

ARAŞTIRMALAR

Rozase Tedavisinde Ketokonazol'ün Etkisi

EFFECT OF KETOCONAZOLE IN THE TREATMENT OF ROSACEA

Dr.Nurdan LENK, Dr.Ferda ARTÜZ, Dr.Gülgün ZENGİN, Dr.Mine ÇETİN, Doç.Dr.Nuran ALLI

Numune Hastanesi Dermatoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Bu çalışma, rozasenin tedavisinde ketokonazol'ün etkinliğini göstermek için yapıldı. 1991-1993 yılları arasında Ankara Numune Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran, klinik olarak rozase tanısı almış 23'ü kadın, 7'si erkek toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar 2 gruba ayrıldı. Birinci grup %2'lik ketokonazol krem tedavisi alırken, ikinci gruba %2'lik ketokonazol krem ve 400 mg/gün dozunda oral ketokonazol kombinasyonu uygulandı. Tüm hastalar 1 ay süre ile tedavi edildi. Hastaların lezyonları 15 gün ara ile 2 kez klinik olarak değerlendirildi. Sonuç olarak ketokonazol'ün rozasenin özellikle papülo-püstüler lezyonlarında etkili olduğu görüldü. Yalnız başına topikal ketokonazol uygulananın, kombine tedavi ile karşılaştırılmasında, istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: Rozase, Ketokonazol

T Klin Dermatoloji 1993, 3:

Akne rozase, sebebi kesin olarak bilinmeyen eritem, telenjiektaziler, papül ve püstüllerle karakterize olan, genellikle orta yaş grubunda, yüzün orta kısmında yerleşen kronik seyidi bir dermatozdur (1,2).

Beslenme, gastrointestinal bozukluklar, psikolojik ve hormonal dengesizlikler, sebace gland anomalileri ve infeksiyonlar sebep olarak gösterilmişse de klinik çalışmalar bunu desteklememektedir (3). Demodexler İnsan pilosebace foliküllerinin zorunlu bir parazitidir. Yapılan bir çok çalışmada rozasenin papülo-püstüler lezyonlarında Demodex sayısında artış olduğu bildirilmiştir (Demodex folliculorum ve Demodex brevis). Fakat Demodexin rozase patogenezindeki rolü kesin değildir (4). Demodex follicularum yaşla birlikte artış gösterir ve yeni doğanlar hariç her yaşta bulunabilir (5). Rozase patogenezinde substance P ve benzer nöro-peptidlerin rolü olduğu bildirilmiştir (6).

Turk J Dermatol 1993, 3

SUMMARY

This study was performed to Impress the effectiveness of ketoconazole in the treatment of rosacea. It was carried out on 30 patients clinically diagnosed as having rosacea, attending the Dermatology Department of Ankara Numune Hospital between the years 1991-93. 23 female and 7 male patients were included in the study.

The patients were put into 2 groups. The first group of patients used topical %2 ketoconazole cream, the other group had a combination of topical applied %2 ketoconazole cream and ketoconazole orally 400 mg/day. All patients were treated for 1 moth. Patients lesions were examined clinically twice at 15 days intervals. As the result, Ketoconazole was effective especially in the treatment of papulopustular lesions of rosacea. When comparing the topical application of ketoconazole to combined therapy, it was observed that the difference between two groups wasn't statistically significant.

Key Words: Rosacea, Ketoconazole

Turk J Dermatol 1993, 3:

Hastalığın seyri esnasında granümatöz reaksiyonlar, rinofima ve oküler tutulum görülebilir. Rozase li kimselerin derileri seboreik tipte olup, seboreik dermatit bu hastalarda sık görülür (1,2).

Rozase tedavisinde oral tetrasiklin en sık kullanılan ilaçlar arasında olup, etki mekanizması tam bilinmemektedir. Papül ve püstüller tetrasikline hızla cevap vermektedir. Klinik iyileşme Demodex sayısındaki azalma ile paralel değildir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra supresyon için akne vulgaristen daha düşük doz tetrasikline ihtiyaç vardır. Metronidazol, Eritromisin, Ampisilin, Kloramfenikol gibi tedavide kullanılan diğer antibiyotiklerin etkileri değişik derecededir (1,2,3,7).

Oral antibiyotik kullanımı sonucunda barsak florası bozulabilir ve hepatotoksik belirtiler görülebilir. Rozase topikal antibiyotik tedavisine cevap verdiğinden lokal tedaviyi tercih etmek daha uygun olur. Özellikle hafif inflamatuvar rozasede topikal Clindamycin losyon (%1 clin-

109

Tablo 1.

