

Tinea Corporis Tedavisinde Topikal(%1) Griseofulvin Solusyonu

TOPICAL (1 %) SOLUTION OF GRISEOFUL VIN IN THE TREATMENT OF TINEA CORPORIS

Dr.Güiiz KARAKAYALI, Dr.Ferda ARTÜZ, Dr.Emel GÜNGÖR,
Doç.Dr.Nuran ALLI, Dr.Nurdan LENK

Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Hastanesi Dermatoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Topikal uygulanmak üzere hazırlanmış % 1 konsantrasyonda griseofulvin solüsyonunun tinea corporis tedavisindeki etkinliğini araştırmak amacıyla çift kör randomize, plasebo kontrollü bir klinik çalışma yapıldı. Çalışma, 20 ilaç, 11 plasebo tedavisi uygulanan 31 hasta üzerinde yürütüldü. Çalışmanın başlangıcında ve tedavinin 7 ve 14. günlerinde semptomlar kontrol edildi. 14. gün sonunda hastaların tedaviye cevapları değerlendirildiğinde, ilaç tedavisi alan grupta % 70 hasta tam şifa olarak değerlendirilirken, plasebo tedavisi alan grupta tam şifa gözlenmedi. Plasebo tedavisi alan hastaların %73'ü tedaviye cevap vermedi. Sonuçlar topikal griseofulvin solüsyonunun tinea corporis tedavisinde hem güvenilir, hem de etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Topikal griseofulvin, Tinea corporis

Türk Dermatoloji 1994,4:87-90

SUMMARY

The efficacy of a new formulation of griseofulvin as a topical solution (1%) in the treatment of tinea corporis was investigated in a double blind randomized, placebo controlled clinical study. The study was done in 20 drug treated and 11 placebo treated subjects. Symptoms were assessed on entry and following 7 and 14 days of treatment. In the overall assessment of patient response at day 14. 70% of patients in the active treatment group were graded as having experienced complete cure, as none of the placebo treated patients experienced complete cure. Of the patients receiving placebo, 73% failed to respond. The results show that this formulation of topical griseofulvin is both safe and effective in the treatment of tinea corporis.

Key Words: Topical griseofulvin, Tinea corporis

Turk J Dermatol 1994, 4:87-90

Griseofulvinin topikal uygulanımı üzerine yapılan klinik çalışmalar sonuç olarak topikal uygulamanın oral uygulama kadar etkili olduğunu göstermesine rağmen, günümüzde yaygın olan, oral kullanım şeklidir. Topikal kullanımı sınırlayan etkenlerin başında, ilacın gücü hidroforik özelliği ve polar çözücülerde çözünmemesi nedeniyle stabil bir solüsyonunun hazırlanamamasıdır. Griseofulvin, etanol, kloroform, DMSO, dimetilformamid ve etanol, kloroform içinde ancak sınırlı oranda çözünür. Süksinik asit gibi bazı organik asitler ilacın çözünürlüğünü artırmakla beraber, dokulara karşı iritan olduklarından kullanılamazlar (1).

Geliş Tarihi: 4.5.1994

Kabul Tarihi: 12.7.1994

Yazışma Adresi: Dr.Güfe KARAKAYALI
Emek Mahallesi S.Cadde
Yıldızteps Blokları 6/83
06510, ANKARA

Turk J Dermatol 1994, 4

Yapılan son çalışmalarda griseofulvinin anhidroz çözücü sistemlerinde hazırlanan topikal preparatları kullanılarak ilacın dermal bariyerden efektif penetrasyonu sağlanmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır.

Bu çalışmada, griseofulvinin anhidroz bir çözücü sisteminde %1 konsantrasyonda hazırlanan topikal formülasyonu tinea corporis tedavisinde kullanılmış, çalışma grubunun sonuçları plasebo tedavisi verilen kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

1 YEL VE METOD

Çalışma, Ankara Numune Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran, klinik ve mikolojik muayene sonucunda tinea corporis tanısı konan 18 kadın, 13 erkek olmak üzere toplam 31 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaşları 9-59 arasında değişmekte idi. 20 hasta çalışma grubuna, 11 hasta ise kontrol grubuna randomize olarak alındı.

