

Genç Bir Kızda Candida Glabrata Vajiniti: Bir Tedavi Çıkmazı

CANDIDA GLABRATA VAGINITIS IN A YOUNG GIRL: A THERAPEUTIC DILEMMA

Dr. Mert GÖL,^a Dr. Levent KANDEMİR,^a Dr. Erbil DOĞAN,^a Dr. Uğur SAYGILI,^a Dr. Ata ÖNVURAL^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

Genç bir kızda Candida glabrata vajinit tedavisinin güçlüğüne ortaya koymak ve uygulanan tedavi modalitelerini literatür eşliği altında tartışmak.

Ondört yaşında, yaklaşık üç yıldan beri adet gören ve 11 yaşından beri Candida glabrata'ya bağlı tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, vulvar kaşıntı ve vaginal akıntı nedeniyle çeşitli tedavi rejimleri alan bir hasta.

Candida glabrata sık rekürrenlerle ortaya çıkan ve bilinen antifungal tedavi rejimlerinin bir çoğuna karşı oldukça dirençli bir vajinite neden olur.

Anahtar Kelimeler: Candida glabrata, vulvovajinit

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2004, 14:336-338

Abstract

To present the difficulty of the treatment of Candida glabrata vaginitis in a young girl and to discuss different treatment modalities under literature research.

A – 14 year – old girl with recurrent urinary tract infection, vulvar pruritus, and vaginal discharge and taking different treatment regimens due to Candida glabrata since she was 11 years old.

Candida glabrata causes recurrent vaginitis and it is resistant to most of the commonly used anti-fungal drugs.

Key Words: Candida glabrata, vulvovaginitis

Kandida vulvovajinitlerinin büyük çoğunluğunu C. albicans (%90) oluşturmaktadır. C. glabrata suşu tüm olguların ancak %5'inden sorumludur. Kandida vajinitine predispozan faktörler antibiyotik kullanımı, kontrol edilmemiş diyabet, kortikosterooid tedavisi, gebelik, sentetik iç çamaşırı giyme, vaginal duş ve immünoşüpresif kullanımıdır.

Yaşam boyunca kadınlar en az bir kez kandida vajiniti geçirmektedir.¹ C. albicans'a oranla, C. glabrata'ya bağlı vajinitlerde vaginal akıntı daha az oranda görülmektedir. Bunun nedeni olarak C. glabrata'nın hif oluşturmadaki eksikliği gösterilmektedir. Son yayınlarda non - albicans türlerinde

bir artış olduğu belirtilmektedir.² Eskiden Torulopsis glabrata olarak da bilinen C. glabrata polyene ve azol sınıfı antifungallere karşı in vitro duyarlılığı az olan bir mikroorganizmadır. Bu nedenle mukozal ve sistemik enfeksiyonlara daha fazla oranda neden olmaktadır. Özellikle uzun süren ve dirençli enfeksiyonlara neden olan C. glabrata'nın tedavisi de güç olmaktadır.

Bu makalemizin amacı yaklaşık üç yıldır vaginal C. glabrata öyküsü olan ve uygulanan antifungal tedavi rejimlerine karşı dirençli ve tekrarlayan vajinit epizodları geçiren 14 yaşındaki bir genç kıza sunmak ve tedavi modalitelerini literatür ışığı altında tartışmaktır.

Olgu

On dört yaşında, üç yıldır adet gören hastaya, 11 yaşında (Mayıs 2001)'da idrar yaparken yanma, vulvar kaşıntı ve vaginal akıntı nedeniyle başvurduğu bir poliklinikte, sadece vulvar inspeksiyon incelemesi sonucuna dayalı olarak kandida vajiniti