Yaş	Cins	Süre (Yıl)	Tedavi	Tedaviden Önce			Tedaviden Sonra		
				Eritem	Papül	Püstül	Eritem	Papül	Püstül
41	E	6	%2 Ketokonazol Krem	2	2	0	1	1	0
51	E	3		2	1	1	1	1	0
64	K	1		2	2	1	3	0	0
46	K	4		2	2	0	3	2	0
59	E	10		3	2	2	3	1	1
48	E	3		2	2	2	3	1	1
62	K	5		3	3	0	1	0	0
47	E	1		2	3	1	1	2	1
60	K	3		1	3	2	1	1	0
55	K	1		2	3	1	2	1	0
41	K	6		2	2	0	2	0	0
58	K	2		3	2	1	1	0	0
45	K	5		2	2	1	2	1	1
49	K	2		3	2	1	1	0	0
34	K	6		2	1	1	2	1	1

damycin phosphate) yeterli olmaktadır (7). Topikal metronidazol rozase tedavisinde halen Amerika'da en tercih edilen ilaçtır (8). Topikal kortikosteroidler enflamasyonun şiddetli olduğu durumlarda uygulanabilir, tenlejiye arttırdığı için florlu kortikosteroidler kullanılmamalıdır. Rozasede antiinflamatuvar etki için hidrokortizon krem tercih edilmelidir (1,2).

Klorokin ve son yıllarda isotretinoin kullanılan ilaçlar arasında sayılabilir (9,10).

Son yıllarda sentetik bir imidazol türevi olan Ketokonazol mantar hastalıkları dışında bir çok dermatolojik hastalıkta da kullanım alanı bulmuştur. Biz 1988 yılında yapılan bir çalışma sonucunda Ketokonazol'un rozasede yeni bir tedavi seçeneği olabileceği şeklindeki yorumdan yola çıkarak rozaseli hastalarda Ketokonazol kullanıp sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

MATERYEL VE METOD

Materyalimizi 1991-93 yılları arasında Ankara Numune Hastanesine müracaat eden, klinik olarak akne rozase tanısı konulmuş 30 olgu teşkil etmektedir. Olgularda lezyonlar şiddetine göre 0-3 arasında değerlendirilmiştir. (0: Lezyon yok, 1: hafif derecede lezyon, 2: orta derecede lezyon, 3: ileri derecede lezyon). Hastalar tedaviden önce ve tedaviden sonra 15 gün arayla iki kez kontrol edilerek klinik olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar iki gruba ayrılarak tedaviye alınmış; 1. gruba %2 ketokonazol krem, 2. gruba 400 mg/gün oral ketokonazol ve lokal tedavi kombine olarak 1 ay süreyle verilmiştir. Tedaviye alınan hastalarda tam kan sayımı, SGOT, SGPT, Alkalen fosfataz ve açlık kan şekeri tetkikleri yapılmıştır.

BULGULAR

Lokal ve sistemik ketokonazol verilen 30 hastanın 23'ü kadın, 7'si erkek hasta idi. Bu olgularımız 28-64

yaşları arasında olup, ortalama yaş 47.7 olarak bulundu. Bu gruptaki olguların hastalık süresi 1-12 yıl arasında idi. Hastalarımızın tümü 1 ay süreyle tedaviye alındı. 15 gün ara ile iki kez kontrol edilerek klinik olarak değerlendirildi (Tablo 1-2).

1. grupta 7 hastada, 2. grupta 11 hastada eritemde düzelme görülmüştür. Tüm olgularımızda papül mevcut olup, 1. gruptaki 15 hastadan 11'inde, 2. gruptaki 15 hastadan 13'ünde düzelme saptanmıştır. 1. grupta 11 hastada püstül olup 8'inde düzelme görülmüş, 2. grupta püstülü olan 9 hastadan 8'inde düzelme saptanmıştır. 1. grupta 3 hastada eritemde artış ve deskuamasyon saptanmıştır. Klinik olarak gözlemlenilen; topikal ve sistemik tedavi görenlerde düzelenin, sadece topikal tedavi görenlere nazaran daha belirgin olduğunu saptanmış ancak istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sistemik tedavi alan hastalarda tedavi sonrası yapılan laboratuvar tetkiklerinde patolojik bir değişiklik görülmemiştir.

TARTIŞMA

Akne rozase tedavisinde daha önce yapılan bir çalışmada (10) alternatif bir tedavi olarak gösterilen Ketokonazol suda eriyebilen bir imidazol türevidir.

Ketokonazol dermatolojide kandida infeksiyonları, derin mikozlar, dermatofitler, tinea versikolor ve onikomikozlarda kullanım alanı bulmuştur (12). Deri Laysmanyozu tedavisinde ketokonazol son yıllarda denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (1,11). Ketokonazol'un antiandrojenik etkisinden dolayı prostat kanserinde uygulandığı ve ileri derecede akne ve hirsutismus olan kadınlarda kullanıldığına dair yayınlarda mevcuttur (10,13).

Tablo 2.

