

# CANDIDIASIS TEDAVİSİNDE TEK DOZ ISOCONAZOLE NITRATE İLE TEDAVİ

Ümit ÖZEKİCİ<sup>1</sup>, Türkan YILMAZ<sup>1</sup>, S.Sırrı KILIÇ<sup>2</sup>,  
Handan BARLAS<sup>2</sup>, Gülin ÖZEKİCİ<sup>3</sup>

## ÖZET

Eylül 1988 ve Şubat 1989 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 75 vaginal candidiasis olgusu incelenmiştir. Bu olgularda klinik rutini-mizde kullanılan bir drog ile bir imidazol türevi olan isoconazole nitrate'in (Gyno-Travogen) tedavi etkileri araştırılmıştır. Sonuçlar literatürle karşılaştırılarak tartışılmıştır.

## SUMMARY

*Single dose isoconazole nitrate in the treatment of candidiasis.*

The efficacy of isoconazole nitrate (Gyno-Travogen) was evaluated in comparison with a drug routinely used in our clinic on 75 patients with candidiasis in the Department of OB/GYN of Medical Faculty of Fırat University between September 1988 and February 1989. The results were discussed.

## GİRİŞ

Kadın genital organlarında fungal hastalık ilk kez 1849'da Wilkin-son tarafından gösterilmiştir. Bundan yaklaşık bir yüz yıl sonra bu kez gebe kadınlarda ilk fungal hastalık gösterilmiştir (11).

Yine de mikotik vaginitislerin sıklık ve önemi ancak son yıllarda anlaşılmıştır. Kadın genital organlarında en sık görülen fungus *C.albicans* olup normal kadınların % 10-20'si ile gebelerin % 40 kada-rında vaginadan izole edilebilmiştir (3, 9, 10).

---

1- Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ.

2- Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ.

3- Sağlık Bakanlığı, Elazığ Devlet Hastanesi, Elazığ.

Mikokültürlerde *C.albicans* % 71.3 oranında bulunmuştur. Yine %12.1 *Torulopsis candida*, % 6.4 *Candida parapsilosis* ve % 4-8 diğerleri bulunmuştur (4).

*C.albicans*'ın 35 yaş üzerindeki kadınlarda daha sık görüldüğü ortaya konmuştur. *C.albicans*'ın seksüel temasla geçip geçmediği ise halâ tartışmalıdır (4, 10).

Gebelik, diabet, uzun süreli antibiyotik ve oral kontraseptif kullanımı, immünsupresif tedavinin ve vücut ısısı artışına bağlı dış genitallerde sıcaklık ve nem artışına neden olduğundan sıkı giyimin *C.albicans*'ın üreme ve yerleşmesi için uygun ortam hazırladığı bilinmektedir.

Şikayetler arttıkça tedavi önem kazanmıştır.

1935'lerde jansiyan moru (gentian violet), daha sonra borik asit, potasyum sorbat, 1955'lerde nistatinler ve nihayet dördüncü jenerasyon kabul edilen imidazol türevleri ile tedavi çabaları sürmüştür. Uzun yıllar yaygın olarak kullanılan bugün de bilinen en etkin yöntem olan jansiyan moru kimyasal tahriş gibi önemli bir yan etkisi yüzünden bugün pek sık başvurulmayan bir tedavi yöntemi olmuştur.

ABD'de 1974'de başlayıp 1979'dan sonra yerleşen imidazol uygulamasına son birkaç yıldır ülkemiz de katılmıştır. Bugün tüm dünyada neredeyse ilk tercih olan imidazol türevlerinin etkinliğini incelemek ve rutin klinik tedavi yöntemimizle karşılaştırmak üzere kliniğimize vaginal akıntı şikayeti ile başvuran hastalar üzerinde bu çalışma gerçekleştirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Eylül 1988 ve Şubat 1989 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına vaginal akıntı ve vulvada kaşıntı şikayeti ile başvuran hastalar arasında klinik ve laboratuvar yöntemleri ile candidiasis tanısı konan 75 olgu dahil edilmiştir.

Klinik olarak sarımtırak beyaz, peynirimsi, koyu kıvamlı, kokusuz akıntılar mikroskop altında tuzlu su ya da potasyum hidroksit eklenerek incelenmiş, psödohif (miselyum) görülmesi ile tanı konmuştur. Bu yöntemin % 80-90 oranında hassas olduğu bildirilmiştir (9, 11).

