clinical Obstetrics and Gynecology, 36 (1):153-165,1993.
2. Altınok AT; Gezer A. Kadınlarda genital akıntılar ve tedavileri. ANKEM Dergisi, 8(3):269-274,1994.
3. Kılık M, Fazlı ŞA, Özbal Y: Bakteriyolojik inceleme için gönderilen vagina akıntısı örneklerinin mikolojik inceleme sonuçları. İnfeksiyon Dergisi, 2(3): 279-282, 1988.
4. Özekici Ü, Yılmaz T, Ulusoy M, Yücel O. Vagina kandidozu tedavisinde yenilikler. İnfeksiyon Dergisi, 2(3): 283-288, 1988.
5. Bukovsky I, Schneider D, Arieli S, Caspi E. Fenticonazole in the treatment of vaginal trichomoniasis and vaginal mixed infections. Advances in Therapy, 8 (4): 166-171, 1991.
6. Fontana C, Cammarata E, Greco M, Oliveri S. In vitro activity of fenticonazole on Trichomonas vaginalis and Gardnarella vaginalis. Current Therapeutic Research, 48(1), 1990.
7. De-Bernardis F, Cassone A. Comparison of the effects of fenticonazole and ketoconazole on the aspartic proteinase secreted by Candida albicans. Contracept Fertil Sex, 24(2): 163-165, 1996.