

Mikotik Vajinitlerde Sertakonazol Nitratın Etkinliği ve Tolerabilitesi^[*]

Efficacy and Tolerability of Sertaconazole Nitrate in Mycotic Vaginitis

Cüneyt Eftal TANER¹, Bülent ELVEREN¹, Deniz BALSAK¹, Süleyha HİLMİOĞLU POLAT², Mustafa Oğuz AYGÖREN¹

¹*İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği, İzmir;*

²*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir*

Başvuru tarihi / Submitted: 10.05.2008 Kabul tarihi / Accepted: 05.08.2008

Amaç: Bu çalışmada tek doz 300 mg sertakonazol nitrat ovul'un mikotik vajinitlerde klinik ve mikrobiyolojik etkinliği, uygunluğu ve güvenilirliği değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntemler: Polikliniğimize vajinit yakınıması ile başvuran 117 olgu (ort. yaşı 31.8 ± 7.8 ; dağılım 15-53) incelemeye alındı. Çökelek tarzı akıntıları olan, vaginal pH<4.5, Whiff testi (-) saptanan olgular mikotik vajinit olarak kabul edildi. Bu olguların mikotik ajanları tespit etmek amacıyla akıntı örnekleri Sabouraud glukoz agar besi yerine ekim yapıldı. Tedavi olarak olguların tek doz 300 mg sertakonazol nitrat ovul kullanması istendi. Klinik ve mikrobiyolojik olarak tüm olgular ilk vizitte, bir hafta sonra ve son olarak bir ay sonra tekrar değerlendirildi. Vajinit ile ilgili semptom skorları, klinik ve mikrobiyolojik iyileşme oranları ve yan etkileri kaydedildi.

Bulgular: Olguların semptom skorları incelendiğinde ikinci vizitte tüm semptomlarda üçüncü vizitte ise dizüri şikayetleri dışındaki semptomlarda anlamlı ölçüde azalma saptandı. Klinik iyileşme oranları ikinci ve üçüncü vizitte %76.0 ve %79.5 olarak saptandı. İkinci ve üçüncü vizitteki mikrobiyolojik iyileşme oranları ise %88.8 ve %91.4 olarak belirlendi.

Sonuç: Tek doz sertakonazol nitrat ovul vaginal mikoz tedavisinde kolay uygulanabilir, etkili ve güvenilir olarak değerlendirildi.

Anahtar sözcükler: Mikotik vajinit; sertakonazol nitrat; etkinlik ve tolerabilite.

Objectives: In this research, single-dose of 300 mg sertaconazole nitrate ovule in mycotic vaginitis has been evaluated in terms of clinical and microbiological efficacy and safety.

Patients and Methods: The study included 177 patients (mean age 31.8 ± 7.8 years; range 15 to 53 years) who applied to our polyclinics with vaginitis complaints. Patients having cottage cheese-like discharge, vaginal pH<4.5, Whiff test (-) were accepted as mycotic vaginitis. To determine mycotic agents in vaginal discharge, samples were cultured in Sabouraud glucose agar. As a treatment, patients were administered a single-dose of 300 mg sertaconazole nitrate ovule. Its clinical and microbiological aspects have been evaluated in the first visit, a week after and finally one month after the first visit. Symptoms related to vaginitis, clinical and microbiological recovery rates and adverse effects have been noted.

Results: All symptom scores were significantly lower in the second visit, and all except dysuria complaint in the third visit. Clinical recovery rates in the second and third visit were in 76.0% and 79.5%. According to mycotic culture test results, the microbiologic recovery rates were 88.8% in the second and 91.4% in the third visits.

Conclusion: Single-dose sertaconazole nitrate ovule was evaluated as a convenient, symptom-relieving and safe treatment for mycotic vaginitis.

Key Words: Mycotic vaginitis; sertaconazole; efficacy and tolerability.

Trakya Univ Tip Fak Derg 2008;25(3):204-208

*6 Obstetrik ve Jinekoloji Ultrasonografi Kongresi'nde Poster olarak sunulmuştur 06-09 Kasım 2008 Antalya (Presented at the 6th Congress of Obstetrics and Gynaecology Ultrasonography, November 06-09, 2008 Antalya, Turkey).