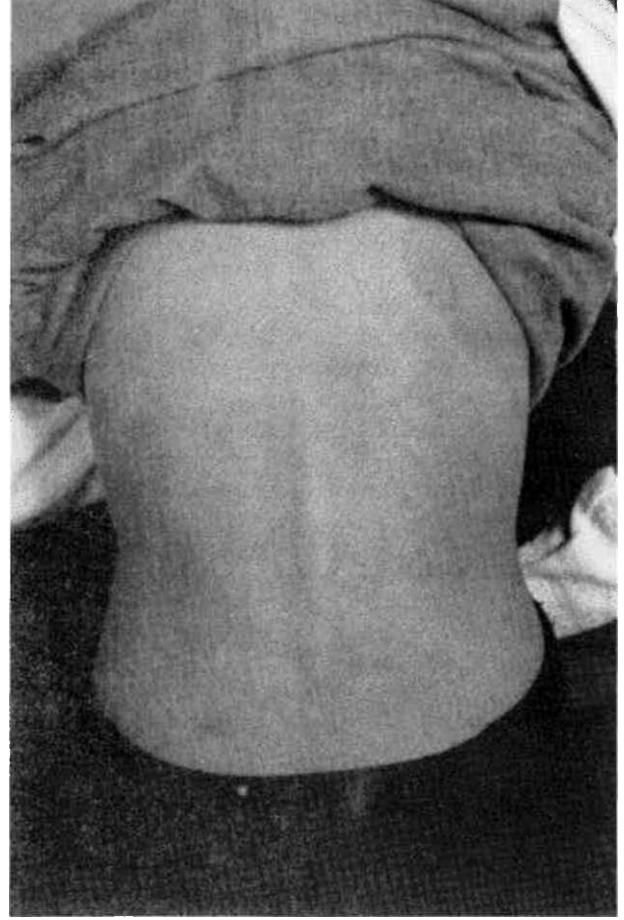
Tinea corporis tanısı klinik olarak konduktan sonra yapılan mikroskopik incelemelerle doğrulandı. Bir ay ön-

Tablo 1. 14. gunun sonunda tedaviye cevap

Tedavi	rt	Tam şifa	Mikolojik şifa		Başarısızlık
Griseofulvin	20	14	6	—	—
Plasebo	11	—	1	2	8
Total	31	14	7	2	8



Şekil 1. Topikal griseofulvin kullanan hastada tedavi öncesi görünüm.



Şekil 2. Topikal griseofulvin kullanan hastada 14 günlük tedavi sonrası görünüm.

cesine kadar sistemik antifungal tedavi, 14 gün öncesine kadar sistemik steroid veya topikal antifungal alanlar ve 7 gün öncesine kadar topikal steroid kullanılmış olanlar çalışmaya alınmadı.

Topikal uygulama için griseofulvin, benzilalkol, aseton, izopropil alkol ve guciacol gllserileter içeren anhidroz bir çözelti içinde %1 konsantaryonda çözülerek hazırlandı.

Kontrol grubu aktif preparatın ekspiyenlarından hazırlanan plasebo solüsyonunu, çalışma grubu ise %1 griseofulvin solüsyonunu iki hafta boyunca hergün günde 2 kere lezyonların üzerine uyguladılar.

Hastalar 7. ve 14. günlerde kontrole çağırıldılar, klinikteki değişiklikler ve mikroskopik bulgular not edildi.

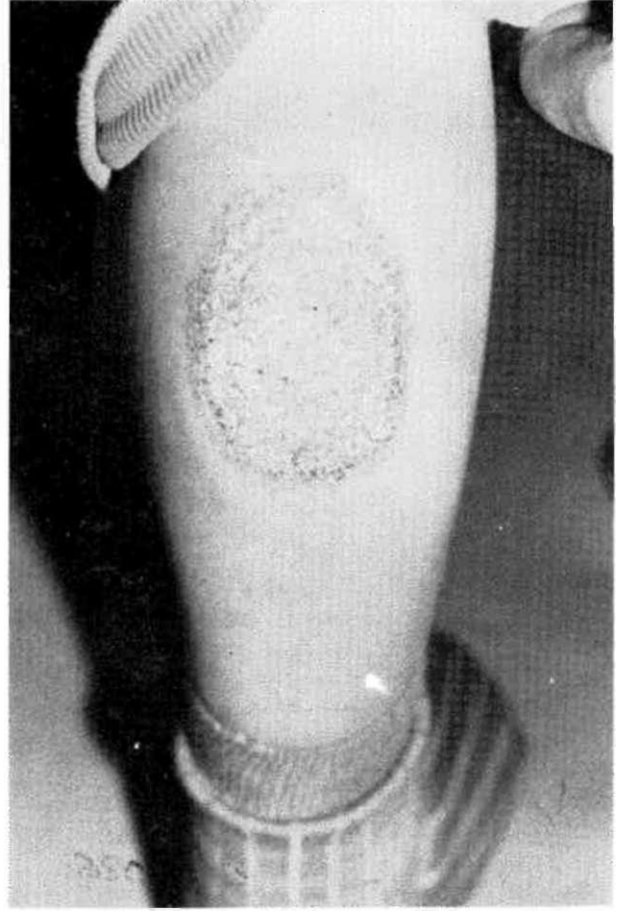
14. günün sonunda tedaviye cevap şu şekilde değerlendirildi: 1) Tam şifa: Rezidüel semptom olmaksızın klinik ve mikroskopik olarak düzelme 2) Mikroskopik şifa: Mikroskopik bulgular menfi, rezidüel eritem ve-veya deskuamasyon mevcut 3) Kısmi cevap: Rezidüel bulgular ve-veya patojen mikroskopik olarak mevcut, ancak klinik bulgularda gerileme var. 4) Başarısızlık: Tedaviye cevapsızlık veya klinikte kötüleşme.

