

40054

TC  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
Başkan: Prof Dr Altınay BİLGİÇ

**TÉK DOZ 600 mg İZOKONAZOL NİTRAT'IN VAGİNAL  
MİKOZDA KLİNİK VE MİKOLOJİK ETKİNLİĞİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr Alper TÜNGER**

**TEK DOZ 600 mg İZOKONAZOL NİTRAT'IN VAGİNAL  
MİKOZDA KLİNİK VE MİKOLOJİK ETKİNLİĞİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr Alper TÜNĞER**

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Bornova, İzmir, 1994**

## ÖNSÖZ

Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları'na ilişkin tezimi sunarken, yetişmemde emeği geçen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm Sayın Hocalarıma; tezimi yönlendiren Prof Dr Sayın Emel Tümbay'a ve Fakültemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'nde tezimin klinik bölümünü gerçekleştirmeme olanak sağlayan Prof Dr Sayın Refik Çapanoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr Alper Tünger

## İÇİNDEKİLER

Giriş.....	2
Gereç ve Yöntem.....	6
Bulgular.....	11
Tartışma.....	17
Özet.....	21
Kaynaklar.....	22

## GİRİŞ

*Candida* vulvo-vaginitisi veya kolpiti sık görülen bir mantar enfeksiyonudur. Günde ortalama 100 kadının başvurduğu bir kadın hastalıkları polikliniğinde hastaların yaklaşık %10'unda *Candida* kolpiti saptanmaktadır (27).

*Candida* vaginitisi; beyaz veya peynir kesiği şeklinde akıntı, genital bölgede kaşıntı ve bazen yanma duygusu ile karakterizedir; vagina ve bazen vulvada eritem ve ödem vardır (14).

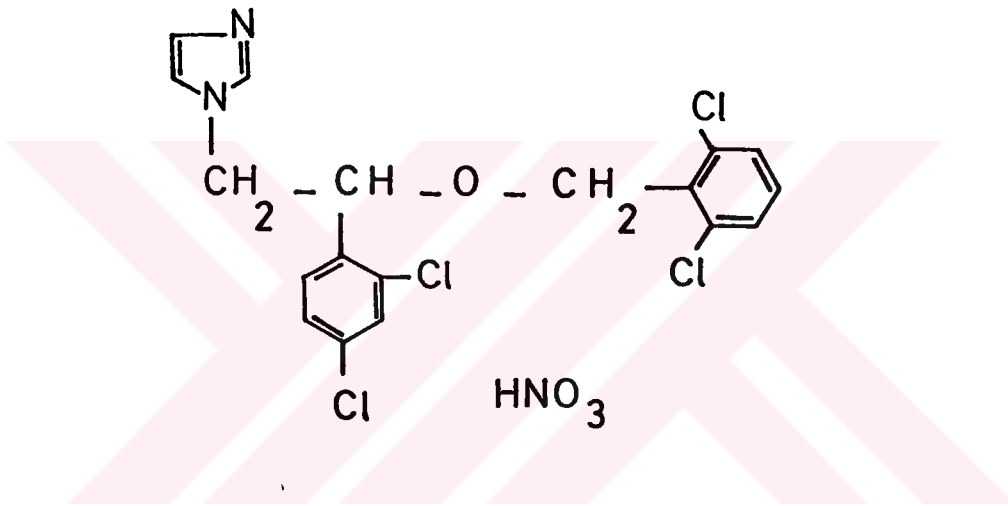
*Candida* vaginitisine ilişkin predispozan faktörler; şişmanlık, ilaç bağımlılığı, antibiyotik kullanımı, Diabetes mellitus, oral kontraseptif kullanımı ve gebeliktir (6, 27). Gebelikte, vagina epitelindeki hormonal değişiklikler, mantar enfeksiyonunu kolaylaştırmaktadır (27). Gebelerde enfeksiyon sıklığı %28-32'dir (2, 10, 24).

Vaginal kandidoz; hastaya verdiği rahatsızlık yanında, cinsel temas ile erkekte balanit ve üretrite, yenidoğanda *Candida* kolonizasyonuna ve özellikle prematüre bebeklerde kolonizasyonu izleyerek ciddi generalize enfeksiyonlara neden olabilir (24, 27). Vaginal kandidozlu annelerden doğan bebeklerde ağız kandidozu görülme oranı iki çalışmada (4, 23) %40, başka bir çalışmada (5) ise %83 olarak bulunmuştur.

Günümüzde *Candida* vaginitisinin sağaltımında yaygın olarak kullanılan ilaçlar, azol (imidazol ve triazol) türevleridir. Bunlardan ekonazol, klotrimazol ve izokonazol topikal; ketokonazol, flukonazol ve itrakonazol sistemik olarak uygulanmaktadır. Gebeler azollerini ancak topikal olarak kullanabilirler.