İletişim adresi (Correspondence): Dr. Deniz Balsak. Sağlık Bakanlığı Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, 35400 İzmir. Tel: 0232 - 449 49 49 / 3003 Faks (Faks): 0232 - 457 96 51 e-posta (e-mail): behramed@hotmail.com

© Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Ekin Tıbbi Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

© Medical Journal of Trakya University. Published by Ekin Medical Publishing. All rights reserved.

Vajinal kandidoz, oldukça sık görülen bir hastalıktır. Kadınların yaklaşık %75'inde cinsel aktif dönemde en az bir vajina kandidozu epizodu görülür.^[1] Sobel^[2] sağlıklı kadınların %20-25'inde vajinada asemptomatik *Candida albicans* kolonizasyonu olduğunu göstermiştir.

Vajinal kandidoz sıkılıkla tekrarlayan bir enfeksiyondur. Bir sporadik primer epizod görülen kadınların %40-50'sinde ikinci bir epizod görülmektedir.^[1] Kadınların yaklaşık %5'inde ise yakınmalar kronik hale gelmektedir.^[3] Bir yılda mikolojik olarak doğrulanmış dört ya da daha fazla klinik epizodon görülmesi kronik infeksiyon olarak kabul edilir. Tekrarlayan bu klinik yakınmaların hastanın yaşam kalitesini etkilemesi de kaçınılmazdır.

Vajinal kandidoz tedavisinde, çeşitli antifungal ilaçların topikal krem, suppozituvar veya oral tablet formu kullanılmaktadır. Bu çalışmada tek doz sertakonazol nitrat ovulunun vajinal kandidoz yakınması olan kadınlardaki etkinliği, tolerabilitesi ve yan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Sağlık Bakanlığı Ege Doğumevi Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Polikliniği'ne vajinit yakınları ile başvuran 117 olgu (ort. yaşı 31.8 ± 7.8 yıl; dağılım 15-53) incelemeye alındı.

Çalışma için yazarların hastanesindeki Eğitim Planlama ve Etik Kurularından izin alındı. Çalışmaya katılacak hastalara kapsamlı bilgi verilerek yazılı onamları alındı.

Olguların vajinite bağlı olabilecek yakınmaları; akıntı, yanma, kaşıntı, disparauni, dizüri semptomları verbal skorlama ile belirlendi.^[4] (Yakınma; yok: 0, hafif: 1, orta: 2, şiddetli: 3).

Jinekolojik muayenesinde çökelek tarzı akıntı saptanan olgularda vajinal pH ölçüldü. Lam üzerine alınan akıntı örneğine %10 potasyum hidroksit (KOH) damlatılarak Whiff testi uygulandı. Çökelek tarzı akıntısı, vajinal pH'1 <4.5, Whiff testi negatif olan 117 olgu klinik olarak mantar infeksiyonu düşünülerek çalışma kapsamına alındı. Bakteriyel vajinozis, *Trichomonas*

vajiniti veya mikst enfeksiyonu olan olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Eküviyon ile alınan vajinal akıntı örnekleri Sabouraud %2 glucose broth içinde taşınarak mikrobiyolojik değerlendirme amacıyla Ege Üniversitesi Tip Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Laboratuvarı'na gönderildi.

Her örnekten önce mikroskopik inceleme yapılarak mantar hücresi görülenler not edildi ve ikişer Sabouraud glucose agar (SGA) besiyerine ekimleri yapıldı. Plakların biri 26 °C'de, diğeri 37 °C'de üç gün inkübe edilerek her gün mantar üremesi açısından değerlendirildi. Direkt incelemede maya hücresi saptanan ve SGA besiyerinde en az 10 maya kolonisi olan örnekler mantar enfeksiyonu yönünden pozitif kabul edildi.

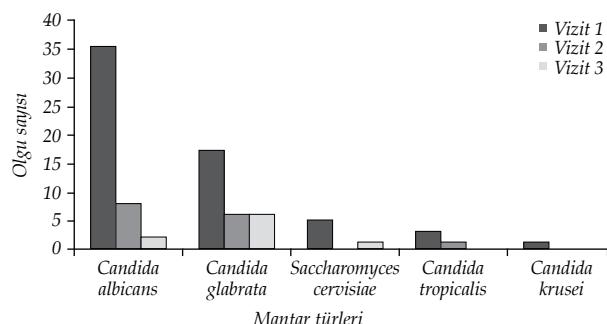
Üreme saptanan besiyerlerindeki mantar kolonilerinden saf kültürler elde edilerek, Dalmau yöntemi^[4] ve ticari ID 32 C (bioMérieux, Fransa) hazır tanımlama kiti kullanılarak tür düzeyinde tanımlandı.