Geliş Tarihi/Received: 08.03.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.10.2004.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mert GÖL
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD
İnciraltı, İZMİR
mert.gol@deu.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

tanısı konularak, tek doz 150 mg flukanazol tedavisi verilmiş. İlk tedaviden sonra şikayetleri geçmeyen hasta flukanazol tedavisini üç, dört ay aralarla kullanmış. Bu dönemde hastaya herhangi bir vaginal kültür incelemesi yapılmamış. Aynı dönemde yapılan idrar kültür antibiyogramı normal olarak bulunmuş. Antifungal kremlerle vulvar kaşıntı şikayetleri azalmış, ancak idrar yaparken yanma şikayetleri artmış. Şikayetlerinde ilerki aylarda artma olan hastaya sistoskopi yapılmış ve sistoskopide kandidaya ait hiflerin görülmesinden dolayı itrakonazol tedavisi verilmiş. Ayrıca hastaya iki defa Povidon-iyot ile mesane lavajı yapılmış. Şikayetlerinde hafifleme olan, ama tam olarak geçmeyen hasta bir üniversite hastanesine başvurmuş. Burada alınan vaginal ve idrar kültürlerinde *C. glabrata* üremiş. Flukanazol ve itrakonazole dirençli, ama amfoterisine duyarlı bulunmuş. Bunun üzerine günde bir kez olmak üzere 0,25 mg/kg/G IV amfoterisin B ve günde 5 kez amfoterisin B ile mesane lavajı yapılmış. Tedavinin beşinci gününde titreme, morarma, hipotansiyon, döküntülerle karakterize reaksiyon gelişmesi üzerine tedavi sonlandırılmış. Mesane lavajından sonra idrardaki *C. glabrata* üremesi kaybolmuş, fakat vagenden alınan kültürde üreme devam etmiş.

Vulvar kaşıntı ve vaginal akıntı şikayetleri geçmeyen hasta daha sonra hastanemize başvurarak, burada sistemik reaksiyon yapmayan amfoterisin B'nin lipozomal formundan (Ambizom) 3mg/kg /G olacak şekilde tedavisi planlanmıştır. Hastada tekrarlayan kandida enfeksiyonu için olası risk faktörlerini tespit etmek amacıyla yapılan incelemeler sonucunda, normal açlık ve OGTT kan şekeri değerleri saptandı. İleri incelemelerde, batın ultrasonografisinde mesane içinde idrar yolu enfeksiyonu ile uyumlu görüntü ve yapılan IVP 'de sol böbrekte çift toplayıcı sistem saptandı. Hastada serum immünglobulin düzeyleri ölçüldü ve değerler normal olarak bulundu (IgG:1880, IgA:151, IgM:139). Yapılan pelvik MR normal saptandı.

Toplam 14 gün lipid bazlı Amfoterisin (Ambizom) tedavisi alan hastada tüm vulvar ve vaginal şikayetler kayboldu. Tedavi bitiminden

sonra hastadan vaginal kültür alındı ve hasta asemptomatik olmasına rağmen kültür sonucunda *C. glabrata* üredi. Hasta şu anda kliniğimizde herhangi bir tedavi almadan takip edilmektedir. Tedavinin tamamlanmasından yaklaşık 3 ay geçmiş olmasına rağmen asemptomatiktir.

Tartışma

Litaratürde kandidal vaginite neden olan en yaygın non - albicans türü *C. glabrata* olarak rapor edilmiştir. Polyene ve azollere olan artmış direnç *C. glabrata*'nın mukozal ve sistemik infeksiyonlara giderek daha fazla oranda neden olmasını sağlamıştır.^{3,4} *Candida glabrata* vajinitlerinin tedavisi oldukça zordur. Hastalar genelde tüm tedavi rejimlerine rağmen şikayetlerinin geçmemesi üzerine tekrar hekimlere başvurumaktadırlar. Klasik antifungal rejimlerinin bir çoğuna dirençli olan bu mikroorganizmanın tedavisi ile ilgili literatürde olgu sunumları bulunmaktadır. Sobel ve ark.'nın⁵ sunduğu bir olgu serisinde 600 mg borik asidin intravaginal lavaj şeklinde üç hafta boyunca günlük uygulanmasıyla %64 başarı oranı elde edilmiştir. Ayrıca aynı yazarlar borik aside cevap vermeyen olgularda, flucytosine topikal kremin on dört gün boyunca, her gece uygulanmasıyla %90 başarı sağlamışlardır.⁵