Türkiye'de topikal olarak yaygın kullanılan izokonazol nitrat dikkat çekmektedir.

İzokonazol nitrat; (1-[2, 4-dikloro-beta-(2, 6-diklorobenziloksi)-fenetil]-imidazol nitrat) yapısındadır (Şekil 1). Geniş bir etki spektrumu vardır; hem mayalara hem de küflere etkilidir. Ancak IV veya PO sistemik uygulamada çok çabuk metabolize ve elimine olduğundan mantar infeksiyonlarının sistemik sağaltımında kullanılmaz; deri ve vaginanın mantar infeksiyonlarında uygulanmaktadır (21).



Şekil 1. İzokonazol nitrat'ın kimyasal yapısı

İzokonazol nitrat, *Candida* türlerine -yoğunluğa ve temas süresine bağlı olarak- fungistatik ve fungisidal etki göstermektedir. İlacın 6 mikrogram/ml dozu in vitro koşullarda *Candida* üremesini durdurmakta, daha yüksek yoğunluklarda mayayı öldürmektedir (31).

İlaca ilişkin biyoyararlanım, köpeklerde ve gönüllülerde incelenmiştir (31). İlaç tek doz olarak vaginaya uygulandığında, mekanik faktörler nedeni ile eriyip macunsu bir şekil almakta, tüm vagina epitelini örtmekte ve uygulamadan sonra en geç 24 saat içinde vagina salgısı ve epitel hücrelerinde doyma yoğunluğuna erişmektedir. Yüzeysel epitelde ilaç yoğunluğu 1000 mikrogram/ml olup, bu yoğunluk *Candida* MIC değerlerinin yaklaşık 200 katıdır. Vagina mukozasının derin hücrelerinde de 100 mikrogram/ml üzerinde yoğunluklara ulaşılmaktadır. İlacın; 600 mg gibi vaginada depo oluşturacak şekilde verilmesi, vagina epitelinden yavaş absorbe edilmesi (7 günde yaklaşık %10'undan azı) ve bir bölümünün de epitel içine penetre olması nedeni ile, maksimal yoğunlukta en az 72 saat kalmaktadır ve bu süre içinde de vagina epitelinde histolojik olarak bir harabiyet söz konusu değildir (31).

Topikal uygulamada izokonazol nitrat'ın sistemik absorpsiyonu azdır. İlacın %10'undan azı absorpsiyondan sonra hızla ve tümüyle metabolize ve elimine olmaktadır, plazmada antimikrobiyal yoğunluk oluşturması olanaksızdır (31).

İzokonazol nitrat, vaginaya krem şeklinde 7 gün süre ile veya tek doz ovül (600 mg) olarak uygulandığında, Döderlein basillerinde kantitatif bir değişiklik olmamaktadır (20).

Ayrıca ilaç yüksek dozlarda peroral (sistemik) veya deri yoluyla organogenezis evresindeki gebe hayvanlara uygulandığında, embriyotoksik veya teratojenik etkisi yoktur (28).

**Bu açık çalışmada; yukarıda tanımlanan izokonazol nitrat'ın tek doz (600) mg uygulanması ile İzmir'de saptanan vaginal mikroozlu hastalarda etkinliği, uygun mikolojik yöntemlere dayalı olarak araştırılmıştır.**





## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1) Olgular:

Bu açık çalışmaya, vaginite ilişkin yakınmaları olan ve mikolojik kültür ile *Candida* vaginitisi olduğu saptanan, 15 gebe ve gebe olmayan 17, toplam 32 kadın hasta alındı; ancak 28 hasta değerlendirildi.

A) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne vaginal akıntı, kaşıntı, yanma yakınmaları ile başvuran kadın hastalardan öykü alınması ve jinekolojik muayeneden sonra vaginal sürüntü örnekleri elde edildi. Direkt mikroskopik inceleme ve kültür ile *Candida* saptanan 15 gebe ve gebe olmayan 17 hasta (toplam, 32 hasta), topikal izokonazol nitrat'ın etkinliğinin incelenmesi için çalışmaya alındı.

Tüm hastalar 18-46 yaş arasında (ortalama yaş, 27.5), evli ve doğurganlık çağında idiler. Öykülerinde, Diabetes mellitus yoktu. Gebe olmayan gruptaki iki hastada vaginal yakınmalarına ilişkin önceden partnerin vaginal ovül ve antibiyotik kullanımı öyküsü vardı. Gebe grubundaki hiçbir hasta önceden spesifik sağaltım görmemişti. Gebe olanlar, gebeliklerinin 2. veya 3. trimestrinde idiler.