Hastaların akıntıları ayrıca Sabouraud veya Wicherson *Candida* besiyerlerine ekilmiştir. Tedaviden sonra etkinlik ve nüks araştırmalarında aynı işlemler tekrarlanmıştır (Klinik hastalık yok ise yalnız *C.albicans* gösterilmesi ile tedaviye başlanmaz).

75 olgu ikiye ayrılarak incelenmiştir. 25'i 3 aydan büyük gebe, 25'i ise gebe olmayan kadınlardan oluşan 50 olguya bir defada 300 mg'lık 2

vaginal ovül ve bir hafta süre ile de vulvaya krem tatbiki şeklinde isoconazole nitrate tedavisi uygulanmıştır. Kontrol grubu olarak kabul edilen ve gebe olmayan 25 olguya ise 10 gün süre ile günde 2 adet pimafucine vaginal tablet ve vulvaya kremi uygulanmıştır.

Her iki grupta 15 gün sonra tekrar klinik ve laboratuvar yöntemleri ile *C.albicans* tespit edilenlere ikinci kür tedavi birinci kürdeki gibi uygulanmıştır. 3 ay sonraki kontrolde yine vaginal candidiasis bulguları gösterenler nüks olarak kabul edilip uzun süreli antimikotik tedavi uygulanmıştır. Hastalara sıkı ve sentetik giysilerden, terlemeden kaçınmaları salık verilmiştir.

İki hasta grubundaki diabet, uzun süreli oral kontraseptif ve antibiyotik kullanımı, porsio erozyonu ve postmenopozal evrede olmak gibi predispozan faktörler tablo 1'de gösterilmiştir. Porsio erozyonu olanlar kriyoterapi veya elektrokoagulasyonla tedavi edilmiştir. Postmenopozal evredekilere östrojen vaginal krem uygulanmıştır. Oral kontraseptif ve antibiyotik kullanımı ve tedavi süresince en az bir hafta seksüel temas yasaklanmıştır. Hastanın eşine de penis ve skrotuma sürülmek üzere antifungal krem önerilmiştir. Gebeler tedaviye direnç ve nüks yönünden dikkatle incelenerek gebe olmayanlarla aralarında fark olup olmadığı incelenmiştir.

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarında hastaların risk faktörlerine göre dağılımı.

Risk faktörleri	Çalışma grubu (Gyno-Travogen)	Kontrol grubu (Pimafucin)
Gebe	25	-
Uzun süre antibiyotik kullanımı	6	6
Uzun süre oral kontraseptif kullanımı	10	10
Porsio erozyonu	5	4
Diabet	1	-
Postmenopozal evre	3	5
Toplam hasta sayısı	50	25

## BULGULAR

Birinci grupta tek doz isoconazole nitrate vaginal tablet kullanılan 25 gebe ve 25 gebe olmayan kadın, 15 gün sonra tekrar kontrole çağrılıp klinik ve kültür bulguları ile incelenmişlerdir. Bunlardan 42 (% 84) olgunun şifa bulduğu 8 (% 16) olgunun ise tedaviye cevap vermediği

görülmüştür. Tedaviye cevap vermeyen olgularda predispozan faktörler değerlendirilerek postmenopetik olgulara oral östrojen veya vaginal kremler önerilmiştir. Diabet tanısı konmuş hastada kan glikoz düzeyi regüle edilmiştir. Porsio erozyonu saptanan olgular kriyoterapi ve elektrokoter ile tedavi edilmiştir. Böylece predispozan faktörleri ortadan kaldırılan 8 olguda bir kez daha tek doz (2x300 mg) isoconazole nitrate vaginal tablet uygulandıktan yine 15 gün sonra klinik ve mikrobiyolojik inceleme yapılmıştır. Bu kez ilk tedaviye cevap vermeyen 7 (% 14) olguda daha şifa görülmüştür. Cevap alınamayan 1 olgu (% 2) uzun süreli imidazole tedavisine alınmıştır. Tüm olgularda 3 ay sonra yapılan klinik ve mikrobiyolojik incelemeler sonucu saptanan 13 (% 26) nüks olgusundan 6'sı (% 12) birinci kür ile şifa bulan, 7'si (% 14) ise ikinci kür tedaviye ihtiyaç duyulan olgulardı. Gebe kadınların hepsi birinci kür tedaviye cevap vermişlerdir.

