

# Vulvovajinal kandidiazisde reenfeksiyonların azaltılmasında tedaviye çinko eklenmesinin önemi

A. Kasım BALTACI\*, Ekrem SAPMAZ\*\*, Hüsnü ÇELİK\*\*, Selahattin KUMRU\*\*, Rasim MOĞULKOÇ\*\*\*

\* S.Ü.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı, KONYA, \*\* Fırat Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ELAZIĞ,

\*\*\* Fırat Ü.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

## ÖZET

*Araştırmada vulvovajinal kandidiazis (VVK)'de kullanılan bir sistemik antikandidal tedavi ajanı olan flukanazola çinko eklenmesinin reenfeksiyon oranı üzerine olan etkinliği araştırıldı. Bu amaçla vulvovajinal kandidiazis semptom ve bulgularına sahip gebe olmayan toplam 68 hasta 2 ayrı grupta çalışma kapsamına alındı ve gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı. Rastgele seçimle her bir gruba sırasıyla flukanazol (n=33), flukanazol + çinko (n=35) tedavileri verilerek kültür sonuçları, KOH preparat sonuçları ve relaps oranları araştırıldı. Çinko eklenen flukanazol grubunda relaps oranının diğer gruba göre önemli oranda azalmış olduğu belirlendi.*

**Anahtar Kelimeler:** Vulvovajinal kandidiazis, çinko, reenfeksiyon

## SUMMARY

### **Effects of zinc supplementation to the treatment of vulvovaginal candidiasis in reducing recurrence**

*The effects of zinc addition to the fluconazole therapy which is a systemic anticandidial agent widely used in vulvovaginal candidiasis were investigated. Sixty-eight non-pregnant women having symptoms of vulvovaginal candidiasis were evaluated and compared in randomly selected two groups. One of the groups was treated with fluconazole (n=33) while the other was treated with fluconazole + zinc (n=35). KOH preparation and culture results and relapse ratios were compared between two groups. Relaps ratio was found significantly lower in fluconazole + zinc treated group.*

**Key Words:** Vulvovaginal candidiasis, zinc, reinfecion.

Vulvovajinal kandidiazis (VVK), çoğunlukla *C. Albicans* tarafından oluşturulan fırsatçı mukozal bir enfeksiyondur (1). Pozitif kültüre sahip semptomatik VVK'li hastaların yaklaşık %85-90'ında etken *Candida albicans*tır (2,3). Tanı metodlarından en duyarlı olanı kültürde (Sabouraud) üretilmesidir (4). Kadınların %75'i hayatının bir döneminde bu enfeksiyonu geçirir (3). İlk enfeksiyondan sonraki 3-6 haftada yapılan kültürlerde %21+12 oranında pozitif bulunur ve bunlarda 1-2 ay içerisinde semptomatik rekürrens oluşur (5). VVK'nın oluşumu ve tekrarlamasıyla ilgili olarak geniş spektrumlu antibiyotik ve oral kontraseptiflerin kullanımı, diabetes mellitus varlığı, şekerli yiyeceklerin fazla kullanımı, gastrointestinal kolonizasyon, hijyen şartları, seksüel

geçiş, gebelik ve hücrel immün sistemdeki değişiklikler suçlanmıştır (5-9). VVK tedavisinde bütün gelişmelere rağmen reenfeksiyon oranının %20-25 (10,11) olması tedavinin yanısıra reenfeksiyon oranını da azaltacak ajanların ve tedavi modellerinin araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Bu enfeksiyonun özellikle hücrel immün sistemi baskılanmış bireylerde sık görülmesi ve tekrarlaması (8,9) akla immün sistemi güçlendirerek relapsların azaltılabileceğini getirmektedir.

Bu çalışmada daha önceki yayınlarda deneysel olarak immün sistemi aktive ettiği gösterilen çinkonun (11-14), bir antikandidal tedavi ajanına eklenmesiyle meydana getirilen kombine tedavinin re-

enfeksiyon oranını da azaltabileceğinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine vulvovaginal kandidiazisin akut semptomlarından biri ile başvuran, reproduktif dönemde, cinsel yönden aktif, yaşları 18 ile 37 arasında değişen, muayene, kültür (Sabouraud besi yeri) ve KOH'lu preparatlarda C. Albicans'a bağlı vulvovaginal kandidiazis saptanmış olan hastalardan çalışmamıza katılmayı sözlü olarak taahhüt eden 68 gönüllü dahil edildi. Çalışma kapsamına son 1 yıl içerisinde üçten fazla VVK atağı geçiren ve VVK'ya predispoze durumu olan hastalar ile rutin yaklaşımımızda kandidayla beraber diğer vaginit etkenlerinin de tespit edildiği hastalar dahil edilmedi. Vakalar rastgele 2 gruba ayrıldı ve gruplar sırasıyla 33 ve 35 vakayı içermekteydi. Herbir gruba eş tedavisi olarak tek doz 150 mg flukanazol ile beraber aşağıdaki tedavi rejimleri uygulandı.