B) İlk vaginal akıntı kültüründe *Candida* saptanan hastalara, ilk ziyaretlerinden bir hafta sonra, gratis olarak izokonazol nitrat vaginal tablet verildi (iki vaginal tablet birden, her tablet 300 mg, toplam 600 mg). İlaç kullanımını izleyen bir hafta içinde koitus yapmamaları önerildi.

C) Vajinal tablet kullanımından bir hafta sonra hastalar yeniden yakınmalarına ilişkin sorgulandılar ve jinekolojik ve mikolojik olarak incelendiler (erken kontrol).

D) Hastalar, izokonazol nitrat uygulamasından bir ay sonra, telefon veya mektupla, ikinci kontrole çağrıldılar; yine yakınmaları yönünden sorgulanıp jinekolojik ve mikolojik incelemeleri yapıldı (geç kontrol).

E) İkinci veya geç kontrole gelmeyen ve gebe olmayan grupta bulunan 4 hasta değerlendirilmeye alınmadı.

## 2) Mikolojik İnceleme

A) Hastalardan kuru steril spekulum kullanılarak vagina duvarından ve arka fornixten pamuklu tahta çubuk aracılığı ile iki tane sürüntü örneği alındı. Örnekler 1 ml glikozlu sıvı Sabouraud besiyeri içeren tüplere konularak laboratuvara getirildiler ve hemen mikolojik incelemeye alındılar (11, 32).

B) Bir örnek, mikroskopik incelemeler için kullanıldı.

a) Lam-lamel arasında taze preparat hazırlanarak incelendi. Yalancı hif oluşturan veya salt blastospor şeklinde maya hücreleri arandı.

b) Gram preparat yapıldı. Gram (+), maya görünümünde hücreler ve hifler arandı (Şekil 2).

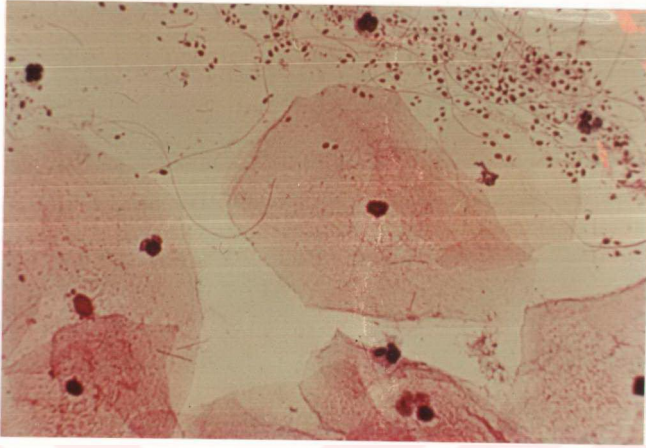
C) Diğer örnek ise mikolojik kùltùrler için kullanıldı. İki tane plak Sabouraud-Dekstroz-Agar (SDA)'a zigzag ekimler yapıldı. Ekili plaklardan biri 37° C' de, diğer 26° C'de 3 gün süre ile tutuldu. Plaklar, bu 3 gün içinde, her gün ùreme yönünden kontrol edildi. Direkt mikroskopik incelemede maya hücresi saptanan ve kùltürde plak yüzeyinde en az 10 maya kolonisi saptanan örnekler değerlendirmeye alındı.

D) Üreyen mantar kolonilerinden saf kùltür elde edilerek piriń Infüzyon-Tween 80 plak besiyerine iđne ile besiyeri yüzeyini yarı çizerek çizgi ekimler yapıldı. Ekim çizgileri üzerine steril lamel kapatılarak plaklar 3 gün süre ile 26° C'de tutuldu. Sonra plak yüzeyindeki ekim çizgileri mikroskopta küçük büyütme ile incelenip ùreme morfolojisi yönünden kontrol edildiler. Yuvarlak ve kümeler oluşturan blastosporlar, yalancı hifler ve çok sayıda klamidospore görùlmesi durumunda üreyen maya mantarı *Candida albicans* olarak tanımlandı (Şekil 3).

E) Piriń Infüzyon-Tween 80 besiyerinde salt blastospor veya blastospor + hif oluşturan maya suşları (Şekil 4) Mycotube (Roche) aracılığı ile tanımlandı.

### 3) İstatistiksel analiz:

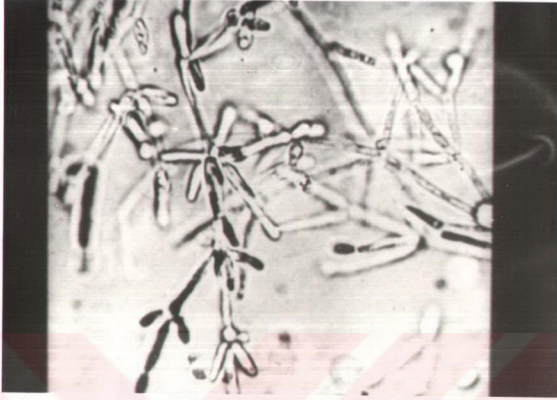
Bulgular istatistiksel olarak varyans analizi yöntemi ile değerlendirilmiştir.