Kontrol grubu olarak kabul edilen ve pimafucine kullanılan olgularda uygulamadan 15 gün sonra yapılan ilk kontrolde olguların 24'ünde (% 96) şifa, 1 olguda (% 4) ise tedaviye cevap alınmadığı görülmüştür. Bu olguya predispozan faktör ortadan kaldırıldıktan sonra bir kür pimafucine tedavisi daha uygulanmış ve 15 gün sonra yapılan klinik ve mikrobiyolojik kontrolde şifa elde edildiği saptanmıştır. Bütün hastaların 3 ay sonra yapılan ikinci kontrollerinde ise 3 olguda nüks geliştiği saptanmıştır. Bunlardan 2 olgu ilk tedaviye şifa gören, 1 olgu ise ikinci kez tedaviye gerek duyulan olgulardır. Her iki grupta da 3 ay sonra nüks görülen olgular uzun süreli kombine antimikotik tedaviye alınmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma ve kontrol grubunda şifa ve nüks oranları.

Grup	1.kontrol şifa oranı (%)	2.kontrol şifa oranı (%)	3.kontrol nüks oranı (%)
Gyno-Travogen	84	98	26
Pimafucine	96	100	12

## TARTIŞMA

Son yıllara kadar vaginal candidiasis'e görülme sıklığı ile orantılı önem verilmemiştir. Ancak günlük işleri aksatacak ya da hastanede yatırılarak tedavi gerektirecek kadar şiddetli olanların tedavisine ciddiyle eğilinmiştir. Halen de vaginal candidiasis tedavisinde tam etkili, nüks olasılığını ortadan kaldıran ve çok az yan etkiye sahip olan bir antimikotik ajan geliştirilememiştir (2).

1935 yılında 4-5 günde bir, toplam 2-3 kez, % 1'lik jansiyen morunun vagina epiteline uygulanmasıyla vaginal candidiasis tedavisinde 1. jenerasyon başlamıştır. Meydana getirdiği kimyasal tahriş, uygulanan hasta ve uygulayan doktorun deri ve elbiselerini boyaması gibi yan etkiler jansiyen morunun kullanımını sınırlandırmıştır (2, 7); ancak bugün de bilinen en etkili antimikotik ajandır.

1941'de calcium procainede ve sodium procainede ile propionic acid ve 1953'de chloradantine'in, kullanımı candidiasis tedavisinde 2. jenerasyonu oluşturmuştur (2).

On-ondört gün süre ile günde iki kez yüzbin ünite vaginal nystatin önerisi ile 1955 yılında tedavide 3. jenerasyon başlatılmış oldu. Uzun yıllar etkin bir yöntem olarak kullanılan nystatin'e sonradan gelişen direnç, araştırmacıları daha yeni bir alternatif bulmaya yöneltmiştir (9). Bu arada kısa süre kullanılan borik asit ve potasyum sorbat fazla ilgi görmemiştir (2, 7). 1974'de ABD'de bir imidazol türevi olan miconazole nitrate ile antimikotik tedavide 4. jenerasyon devrine geçilmiştir. Daha sonra clotrimazole ve ketoconazole ile imidazol türevleri arttırılmıştır.

Yedi gün, 100 mg/gün dozda miconazole vaginal tablet ile Quadley ve arkadaşları (13) % 74.6 başarı elde ederek miconazole'un nystatin'e üstünlüğünü göstermişlerdir. Bunun ardından clotrimazole ve butoconazole'un suppozituar, krem formları tek ya da kombine halde kullanılmış, hem vaginal candidiasis, hem de vulvar pruritusta çok başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Yine bir imidazole türevi olan ketoconazole oral olarak 200 mg'lık tabletler halinde kullanılmaya başlanmıştır. Sonuçların, laboratuvar ve klinik olarak, diğer imidazoller kadar başarılı olduğu görülmüştür (1, 12).