I.Grup: Flucanazol 150 mg/gün tek doz

II.Grup: Flucanazol 150 mg/gün tek doz + 50 mg Çinko Sülfat 30 gün

Tedavi rejimi uygulanan hastalar mikolojik yönden kültür ve KOH preparata göre klinik yönden ise belirlediğimiz klinik değerlendirme skoruna göre skorlandı. Kaşıntı, yanma hissi, dizüri, dispareni, gibi subjektif şikayetlere ve muayenede saptanan tipik akıntı, vulvada eritem ve ödem gibi lezyonların herbirinin şiddetine göre 0-3 arasında puan verildi (0:yok, 1:hafif 2:orta, 3:şiddetli). Vakalarımızın herbiri için bu skorların toplamı, her grup için ortalamasıyla takibe alındı (Tablo 1).

Tedavi rejimi uygulanan hastaların hepsine ilaca başladığı tarihten itibaren 10, 30 ve 90. günlerde kontrole gelmesi tembih edildi. Çalışma gruplarımız yapılan kontrollerde özellikle kültür ve KOH preparat sonucuna göre değerlendirildi. Bu dönemlerde, kullanılan ilaçların kısa (10 gün), orta (30 gün) ve uzun

(90 gün) dönemlerdeki mikolojik etkinliği gözönüne alınarak reenfeksiyon oranları belirlendi. Bu değerlerden Grup II sonuçları Grup I ile, Grup I'de literatür verileriyle karşılaştırıldı. Grup II için karşılaştırılacak literatür bulunamadı. Kontrollerde klinik şikayetleri devam eden, kültür veya KOH preparatında Candida tespit edilen, doz tekrarı gereken hastaların durumları kaydedilerek takip protokolünden çıkarıldı. Pozitif kültüre sahip olanlar reenfeksiyon grubuna dahil edildi. Klinik ya da KOH preparat kültür yönünden negatif olan hiçbir vakamız yoktu. 30.günde gelen hastalarda aynı işlemlere tabi tutuldular. Diğer hastalarımız 90. günde tekrar kontrole çağrılıp reenfeksiyon oranı araştırıldı (klinik ve KOH preparat yönünden).

Grupların reenfeksiyon oranları arasındaki farklılıklar "Z" testiyle kontrol edildi.

## BULGULAR

Onuncu günde kontrole gelen hastalarımız, pelvik muayene, KOH'lu preparat, vaginal kültür yönünden değerlendirildiğinde Grup I 'de %15.15, Grup II'de %14,28 oranında reenfeksiyon görülürken, aradaki farklılığın önemli olmadığı tespit edildi (Tablo 2). VVK semptomu olanlar, kültürleri ve KOH preparatı pozitif olanlar takip kapsamından çıkarıldı. Kalan hastalar reenfeksiyon oranını belirlemek üzere 30. günde tekrar kontrole çağrıldı.

30-35. günlerdeki kontrollerde KOH preparat ve vaginal kültür sonuçları değerlendirildiğinde Grup I 'de %21.4, GrupII'de %6.7 reenfeksiyon olduğu görüldü (Tablo 3). Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Tablo 1:** Tedavi başlangıcındaki ortalama skorlar.

Gruplar	Ortalama skor	n
I	6,5	33
II	6,44	35

**Tablo 2:** 10. Günde kontrole gelen hastaların KOH preparatı ve kültür sonuçları.

Gruplar	n sayısı	KOH Neg.%	Kültür Neg %	Reenfeksiyon %
I	33	87,87 (29)	84,84 (28)	15,15 (5)
II	35	91,42 (32)	85,71 (30)	14,28 (5)

Doksanıncı günlerde yapılan kontrollerde Grup I'de %22.7, Grup II'de %10.7 oranında reenfeksiyon tespit edilirken, gruplar arasındaki farklılık önemli değildi (Tablo 4).

Gruplar arasındaki toplam reenfeksiyon oranları arasındaki farklılık değerlendirildiğinde, çinko takviyesi yapılan grubun reenfeksiyon oranı, diğer gruptan istatistiksel olarak önemli ölçüde düşük bulundu ( $P<0.05$ , "Z:1.72"), (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Çoğunlukla Candida albicans tarafından oluşturulan genital kaşıntı, anormal akıntı, ciddi perineal rahatsızlıktan disparoniye kadar değişen semptomlara neden olan VVK ile ilgili olarak erişkin kadınların %75'inin yaşamlarının bir döneminde bu hastalığa yakalandığı bildirilirken, VVK'lı 15-45 yaş arasındaki kadınların tanı ve tedavisi için yılda yaklaşık 600 milyon dolar harcanmaktadır (9,15,16).