Şekil 2. Vajinal akıntıda *Candida* blastospor ve hifleri (Gram x10).



Şekil 3. Pirinç infüzyon-Tween 80 besiyerinde üreyen *Candida albicans*'a ilişkin yalancı hif ve klamidosporlar (x100).



Şekil 4. Piriç infüzyon-Tween 80 besiyerinde üreyen non-*Candida albicans* *Candida* suşu. Yalancı hifler ve uzun, oval blastosporlar (x40).

## BULGULAR

Hastalar; ilaç kullanımından sonra erken kontrole 6-14 gün arasında (ortalama, 7.9 günde); geç kontrole, erken kontrolü izleyen 13-38. günlerde (ortalama, 23. günde) geldiler.

Gebe olmayan hastaların tümü; ilaç kullanımından sonra adet görmüşlerdi.

Hastalardaki; başlangıç, izokonazol nitrat ile sağaltımı izleyen erken ve geç dönem kontrol bulgu ve yakınmaları tek tek Tablo 1'de, genel olarak Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalarda vaginit etkeni olarak saptanan *Candida* türleri Tablo 3'te belirtilmiştir.

**Tablo 1.** *Candida* vaginitli 29 hastanın sağaltım öncesi ve sonrası kontrollerde saptanan yakınma ve bulguları.

Olgu No	Yangı			Akıntı			Kaşıntı			Yanma			Kültür		
	*	1	2	*	1	2	*	1	2	*	1	2	*	1	2
<b>Gebe olmayan</b>															
1: EK, 32 y	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
													Ca		
2: EH, 30 y	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
													Ca		
3: NS, 29 y	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
													Ca		
4: AK, 30 y	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
													Ca	Ca	
5: SD, 23 y	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
													Ca		
6: DG, 42 y	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
													Ca		
7: MÖ, 31 y	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
													Ca		
8: NM, 33 y	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
													Ca		
9: AY, 46 y	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
													Ca		
10: NS, 29 y	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
													Ca		

\*: Sağaltımdan önce

1: Erken kontrol

2: Geç kontrol

Ca: *Candida albicans*

Cg: *Candida glabrata*

Ct: *Candida tropicalis*

Cp: *Candida pseudotropicalis*

(Devam)

Tablo 1 (Devam)

Olgu No	Yangı			Akıntı			Kaşıntı			Yanma			Kültür		
	*	1	2	*	1	2	*	1	2	*	1	2	*	1	2
11: SE, 41 y	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-
													Ca		
12: SK, 20 y	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-
													Cg		
13: SA, 22 y	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-
													Ca		
<b>Gebeler</b>															
14: BG, 35 y	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+
													Ca	Ca	
15: AD, 19 y	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
													Ca		
16: SÖ, 21 y	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
													Ca		
17: NA, 23 y	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+
													Ca	Ca	
18: AK, 18 y	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
													Ct		
19: RS, 27 y	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
													Ca		
20: TE, 22 y	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+
													Cp	Cp	

\*: Sağalımdan önce

1: Erken kontrol

2: Geç kontrol

Ca: *Candida albicans*

Cg: *Candida glabrata*

Ct: *Candida tropicalis*

Cp: *Candida pseudotropicalis*

(Devam)



Tablo 1 (Devam)

Olgu No	Yangı			Akıntı			Kaşıntı			Yanma			Kültür		
	*	1	2	*	1	2	*	1	2	*	1	2	*	1	2
21: SD, 23 y	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
													Ca		
22: NT, 37 y	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
													Ca		
23: SÖ, 21 y	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
													Ca		
24: SA, 31 y	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+	-
													Ca	Ca	
25: AD, 19 y	+	-	-	+	-	-9	+	-	-	+	-	-	+	-	-
													Ca		
26: AK, 18 y	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
													Ct		
27: NA, 23 y	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+
													Ca	Ca	
28: RS, 27 y	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-
													Ca		

\*: Sağaltımdan önce

1: Erken kontrol

2: Geç kontrol

Ca: *Candida albicans*

Cg: *Candida glabrata*

Ct: *Candida tropicalis*

Cp: *Candida pseudotropicalis*

**Tablo 2.** Genel olarak 28 *Candida* vaginitli hastanın sağaltım 4ncesi ve kontrollerde yakınmaları\* ve inceleme bulguları.