Sobel ve arkadaşları (15) 100 candidiasis nüksü olgusunda günde 400 mg ketoconazole'ün 14 günlük süre ile uygulamasının tedavi edici olduğunu, ama % 50'sinde üç ay sonra yeniden nüks görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu olgularda her menstrasyonun başlangıcından itibaren beş gün süre ile günde 400 mg ketoconazole kullanarak nüks oranı azaltılmıştır. Tedavi sonunda ise rekürrens yine artmıştır. Sonunda Sobel idame tedavisinin profilaktik ama tedavi edici olmadığını bildirmiştir.

Ketoconazole % 1-5 oranında testosteron blokajı yapması nedeniyle erkek fetus üzerinde feminizan etkisinden dolayı erken gebelik ve lohusalıkta, hepatotoksitesi nedeniyle hepatopatolojisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Çalışmamızda tedavinin başarısını değerlendirirken, tabloyu ağırlaştırıp tedavi süresini uzatan predispozan faktörlerin düzeltilmesinden sonra şifa elde edilen olgu sayısı, nüksü önleme ve yan etkiler gibi kriterler dikkate alınmıştır.

Daha önce tioconazole ovül ve kremle yaptığımız kombine uzun süreli vaginal candidiasis tedavisi yerine bu kez tek doz 600 mg vaginal ovül isoconazole nitrate kullanımı tercih edilmiştir.

ABD'de son yıllarda geliştirilen butoconazole nitrate'ın % 1-2'lik krem ve 50-100 mg'lik vaginal ovüllerin kombine kullanılması halinde, gram pozitif bakteriler üzerine de bakteriyostatik etki gösterdiği, bu nedenle miconazole ve clotrimazole'e üstün olduğu bildirilmiştir (2, 13). Ülkemizde yeni kullanılmaya başlayan tioconazole de bir imidazole türevi olup butoconazole'a benzer özellikleri nedeniyle antimikotik etkisi yanısıra Gram pozitif mikroorganizmalar, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* ve *Trichomonas vaginalis* üzerine de etkilidir (2, 6).

Tek doz isoconazole tedavisi uygulanan 50 hastanın onbeş gün sonraki kontrolünde 42 hastada (% 84) başarı sağlandığı saptanmıştır. Geriye kalan 8 olguya (% 16) ise ikinci kez yine tek doz uygulama yapılmıştır. Tekrar onbeş gün sonra yapılan ikinci kontrolde, 7 olgunun (% 14) daha şifa bulduğu saptanmıştır. Böylece, ikinci kontrol sonunda elde edilen başarı oranı % 98 olmuştur. Üç ay sonra yapılan üçüncü kontrolde, 13 olguda (% 26) nüks olduğu görülmüştür. Bu protokol, kontrol grubundaki pimaricine uygulanan 25 olguda da uygulanmış ve birinci kontrolde % 96, ikinci kontrolde % 4 ve toplam % 100 oranında başarı elde edilmiştir. Üç ay sonra yapılan üçüncü kontrolde % 12 oranında nüks görülmüştür. Diğer imidazole türevleri için sözü edilen yanma ve kaşıntı gibi lokal uygulamaya bağlı yan etkiler, isoconazole nitrate uygulanan çalışma grubunda görülmemiştir.

Yapılan T testine göre iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $1 > p > 0.375$ ). Buna göre pimaricine, vaginal candidiasis olgularında isoconazole nitrate'a göre daha etkilidir. Ancak, isoconazole nitrate'ın da şifa oranının yüksek olması, düşük sosyokültürel düzeydeki hastaya bile kolayca uygulanabilmesi, uzun süreli tedavide sık rastlanılan uygulamanın unutmaya ya da ihmal nedeniyle aksaması gibi olumsuz yönlerinin olmayışı, gebelerde de rahatça tolere edilmesi gözönünde bulundurularak tek doz imidazole ile tedavinin ilk sıralarda önerilebileceği görüşüne varılmıştır (5, 8, 14). Literatürde belirtilen minimal etkilerden kaşıntı ve yanma yakınmasına bu çalışmada rastlanmamıştır. Pimaricine grubunda da tedaviyi engelleyen bir yan etkiye rastlanmamıştır. Literatür bulguları da bizim bulgularımız doğrultusundadır (2, 13).

İmidazole'ler için elde ettiğimiz başarı oranı bazı araştırmacılarınkinden yüksek olmuştur (6, 13).