Yaş	Cins	Süre (Yıl)	Tedavi	Tedaviden Önce			Tedaviden Sonra		
				Eritem	Papül	Püstül	Eritem	Papül	Püstül
40	K	1		3	1	0	1	0	0
45	K	1		1	1	0	1	0	0
40	K	3		3	3	3	3	1	0
48	K	3		3	3	0	3	2	0
31	K	6	%2 Ketokonazol Krem	3	2	1	1	1	0
36	K	11		3	2	1	1	1	0
50	K	2		3	3	3	3	1	0
64	K	1		2	1	0	1	0	0
50	K	10		2	1	2	1	0	0
37	E	2	Oral Ketokonazol	2	2	0	1	0	0
52	E	12	400 mg/gün	3	2	1	2	1	0
37	K	1		2	1	1	2	1	1
58	K	2		3	2	0	1	1	0
56	K	5		2	1	1	1	0	0
28	K	2		2	1	1	1	1	0

Ketokonazol'ün antigungal etkisinin yanısıra bir Imidazol türevi olan Levamisole yapısal benzerliği nedeniyle immunité güçlendirici etkisinin de bulunduğu düşünülmektedir (1). Folliküllü seboreik ekzemada ketokonazol direkt follikül üzerine etkili olup, maya insidansını etkilemez (14).

Biz yaptığımız çalışmada hem antiseboreik hem de endokrin etkilerinden dolayı rozasede etkili olabileceğini düşünerek 30 hastada topikal ve sistemik olarak ketokonazol tedavisi uyguladık.

Her iki grupta da student t test ile yaptığımız istatistiksel çalışmada; 1. grupta tedavi öncesi eritem ile tedavi sonrası eritem arasında kabul edilebilir anlamlı bir ilişki yoktur ($p>0.05$). Bu gruptaki papüler lezyonların tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel değerlendirilmesinde %76 iyileşme ($p<0.05$) saptandı. Püstüller lezyonlarda %90 iyileşme bulundu ($p<0.05$). 2. grupta tedavi öncesi ve sonrası eritemin değerlendirilmesinde %84 iyileşme ($p<0.05$), papüler lezyonlarda %55 iyileşme ($p<0.05$), püstüller lezyonlarda %95 iyileşme ($p<0.05$) saptandı.

1988 yılında Soyuer ve Arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada rozasede Ketokonazol tedavisi etkili olarak bildirilmiştir (10). Biz de yaptığımız bu çalışmada topikal ketokonazol'ün rozasell hastalarda papül ve püstüller üzerinde etkili olduğunu, ancak eritem üzerinde etkili olmadığını saptadık. Sistemik ve topikal olarak kombine tedavi görenlerde ketokonazol ile papül ve püstüller üzerinde etkili olduğu gibi eritemde de belirgin bir düzelme sağlanmıştır. Ketokonazol'ün yan etkileri gözönüne alındığında topikal kullanımın tercih edilmesinin uygun olacağı görüşündeyiz ancak eritem üzerinde daha etkili olarak saptadığımız sistemik kullanım düşünüldüğünde hasta seçimi ve takibinde özen gösterilmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Tüzün Y, Kotogyan A, Saylan T. Dermatoloji, İstanbul: Anka Ofset, 1985: 526-29.
2. Moschella SM, Hurley HJ, ed. Dermatology, Philadelphia: WB Saunders Company, 1985; 1317-19.
3. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The demodex mite population in rosacea. J Am Acad Dermatol 1993; 28:443-48,
4. Burns DA. Follicle mites and their role in disease. Clinical and Experimental Dermatology 1992; 17:152-55.
5. Sanches Viera M, Hernanz JM, Sampelayo T, et al. Granulomatous rosacea in a child infected with the human immunodeficiency virus. J Am Acad Dermatol 1992; 27:1010-11.
6. Powell FC, Corbally N, Powell D. Substance P and rosacea. J Am Acad Dermatol 1993; 28:132-33.
7. Wilkin JK, De witt S. Treatment of Rosacea. Topikal clindamycin versus oral teraslklin. Int J Dermatol 1993; 832:65-7.
8. Borgman RJ. Metro Gel for rosacea. Int J Technol Assess Health Care 1992; 8:566-72.
9. Arnold H1, Odom RB, James WD, Diseases of the skin 8th ed. Philadelphia; WB Saunders Company, 1990: 263-66.
10. Soyuer Ü, Utas S, Asgioglu C, Aktas E, Rosacea'da topikal ve sistemik Ketokonazol'ün etkisi. İstanbul; Xli. Ulusal Dermatoloji Kongresi. 1988: 99-102.
11. Moss JT, Wilson JP. Current treatment recommendations for leishmaniasis. Ann Pharmacother 1992; 26:1452-55.
12. Stiller MJ, Sanguenza OP, Shupack. Systemic drugs in the treatment of Dermatophytosis. Int J Dermatol 1993; 32:16-21.
13. Ghetti P, Patrone P, Tosti A. Ketoconazole in the treatment of acne in women. Arch dermatol 1986; 122:629.
14. Hill MK, Goddfield MJD, et al. Skin surface electron microscopy in pityrosporum folliculitis. Arch Dermatol 1990;120:1071-74.