Bulgu ve yakınmalar	Sağaltım 4ncesinde	Erken kontrolde	Geç kontrolde
Yangı	28 (%100)	-	-
Akıntı	23 (%82)	7 (%30)	3 (%13)
Kaşıntı	20 (%71)	4 (%20)	4 (%19)
Yanma	16 (%57)	2 (%13)	1 (%6)
Kültür olumluluğu	28 (%100)	1 (%4)	5 (%18)

\*: Sağaltım 4ncesinde kolonundaki yüzdeler toplam 28 hastaya; diğer kolonlarda bulunanlar yakınması olan hasta sayısına göre hesaplanmıştır.

**Tablo 3.** Yirmisekiz hastanın vaginal akıntı örneklerinden sağaltım öncesi, erken ve geç kontrollerde izole edilen *Candida* türleri.

<i>Candida</i> türü	Suş Sayısı		
	Sağaltımdan önce	Erken kontrolde	Geç kontrolde
<i>Candida albicans</i>	24	1	4
<i>Candida tropicalis</i>	2	-	-
<i>Candida pseudotropicalis</i>	1	-	1
<i>Candida glabrata</i>	1	-	-
Toplam	28	1	5

Sağaltım öncesi ve sonrası yakınma, klinik bulgu ve kültür sonuçları varyans analizi yöntemi ile karşılaştırıldığında, tüm bulguların gerek erken gerekse geç kontrollerde anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır ( $p=0.008$ ;  $p=0.002$ ). Erken ve geç kontrol sonuçları karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

İzokonazol nitrat, *Candida* vaginiti sağaltımında, krem veya vaginal tablet olarak topikal kullanılmaktadır. Yapılan alışmalar (15, 19), krem veya vaginal tablet şeklinde uygulamaların birbirine eşit veya yakın sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. Lange (15); tek doz vaginal tablet uygulamasının (600 mg), 14 günlük %2'lik krem (700 mg) ve 7 günlük 100 mg'lık vaginal tablet (700 mg) uygulaması ile eşit etki yaptığını bildirmiştir. Müller ve ark. (19); gerek krem ve gerekse tek-doz vaginal tablet şeklinde kullanılan izokonazol nitrat'ın hastaların yakınma ve klinik semptomlarını belirgin şekilde azalttığını, her ikisiyle birbirine yakın mantar eradikasyonu sağlandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, uygulama kolaylığı gözönünde bulundurularak, hastalara tek-doz izokonazol nitrat vaginal tablet verilmiştir.

Tek-doz izokonazol nitrat ile yapılan açık araştırmalar (12, 14, 22, 26) birbirlerine yakın klinik ve mikolojik sonuçlar vermiştir. Hauser (12) 93 hastaya ilacı uygulayarak 1 ve 4 hafta sonraki kontrollerinde, sırasıyla, mikolojik eradikasyonu %93.6 ve %87.0, klinik iyileşmeyi %91-98 ve %92-94, yakınmaların kaybolmasını %66 ve %75 oranlarında bildirmiştir. Sedenberg-Olsen (26), 52 hastalık serisinde, erken ve geç kontrollerde, mantar eradikasyonunu %90.4 ve %83.3, klinik iyileşmeyi ise %98.1 ve %92.2 olarak saptamıştır. Otte ve Winkel (22) ok merkezli ve 14923 hastayı (%10'u gebe) kapsayan bir çalışmada, tek-doz izokonazol nitrat ile mantar eradikasyonunu %89 ve klinik iyileşmeyi %91.4 olarak rapor etmişlerdir.

Türkiye'de Isparta ve ark. (14) 9'u gebe olan toplam 46 hastaya tek-doz izokonazol nitrat vaginal tablet uygulamışlar, sağaltımdan 10 gün sonra klinik ve mikolojik kontrollerini yapmışlardır. Bu erken kontrolde; başlangıçta hastaların %69'unda bulunan akıntı yakınması %17.4'e, kaşıntı yakınması %46'dan %3'e düşmüş; mantar eradikasyonu %93 hastada sağlanmış, sağaltımın genel başarı oranı %93.5 olarak

bulunmuştur. Isparta ve ark. (14) geç kontrol (4 hafta sonra kontrol) yapmamışlardır. Sunulan çalışmada; başlangıçta tüm hastalarda saptanan vaginal yangı erken ve geç kontrollerde görülmemiştir. Başlangıçta %82 hastadan alınan akıntı yakınması sağaltımı izleyen erken ve geç kontrollerde, sırasıyla %30 ve %13'e; %71 hastadan alınan kaşıntı yakınması, %20 ve %19'a; ve ayrıca yanma yakınması %57'den %13 ve %6'ya düşmüştür (Tablo 1 ve 2). İzokonazol nitrat ile hastalarda yangı ortadan kalktığı gibi, subjektif yakınmalarda da belirgin bir azalma saptanmıştır; ancak subjektif yakınmaların objektif olarak değerlendirilmesi olanaksızdır.