Örnek alımı sonrası tüm olgulara, tedavi için, gece yatmadan önce tek doz intravajinal 300 mg sertakonazol nitrat ovul (Zalain supp®. Adeka İlaç ve Kimyasal Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş, Samsun) kullanması önerildi. Tedavi sonrası birinci haftada (vizit 2) ve birinci ayda (vizit 3) klinik ve mikrobiyolojik incelemeleri tekrarlaraarak, olguların şikayetleri, tedavi etkinliği ve yan etkiler yönünden değerlendirilmeler yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 15 for Windows programı ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılıklar Friedman Test mean rank değerleri, Wilcoxon signed ranks testi ve McNemar testi ile yapıldı. P<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Klinik bulgulara göre mantar vajiniti düşünülen, olguların kültür sonuçları değerlendirildiğinde, mikroskopik incelemede mantar elemları saptanan 117 olgunun 56'sında (% 47.8) vajinal kültürde üreme olmamıştır. Vajinal kültürde üreme olan 61 olgunun 35'inde (%57.3) *Candida albicans*, 17'sinde (%27.9) *Candida glabrata*, beşin-



Şekil 1. Tedavinin kültür sonuçlarına göre değerlendirilmesi.

de (%8.2) *Saccharomyces cerevisiae*, üçünde (%4.9) *Candida tropicalis*, birinde (%1.7) *Candida krusei* üremiştir. Vajina kültüründe *Candida* üreyen 61 olgunun 46'sında ikinci vizitte alınan vajina örneklerinin kültürleri negatifleşmiş ve mikrobiyolojik iyileşme %88.8 olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Üçüncü vizitte birinci vizite göre kültür negatifleşmesi 52 olguda gerçekleşmiş ve mikrobiyolojik iyileşme %91.4 olarak saptanmıştır (Şekil 1).

Mantar vajiniti ile ilgili semptom skorları incelendiğinde, tedaviden bir hafta sonra yapılan ikinci vizitte tüm klinik semptomlarda anlamlı olarak azalma saptandı ($p<0.05$). Üçüncü vizitteki semptom skorları, dizüri yakınması dışındaki tüm semptomlarda, başlangıç skorlarına göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$), (Tablo 1). Mikrobiyolojik incelemesinde mantar saptanan olguların klinik bulgularının değerlendirilmesinde; ikinci vizitte 117 olgunun 89'unda (%76) ve üçüncü vizitte 93'ünde (%79.5) klinik iyileşme saptandı.

Hastalarda ilaç kullanımına bağlı yan etkiler değerlendirildiğinde, beş olguda (%4) ilaç kullanımı sonrası vajinada yanma şikayeti olduğu ve bunun da birkaç dakika sonra azaldığının belirtildiği görülmüştür.

TARTIŞMA

Üreme çağındaki kadınlarda normal flora elemanı olarak bulunabilen mantarlar, vajinit etkeni olabilmekte ve gebelikte sıklığı artmaktadır.^[1,2] Bu çalışmada, klinik olarak mantar vajinitinden kuşkulanan 117 olgunun 61'inde, kültürde maya üremesi saptanmıştır. Bu durum, kültürde 10 koloniden az üremenin enfeksiyon lehine bir bulgu olarak kabul edilmemiş olmasına bağlı olabilir.