Yeni jenerasyon azoller (voricanozole, posacanozole ve ravucanozole) *C. albicans*'a göre invitro *C. glabrata*'ya daha az etkilidirler ve vaginit tedavisinde henüz yapılmış bir çalışma yoktur.⁶ Echinocandin invitro kandida türlerinde son derece etkili olduğu gösterilmiş yeni bir ajandır. Ancak oral yolla alındığında iyi absorbe olmaz ve ayrıca topikal preparatı yoktur.⁷ Amfoterisin B'nin lipid formülü daha iyi olmasa da uzun süreli tolerabilitesi olması avantaj sağlamaktadır. White ve ark.'ları,⁸ flucytosine ve amfoterisin B formülasyonlu jelin günlük uygulamasıyla önemli klinik iyileşme olduğunu belirtmektedirler. Aynı yazarlar flucytosine ile amfoterisin B'nin sinerjik etki gösterdiğini belirtmişlerdir.⁸ Bunun dışında Amfoterisin B'nin rekkürent vulvovajinitlerinde direkt immünomodülatör özelliği olduğu vurgulanmıştır.⁹ *Candida* vulvovajinitleri ile ilgili hayvan çalışmalarına rağmen şu ana kadar etkili profilaktik ve terapötik aşı geliştirilememiştir.¹⁰

Sonuç olarak *C.glabrata* vaginitlerinin tedavisinde azol türevlerinin pek başarılı olmadığı gözükmektedir. Borik asid tedavisi hem ucuz, hem de vaginal uygulandığında güvenilir bir yöntem olarak görünmektedir. Flucytosine yaygın kullanılmayan, yüksek etkinliği olduğu düşünülen ama pahalı bir tedavi rejimidir. Literatürde flucytosine ve amfoterisin B ile ilgili prospektif karşılaştırmalı çalışma yoktur. *C.glabrata*'da Lipozomal amfoterisin B uygulamasını yan etki insidansı düşük ve etkili bir tedavi rejimi gibi gözükmektedir. Fakat en önemli dezavantajı pahalı bir tedavi rejimi olmasıdır. *Candida glabrata*'ya bağlı vaginitlerde daha ucuz ve etkili ajanların tedavide kullanılması için randomize kontrollü çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Sobel JD. Vaginitis, Vulvitis and Cervitis. In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious Disease. London: Mosby; 1999:52, p.4-6.
2. Horowitz BJ, Giaquinta D, Ito S. Evolving pathogens in vulvovaginal candidiasis: implications for patient care. J Clin Pharmacol 1992;32:248-55.
3. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. Clin Microbiol Rev 1999;12:80-96.
4. Parazzini F, Di Cintio E, Chiantera V, Guaschino S. Determinants of different candida species infections of the genital tract in women. Sporochrom Study Group. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;93:141-5.
5. Sobel JD, Chaim W, Nagappan V, Leaman D. Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: Use of topical boric acid and flucytosine. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1297-300.
6. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Diekema DJ. In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1723-7.
7. Sobel JD, Brooker D, Stein GE, Thomason JL, Wermeling DP, Weinstein L. Single oral dose fluconazole compared with conventional clotrimazole topical therapy of *Candida* vaginitis. Fluconazole Vaginitis Study Group. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1263-8.
8. White DJ, Habib AR, Vanthuyne A, Langford S, Symonds M. Combined topical flucytosine and amphotericin B for refractory vaginal *Candida glabrata* infections. Sex Transm Infect 2001;77:212-3.
9. Stevens DA. Combination immunotherapy and antifungal chemotherapy. Clin Infect Dis 1998;26:1266-9.
10. Magliani W, Conti S, Cassone A, De Bernardis F, Polonelli L. New immunotherapeutic strategies to control vaginal candidiasis. Trends Mol Med 2002;8:121-6.