Bu çalışmada, mantar eradikasyonu erken kontrolde %96 ve geç kontrolde %82 olarak bulunmuştur (Tablo 2). Erken kontrolde, 1 olguda *Candida* varlığının sürdüğü, geç kontrolde ise bu mantarın kaybolduğu; ayrı 5 olguda ise erken kontrolde saptanmayan mantarın geç kontrolde yeniden ortaya çıktığı görülmüştür (Tablo 2 ve 3). Birinci durum, mantarın klinik iyileşmeden daha geç olarak eradikasyonuna; ikinci durum, relaps veya rekürrense bağlanabilir. Rekürrens, eşteki gizli veya açık genital kandidoz olabilir (1). Ancak hastaların eşlerinin incelenmesi mümkün olmamıştır. Kadınların eşlerine de aynı zamanda, topikal bir antifungal, örneğin izokonazol nitrat krem uygulanması (1), rekürrensi veya "ping-pong" infeksiyonu önleyebilir.

İzokonazol nitrat, *Candida* vaginitini sağaltımında kullanılan diğer topikal antifungal ilaçlarla, gerek klinik iyileşme ve gerekse mantar eradikasyonu yönünden, benzer sonuçlar vermektedir. Örneğin; 3 günlük ekonazol vaginal tablet (450 mg) (9) ve 7 günlük ekonazol vaginal krem (450 mg) (13, 16), 6 günlük klotrimazol vaginal tablet (600 mg) (16) ve tek-doz oksikonazol vaginal tablet (600 mg) (18) uygulamaları ile 7 günlük izokonazol vaginal krem (13) veya tek-doz izokonazol nitrat vaginal tablet (9, 16, 18) uygulamaları yaklaşık %90 dolayında klinik ve mikolojik etkinlik göstermişlerdir. Tek-doz şeklinde vaginal tablet verilmesinin avantajı, hastalara sağladığı uygulama

kolaylıdır. Bu çalışmada da, sorgulanan hastaların tümü, tek-doza uygulamayı kolay bulduklarını belirtmişlerdir.

İzokonazol nitrat tek-doza vaginal tabletin etkisi sistemik kullanılan antifungallerinki ile de karşılaştırılmıştır (3, 8, 30). Farkas (8), 5 gün süre ile ağızdan verdiği 400 mg ketokonazol (toplam, 2 gram) ile tek doza izokonazol nitrat vaginal tablet arasında mikolojik iyileşme yönünden önemli bir fark bulunmadığını, ancak izokonazol nitrat ile yangı ve yakınmaların daha çabuk kaybolduğunu bildirmiştir. Türkiye'den Taner ve ark. (30) tek doza oral flukonazol (150 mg) ile tek doza izokonazol nitrat vaginal tableti karşılaştırdıkları çalışmalarında; erken ve geç kontrollerde klinik etkinliği izokonazol nitrat için %75.7 ve %81.1, flukonazol için %82.8 ve %85.2; mantar eradikasyonunu ise izokonazol için %81.1 ve %78.4 ve flukonazol için %86.3 ve %86.3 bulmuşlardır. Ancak yazarlar (30), mikolojik inceleme ve kontrolleri salt direkt mikroskopik inceleme ile yapmışlardır. Biberoglu ve ark. (3) da flukonazol ve izokonazol nitratı karşılaştırmışlar, geç kontrollerde klinik ve mikolojik iyileşmeyi, sırasıyla, flukonazol için %81.8 ve %81.8, izokonazol için %74 ve %65 olarak vermişlerdir.

Yazarlar (3, 30) tek doza flukonazolün klinik ve mikolojik etkinlik ve ayrıca ağızdan kullanılma kolaylığı açısından izokonazole üstünlüğünü bildirmekle birlikte, gerek flukonazol ve gerekse ketokonazol gibi sistemik uygulanan antifungaller gebelerde kontraindikedir. Gebelerdeki vaginal kandidozda topikal etkili antifungalleri kullanmak gerekir. İzokonazol nitrat, sistemik absorpsiyonu az olması, plazmada antimikrobiyal yoğunluk oluşturmaması (31) nedeniyle gebelerde emniyetle kullanılmaktadır. Schönian (25), 68 gebeye tek-doza izokonazol nitrat uygulaması ile bir hafta sonraki kontrolde %97 klinik ve mikolojik iyileşme elde etmiştir. Dilbaz ve ark. (7) da aynı uygulama ile gebelerde, bir hafta sonraki kontrollerde, %90 klinik iyileşme ve mantar silinmesi saptamıştır. Szantho (29) da gebelerde benzer sonuçlar bildirmektedir. Bu çalışmada 15 gebe incelenmiştir: bir olguda mantar erken

kontrolde yine saptanmış, ancak geç kontrolde sillinmiştir; 4 olguda ise (%27) mantar yönünden erken kontroller olumsuz iken, geç kontrollerde mantar yine ortaya çıkmıştır (Tablo 1). Bu durumda, eşlerin de kontrolü - ki bu çalışmada olanaksız idi- rekürrensi aydınlatmak açısından yararlı olabilir.