Mikotik vajinit tedavisinde poliyen ve azol gurubu antimikotikler kullanılmaktadır. Geçmiş yıllarda oldukça sık kullanılan poliyen grubu ilaçların yan etkileri az olmakla birlikte, oral ya da topikal kullanımında ancak %50-80 oranında tedavi başarısı göstermektedirler. Topikal azoller güvenilir ve iyi tolere edilen ve farklı formülasyonlar halinde bulunan ilaçlardır.^[5] Topikal azollerin kür oranı %80 ile %90 arasında değişmektedir. Azoller mikroorganizmanın hücre membranının komponenti olan ergosterol sentezini bozarak etki gösterirler. Etkinlik açısından topikal azol preperatlarının vaginal krem veya ovul formları, ya da üç veya yedi günlük tedavi protokoleri birbirinden çok farklılık göstermez. Topikal ve oral olarak kullanılan bazı azollere karşı direnç gelişimi bildirilmiştir.^[6,7] Tek doz lokal tedaviler daha az etkili bulunmakla birlikte uzun süreli tedaviler ile karşılaşıldıklarında fark anlamlı çıkmamıştır.^[8,9] Fentikonazol ve klotrimazol ile yapılan bir çalışmada tek doz lokal uygulamada bir hafta sonunda başarı %80-90 arasında iken birinci ayın sonunda hastalıksız dönem %60-70'lere inmektedir.^[10] Ketol türevi bir azol olan tiyokonazolinin içinde bir kez olmak üzere üç gün süre ile uygulandığı olgularda kür oranları bir hafta sonunda %90, üç hafta sonunda %94'lerde bildirilmiştir. Fakat

Tablo 1. Olguların semptom skorları

Semptom	Birinci vizit (0. gün)	İkinci vizit (7. gün)	Üçüncü vizit (30. gün)
Akıntı	2.54	1.74	1.72
Yanma	2.29	1.80	1.91
Kaşıntı	2.23	1.86	1.91
Disparauni	2.35	1.92	1.73
Dizüri	2.12	1.84	2.04

Friedman test mean rank değerleri verilmiştir.

bu ilaçın tek doz uygulaması ile başarı %55'lere inmektedir.^[11] Sertakonazol ile yapılan bir çalışmada 500 mg tek doz vajinal ovul ile ekonazolle üç günlük 150 mg vajinal ovül tedavisi karşılaştırmasında birinci hafta sonunda kür oranları %100 ve %72.2, birinci ay sonunda kür oranları ise %100'e %77.8 bulunmuştur.^[12] Bu çalışmada sertakonazol 300 mg tek doz vajinal ovul uygulaması ile kültür sonuçlarına mikrobiyolojik iyileşme oranları birinci hafta sonunda %88.8, birinci ayın sonunda ise %91.4 oranları ile başarılı olunmuştur. Ayrıca *C. albicans* (2/35), *C. glabrata* (6/17), *S. cervisiae* (1/5) birinci ay sonunda sırasıyla %5.7, %35, ve %20 direnç geliştirmiştir. Quereux ve ark.^[13] tek doz sertakonazol ovul uygulaması ile birlikte yedi gün boyunca vulvaya sertakonazol krem uygulaması ile başarının %100 olacağını bildirmiştirlerdir.

Hastaların semptom skorları incelendiğinde, tedavi ile semptom şiddetinde anlamlı ölçüde azalma saptanmıştır. Dizüri semptomları dışında tüm yakınmalar birinci ay sonunda tedavi başlangıcına göre anlamlı ölçüde azalmıştır. Dizüri şikayeti olanlarda üriner enfeksiyon araştırılarak gerekli tedaviler düzenlenmemelidir. Olgularımızda klinik başarı oranları birinci hafta ve birinci ayda %76.0 ve %79.5 olarak saptanmıştır. Klinik başarının mikrobiyolojik iyileşme oranlarına göre daha düşük görünmesi hastalarda daha sonra gelişebilen veya mevcut mikotik enfeksiyonun üzerine eklenen mikst enfeksiyonlara bağlanabilir veya normal flora da görülebilen mantar elemanları da sonuçları etkileyebilmektedir. Yapılan diğer çalışmalarla da sertakonazolun kandida türleri üzerine belirgin etkinliği gösterilmiştir. Direnç gelişimi çok düşük olarak bildirilmiştir.^[14-19]

Sertakonazolun bir özelliği de antibakteriyel etkisinin diğer antifungallere oranla daha belirgin olmasıdır. Lokal kullanım ile antibakteriyel etkinliği sağlayacak doza ulaşabilmektedir. Sertakonazol *Streptococcus agalactiae*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides* türlerine etkilidir. Laktobasiller üzerine etkisinin olmaması da avantajdır.^[20]

Sertakonazol nitrat ovulun lokal kullanımında hasta memnuniyetinin iyi ve lokal toleransın

%95'lerde olduğu ve yan etkisinin de çok az olduğu bildirilmektedir.^[12,13]

Bu çalışmada olguların da sadece %4'ünde vajinal uygulama sırasında bir kaç dakika süren yanma hissi bildirilmiştir.