Yaygın olan bu enfeksiyonun oluşmasında ve tekrarlamasındaki sebepler açık olmamakla birlikte antibiyotikler, oral kontraseptif kullanımı, diabetes mellitus, diyetsel faktörler, gastrointestinal kolonizasyon, hijyen şartları, seksüel geçiş ve spesifik immünolojik defektler suçlanır (9,17). Bu çalışmamızın çıkış noktasını oluşturan ve reenfeksiyon oluşumunda suçlanan faktörlerden biri olan immün sistemdeki değişikliklerdir. İmmün sistemi baskılayıcı bir hastalığın klinik semptomunu taşımayan gerek VVK'lı kadınlar ve gerekse deneysel oluşturulan VVK'lı hayvan modellerindeki araştırmaların sonucunda T lenfosit sup-populasyonları ve fonksiyonlarında meydana gelen değişikliklerin çinko eksikliğinde meydana gelen

değişikliklere paralel olması (3,5,18,19) ve yayınlarda çinko replasmanı ile bu değişikliklerin düzeldiğinin bildirilmesi (20) bu hastalıkta çinko replasmanının immün sistemi güçlendirerek reenfeksiyon oranını azaltabileceğini düşündürmektedir. Yaptığımız literatür taramasında bir sistemik antifungal ajana çinko ya da immün sistemi aktive ederek reenfeksiyon oranlarını azaltmayı amaçlayan bir çalışmaya rastlayamadık.

Günümüzde VVK tedavisinde kullanılan preparatlar lokal veya sistemik olarak uygulanır. Sistemik olarak kullanılanlar Flukanazol Ketakonazol ve Itrakonazol olup mikolojik ve klinik açıdan lokal ajanlara daha üstündür (21,22).

Sistemik tedavide kullanılan ajanların içerisinde gerek kullanım kolaylığı tarafından, gerek hasta uyumu ve gerekse cost-efektivitesi yönünden tercih edilen ilaç Flukanazoldür (23,24). VVK'lı kadınlarda Flukanazol ile yapılan çalışmalarda 1-2 haftalık kısa dönemde klinik etkinlik oranı %80-100 arasında, mikolojik etkinlik oranı ise %72-94 arasında değişirken, 4-9 hafta gibi uzun dönem değerlendirmelerde klinik etkinlik oranı %73-93, mikolojik etkinlik oranı %72-77 arasında değişmektedir (25,26). Çalışmamızda Grup I'in 10, 30 ve 90. günlerde yapılan değerlendirmelerinde kültür sonuçlarına göre mikolojik etkinliğini sırasıyla %84.8, %78.6, ve %72.7 olarak bulduk ve sonuçlarımız literatür verileriyle uyumluydu (21-26).

**Tablo 5:** Gruplar arasındaki toplam reenfeksiyon oranları (\* :  $P<0.005$  "Grup I'e oranla).

Gruplar	Reenfeksiyon Oranı (%)
1 (n:33)	48.48
2 (n:35)	28.57*

**Tablo 3:** 30-35. günlerde KOH Preparatı ve kültür sonuçları.

Gruplar	n sayısı	KOH Neg.%	Kültür Neg %	Reenfeksiyon %
I	28	85.71 (24)	78,57 (22)	21,42 (6)
II	30	90,00 (27)	93,33 (28)	6,66 (2)

**Tablo 4:** 90. Günlerde kontrole gelen hastaların sonuçları.

Gruplar	n sayısı	KOH Neg.%	Kültür Neg %	Reenfeksiyon %
I	22	63,63 (14)	72,72 (16)	22,72 (5)
II	28	71,42 (20)	89,28 (25)	10,71 (3)

Grup II'de ise mikolojik etkinliği sırasıyla %85.7, %93.3 ve %89.3 olarak bulduk. Değerlendirmeler sadece KOH preparat sonucuna göre yapıldığında da gruplar arasındaki fark önemliydi.