Tek-doza izokonazol nitrat uygulaması ile yan etki azdır (8, 25, 26, 30). Otte ve Winkel (22), 14923 vaginitli kadını kapsayan çok merkezli çalışma raporlarında, olguların %7'sinde yanma ve irritasyon gibi yan etki görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmada da hiçbir olgu ilaca bağlı yan etkiden yakınmamıştır.

Bu yerel çalışma sonuçlarına göre; tek-doza izokonazol nitrat uygulaması ile *Candida* vaginitinde gerek klinik ve gerekse mikolojik etkinlik, gebelerde de olmak üzere, emniyetle sağlanabilmektedir. Rekürrensler için eşlerin de *Candida* balaniti veya üretriti yönünden incelenmesi uygun olacaktır.

## ÖZET

Klinik ve mikolojik inceleme ile *Candida* vaginitini saptanan 15 gebe ve 13 gebe olmayan, toplam 28 kadına tek-doz izokonazol vaginal tablet (600 mg) uygulandı. Hastalar yaklaşık bir hafta ve bir ay sonra klinik ve mikolojik kontrolden geçirildiler. Sağaltım ile, yangı belirtileri sırasıyla erken ve geç kontrollerde, %100 ve %100 silinmiş bulunan hastalarda, mantar eradikasyonu %96 ve %82 olarak saptandı. Geç kontrollerde subjektif yakınmalar %20'nin altına düştü. İlaça bağlı yan etki görülmedi.





## KAYNAKLAR

1. Arndt J, Haude D: The treatment of mycotic balanitis with 1% isoconazole nitrate cream. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 97-101.
2. Baum FH: Latenter Soor-Mikrobismus und Soorkrankheit bei Nicht-Schwangeren, Schwangeren und Neugeborenen. Z Geburtshilfe 149: 339, 1958 (Dilbaz S, Balkaya H, Özbey B, Sayıl T, Yıldırım M: Üçüncü trimester gebelerinde vajinal kandidiyazis tedavisinde tek doz isokonazol'un etkinliği. Jinekoloji ve Obstetride Yeni Görüş ve Gelişmeler 4: 73-76, 1993'ten alınmıştır).
3. Biberöglü K, Çakıcı C, Apikoğlu M, Erdem M: Vulvo-vajinal kandidiazis tedavisinde oral ve vajinal yaklaşımların karşılaştırmalı değerlendirilmesi. Kadın-Doğum Derg 6: 251-258, 1991.
4. Borowski J, Dziejzinko A, Mierzejewski W, Dubrzynska T, Iwanowski A: Epidemiology of *C albicans*, Infection in newborn infants. Proceedings of the International Symposium of Medical Mycology, Warsaw, 1963'te, 144 (Dilbaz S, Balkaya H, Özbey B, Sayıl T, Yıldırım M: Üçüncü trimester gebelerinde vajinal kandidiyazis tedavisinde tek doz isokonazol'un etkinliği. Jinekoloji ve Obstetride Yeni Görüş ve Gelişmeler 4: 73-76, 1993'ten alınmıştır).
5. Bret J, Coupe C: Vaginites et infections neonatales, Etiologie des mycoses du nouveaune. Presse Med 66: 937, 1958 (Dilbaz S, Balkaya H, Özbey B, Sayıl T, Yıldırım M: Üçüncü trimester gebelerinde vajinal kandidiyazis tedavisinde tek doz isokonazol'un etkinliği. Jinekoloji ve Obstetride Yeni Görüş ve Gelişmeler 4: 73-76, 1993'ten alınmıştır).
6. Daus AD, Hafez ESE: *Candida albicans* in women. Nurs Res 24: 430-433, 1975.