Sonuç olarak, tek doz 300 mg Sertakonazol nitrat ovul hastalar tarafından iyi tolere edilebilen ve tedavi başarısı açısından yüksek değere sahip bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Hurley R, De Louvois J. Candida vaginitis. Postgrad Med J 1979;55:645-7.
2. Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol 1985;152:924-35.
3. Foxman B, Marsh JV, Gillespie B, Sobel JD. Frequency and response to vaginal symptoms among white and African American women: results of a random digit dialing survey. J Womens Health 1998;7:1167-74.
4. Erkaya S, Sipahi T, Özén M, Kutlar İ, Tarıkâhya Y. Vulvovaginal kandidiazis tedavisinde tek doz fluconazol ile 5 gün süreli ketokonazol kullanımının karşılaştırılması. Anatolian J Gynecol Obst 1994; 4:41-5.
5. Larone DH. Medically important fungi: a guide to identification. 4th ed. Washington: ASM Press; 2002.
6. Reef SE, Levine WC, McNeil MM, Fisher-Hoch S, Holmberg SD, Duerr A, et al. Treatment options for vulvovaginal candidiasis, 1993. Clin Infect Dis 1995; 20 Suppl 1:S80-90.
7. Dellenbach P, Thomas JL, Guerin V, Ochsenbein E, Contet-Audonneau N. Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. Int J Gynaecol Obstet 2000;71 Suppl 1:S47-52.
8. Lebherz T, Guess E, Wolfson N. Efficacy of single- versus multiple-dose clotrimazole therapy in the management of vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol 1985;152:965-8.
9. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal agents for the treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush): a systematic review. BJOG 2002;109:85-95.
10. Lawrence AG, Houang ET, Hiscock E, Wells MB, Colli E, Scatigna M. Single dose therapy of vaginal candidiasis: a comparative trial of fenticonazole vaginal ovules versus clotrimazole vaginal tablets. Curr Med Res Opin 1990;12:114-20.
11. Kjaeldgaard A. Comparison of terconazole and clotrimazole vaginal tablets in the treatment of vulvovaginal candidosis. Pharmatherapeutica 1986; 4:525-31.
12. Wang PH, Chao HT, Chen CL, Yuan CC. Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. J Chin Med Assoc 2006;69:259-63.
13. Quereux C, Gelas B, Chevallier T, Petit F, Micheletti

- MC. Evaluation of the efficacy and speed of action of sertaconazole nitrate suppository and cream combined treatment for vulvovaginal candidiasis. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:238-44. [Abstract]
14. Palacín C, Sacristán A, Ortiz JA. In vitro comparative study of the fungistatic and fungicidal activity of sertaconazole and other antifungals against *Candida albicans*. *Arzneimittelforschung* 1992;42:711-4.
15. Torres-Rodríguez JM, Alayeto J, Palacín C, Alia C. Evaluation de deux nouveaux antimycosiques imidazoliques in vitro sur levures, dermatophytes et *Scopulariopsis*. *Bull Soc Fr Mycol Med* 1986;15(2): 529-532. [Abstract]
16. Drouhet E, Dupont B. In vitro antifungal activity of sertaconazole. *Arzneimittelforschung* 1992;42:705-10.
17. Palacín C, Datos internos. *Ferrer Internacional Centro de Investigacion*; 1994.
18. Carrillo-Muñoz AJ, Torres-Rodríguez JM. In-vitro antifungal activity of sertaconazole, econazole, and bifonazole against *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:713-6.
19. Martin-Mazuelos E, Aller AI, Morilla D, Montero O. Antifungal activity of sertaconazole in vitro against clinical isolates of *Candida* spp. *Chemotherapy* 1996; 42:112-7.
20. Azcona O, Torrent J, Verges J, Marquez M, Albet C, Ortiz JA, et al. Tolerance and kinetic behavior after single and repeated vaginal administration of sertaconazole cream and tablets in healthy volunteers. *Current Therap Res* 1991;49:1046-60.