## SONUÇ

Tablolardaki sonuçlarımızdan görüleceği gibi Grup II'de reenfeksiyon oranını Grup I'e göre daha düşük bulduk. 10, 30 ve 90. günlerdeki sonuçlar değerlendirildiğinde kültür sonuçlarına göre 30. günde gerek mikolojik etkinlikte bir artış gerekse reenfeksiyon oranında bir azalma olduğu görülmektedir. Her ne kadar literatürde böyle bir bilgi bulamasak da bu eğrinin Flukanazol'e bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bunun

cevabı ileride yapılabilecek daha geniş ve kapsamlı çalışmalarda ortaya çıkarılabilir. Reenfeksiyonların bütün kontrollerde Grup II'de Grup I'e göre daha az bulunması ve kültüre göre mikolojik etkinliğin daha çok olması, çinko faktörünün bir yandan mikolojik etkinliği artırdığı bir yandan da reenfeksiyonları azalttığını ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar ortaya koyduğumuz hipotezi desteklemektedir. Ancak görüldüğü gibi azalmış olarakta olsa, belirli bir reenfeksiyon oranı hala bulunmaktadır. Bununla birlikte bu çalışmalar uygun vakaların seçildiği bir popülasyonda antikandidal ajan ile sadece çinkonun karşılaştırıldığı plasebo kontrollü şekilde yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Sobel JD. Pathogenesis and epidemiology of vulvovaginal candidiasis. *Ann N Y Acad Sci* 1988;544:547-57.
- Fleury FJ. Adult vaginitis. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24:407-38.
- Hurley R. Trends in candidal vaginitis. *Proc R Soc Med* 1977;70:1-8.
- Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic consideration. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:203-11.
- Erkaya S, Sipahi T, Özen M, Kutlar Y, Tarıkahya Y. Vulvovajinal kandidiazis tedavisinde tek doz flukanazol ile 5 gün süreli ketokonazol kullanımının karşılaştırılması. *T Klin Jinekoloj Obst* 1994;1:41-5.
- Corrigan EM, Clancy RL, Dunkley ML, Evers FM, Beagley KW. Cellular immunity in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Exp Immunol* 1998;111:574-8.
- Fidel PL, Sobel JD. The role of cell-mediated immunity in candidiasis. *Trends Microbiol* 1994;2:202-6.
- Wittkin SS, Yu RI, Ledger WJ. Inhibition of *Candida albicans* induced lymphocyte proliferation by lymphocytes and sera from women with recurrent vaginitis. *Am J Obst Gynecol* 1983;147:809-11.
- Reed BD. Risk factors for *Candida* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol Surv* 1992;47:551-60.
- Milsom I, Frossman L. Repeated Candidiasis *Am J Obst Gynecol* 1985;152:956.
- Richard L, Sweet MD. Importance of differential diagnosis in acute vaginitis. *Am J Obst Gynecol* 1985;152:921.
- Karaev ZO, Sardyko NV, Lebedeva TN, Pokrovskaia OL, Galikova EA. Immune system function in candidiasis patients. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1987;11:63-8.
- Carlomagno MA, Coghlan GL, McMurray DN. Chronic zinc deficiency and listeriosis in rats: Acquired cellular resistance and response to vaccination. *Med Microbiol Immunol* 1986;175:271-80.
- Formby B, Formby FS, Grodsky GM. Relations between insulin release and zinc efflux from rat pancreatic islets maintained in tissue culture. *Diabetes* 1984;87:546-52.
- Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obst Gynecol* 1985;158:924-34.
- Kinghorn GR. Vaginal candidiasis: an overview. *Fluconazole and its role in vaginal candidiasis. Royal Society Medicine Serv* 1989;1:1-6.
- Reed BD, Slattery ML, French TK. The association between dietary intake and reported history of *Candida* vulvovaginitis. *J Fam Pract* 1989;29:509-15.
- Prasad AS. Zinc and Immunity. *Mol Cell Biochem* 1998;188(1-2):63-9.
- Baltacı AK, Moğulkoç R, Sapmaz E, Bediz CŞ, Çelik H, Kumru S. Gebe kadınlarda vulvovajinal kandidiazis ile serum çinko düzeyleri arasındaki ilişki. *SÜ Tıp Fak Derg* 1998;14:117-19.
- Solvin SB, Rabin BS. Resistance and susceptibility to infection in inbred murine strains. *Cell Immunol* 1984;87:546-52.
- Brammer KW. A comparison of single-dose oral fluconazole with 3-day intravaginal clotrimazole in the treatment of vaginal candidiasis. *Br J Obst Gynecol* 1989;96:226-32.
- Davidson EAF. Current therapy: The perspectives of physician and patient. *Fluconazole and its role in vaginal candidiasis. Royal Soc Med Serv* 1989;7:10.
- Kaplan B, Rabinerson D. Single-dose systemic oral fluconazole for the treatment of vaginal candidiasis. *Int J Gynecol* 1997;57:281-6.
- Michelle A, Goode PD. Infectious vaginitis. *Postgraduate Med* 1994;96:1.
- Feczko J. Fluconazole: an overview. *Fluconazole and its role in vaginal candidiasis. Royal Soc Med Serv* 1989;11:9.
- Fidel PL, Luo W, Chabain J, Wolf NA, Van BE. Use of depletion analysis to examine circulation of immune effector function between the vagina and the periphery. *Infect Immun* 1997;65:3939-43.