7. Dilbaz S, Balkaya H, Özbey B, Sayıl T, Yıldırım M: Üçüncü trimester gebelerinde vajinal kandidiyazis tedavisinde tek doz isokonazol'un etkinliği. *Jinekoloji ve Obstetride Yeni Görüş ve Gelişmeler* 4: 73-76, 1993.
8. Farkas B, Simon N: Results of a comparative study with an oral and topical antimycotic in vaginal mycoses. *Mycosen* 27: 554-561, 1984.
9. Fechner W-Ch, Gross Ch: Results of the comparative study of once-only treatment with Gyno-Travogen and the 3-day therapies with econazole nitrate and clotrimazole formulations in vaginal mycoses. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 43-48.
10. Franz F: Häufigkeit des Pilz- und Trichomonadenbefalls während der Schwangerschaft. Inaug Dissert., Würzburg, 1970.
11. Hantschke D: Essential and possible laboratory studies in a gynaecological practice in suspected vaginal mycosis. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 12-19.
12. Hauser GA: Results of the open trial of the once-only treatment with Gyno-Travogen in vaginal mycoses. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 53-55.
13. Herms E: Isoconazole nitrate cream for the treatment of vulvo-vaginal mycoses. Results of the clinical trials of 7-day therapy. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 92-96.
14. Isparta T, Erkur H, Palık E, Velibeşe S: Vulvovaginal candidiasis tedavisinde tek doz isokonazolnitrat uygulaması (Baskıda).

15. Lange J: New therapeutic aspects in the treatment of vaginal mycoses with Isoconazol nitrate. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 35-37.
16. Marks HJ: Results of the comparative clinical trial of Gyno-Travogen once-only treatment against clotrimazole and econazole nitrate formulations on 6- and 7- day use in vaginal mycoses. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 38-42.
17. Miller PI, Humphries M, Grassick K: A single-blind comparison of oral and intravaginal treatments in acute and recurrent vaginal candidosis in general practice. *Pharmatherapeutica* 3: 582-587, 1984.
18. Mundhenke U, Rohde E: Eindosisbehandlung der *Candida*-Vaginitis mit Oxiconazole im Vergleich zu Isoconazole. *Krankenhausarzt* 58: 99-102, 1985.
19. Müller J, Nold B, Herms E: Quantitative determinations of yeast colonization in the vagina and rectum of patients with vaginal mycoses under Isoconazole nitrate therapy: comparison of the 7-day cream use with once-only tablet treatment. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 66-79.
20. Müller J, Nold B, Kubitzka D, Bammert J: Quantitative studies of Döderlein's flora in healthy female subjects and mycosis patients under local Isoconazole nitrate therapy. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 80-91.
21. Mützel W, Täuber U: Pharmacokinetics and biotransformation of Isoconazole in man. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 120-133.

22. Otte G, Winkel M: Results of a field study with Gyno-Travogen once-only treatment of vaginal mycoses. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 61-65.
23. Potel J: Nachweis von Sprosspilzen in Genitaltrakt Gebarender. Krankheiten durch Aktinomyzeten und verwandte Erreger'de. Berlin, Springer-Verlag, 1976, 124 (Dilbaz S, Balkaya H, Özbey B, Sayıl T, Yıldırım M: Üçüncü trimester gebelerinde vajinal kandidiyazis tedavisinde tek doz isokonazol'un etkinliği. Jinekoloji ve Obstetride Yeni Görüş ve Gelişmeler 4: 73-76, 1993'ten alınmıştır).
24. Schnell JD, Plempel M, Kreysing W: Epidemiologie der Vaginalmykose in der Gravidität und ihre Bedeutung für das Neugeborene. Münch med Wschr 118 (Suppl 1): 30-32, 1976.
25. Schönian S: The particular significance of vaginal mycoses during pregnancy and their treatment with Gyno-Travogen (once-only treatment). Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 49-52.
26. Sedenberg-Olsen J: Once-only treatment of vaginal candidoses with Isoconazole nitrate. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 56-60.
27. Seeliger HPR: *Candida* mycosis of the woman and neonate. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 3-11.
28. Staben P, Günzel P, Lang R, Poggel H-A, Schöbel C, Schuppler J, Sigmund F: Animal-experimental toxicity studies of Isoconazole as pure substance, cream and solution and as vaginal tablets and cream. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 134-144.

29. Szantho A, Csabay L, Es Gimes R: Terhesek genitalis Candidiasisanak kezelese isoconazol-nitrattal. Magyar Noorvosak Lapja 48: 113-114, 1985 (İngilizce Özetl'nden yararlanılmıştır).

30. Taner CE, Erden AC, Hakverdi AU, Aksu ON: Vaginal kandidiyaziste oral ve vaginal tek doz uygulamalarının karşılaştırılması. T Klin Jinekolo Obstet 1: 23-26, 1991.

31. Täuber U: Pharmacokinetic aspects of the once-daily treatment of vaginal mycoses with Isoconazole nitrate. Gyno-Travogen Monograph (Ed: Seeliger HPR)'de. Amsterdam, Excerpta Medica, 1981, 109-119.

32. Tümbay E: Pratik Tıp Mikolojisi. İzmir, Bilgehan Basımevi, 1983.