SONUÇLAR

Tedavi süresinin bitiminde, %1 griseofulvin solüsyonu kullanan grupta 20 hastanın 14'ünde tam şifa gözlenirken plasebo kullanan gruptaki 11 hastanın hiçbirinde tam şifa saptanmadı. Plasebo alan grupta başarısızlık 8 hastada gözlenirken çalışma grubunda



Şekil 3. Placebo kullanan hastada tedavi öncesi görünüm.



Şekil 4. Placebo kullanan hastada 14 günlük tedavi sonrası görünüm.

tedavi sonucu başarısızlık tespit edilmedi. Bu sonuçlar çok gözlü düzenlerde ki kare testi ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

14 günlük tedavi süresinin bitiminde grupların tedaviye cevapları Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışma ve placebo grubundaki 2 hastanın tedavisinin 1. ve 14. günlerindeki klinik tabloları Şekil 1,2,3 ve 4'de gösterilmiştir.

Çalışma süresince hastalar aplikasyonu takiben yanma ve batma duygusu ve deri kuruluğu dışında bir yan etki belirtmediler (çalışma grubunda 3, kontrol grubunda 4 hasta). Ancak bu yakınmalar, hastaların tedaviyi bırakmalarını gerektirecek düzeyde olmadıklarından, yan etkiler nedeni ile çalışma dışı bırakılan hasta olmadı.

TARTIŞMA

Topikal bir ilacın terapötik etkinliği, absorpsiyona ve etki edeceği bölgede yeterli konsantrasyonda penetrasyonuna bağlıdır. Lokal uygulanan ilaçların etki gösterebilmeleri için, boynuzsu hücre tabakasından penetre olmaları gerekir. Stratum korneumdan penetrasyon, total transdermal absorpsiyon prosesinin hız kısıtlayıcı

basamağıdır. Yeterli bir penetrasyonun sağlanması için ilaç iyi tolere edilen, toksik olmayan bir çözücü içinde yeterli konsantrasyonda çözünmüş olmalıdır (2).

Griseofulvinin topikal uygulanımı ilk olarak 1959 yılında Goldman ve Preston tarafından denenmiştir (3). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda kullanılmak üzere griseofulvinin dimetilsülfoksit, dimetilasetamid, dimetilformamid, etil alkol, gliserinformol, polietilenglikol 400 veya izopropil alkol içinde hazırlanmış %1 konsantrasyondaki çözeltileri ve lanolin, arakis yağı, parafin bazında hazırlanmış %1 konsantrasyondaki merhem formu hazırlanmıştır (2,4).

Oral ve topikal griseofulvin tedavilerinin etkinliklerini karşılaştıran bazı çalışmalar yapılmış, A.R.fvartin'in yaptığı klinik çalışmada oral yoldan kullanılan ilaç daha etkili bulunmakla beraber, topikal uygulanan %1 konsantrasyondaki griseofulvin merheminin de lezyonlarda belirgin bir düzelleme sağladığı tespit edilmiştir (4,5).

Epstein V.V.L., Shah V.P. ve Riegelman S. tarafından yapılan, oral alımı takiben stratum korneumdaki griseofulvin düzeylerini belirlemeye yönelik bir çalışmada, ilacın oral alınımını takip eden sekiz saat içinde

stratum korneumda tespit edildiği, ancak ilaç kesildikten sonra ilacın derideki konsantrasyonunun kandakine oranla büyük bir hızla azaldığı, 48-72 saat içinde ilacın stratum korneumda artık tespit edilemediği gösterilmiştir. Tedavi kesildiğinde serumdaki ilaç düzeyi azalır, plazma sıvısındaki enbost ilaç miktarı daha da hızla azalır, ve griseofulvin tüm stratum korneum da aralarında olmak üzere yüzeysel konsantrasyonda bulunduğu tüm dokulardan serinme dâhâ hareket eder. Terlemeninde yıkayıcı etki ile stratum korneumdaki ilaç miktarı iyice azalır (8,7).

Uygun bir gözütü karışımında hazırlanan topikal ilacın stratum korneumda daha uzun süre ve daha yüksek konsantrasyonda bulunacağı fikrinden yola çıkılarak topikal kullanıma yönelik çalışmalar yapılmış, solusyonun daha uzun uçucu kısımlarının evaporasyonu ile maddenin dermal bariyere taşınması hedeflenmiştir (1,8).

Yüzeysel mantar hastalıklarının tedavi ve preventasyonunda topikal griseofulvin etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan klinik çalışmalar sonucunda, organik çözücüler içinde hazırlanmış griseofulvin preparatının topikal uygulanımını takiben ilacın stratum korneumun tüm tabakalarında oldukça yüksek konsantrasyonlarda tespit edildiği ve tek bir uygulanımdan sonra bile 4 veya daha fazla gün boyunca ölçülebilir miktarlarda bulunduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, oral yolla kullanılan griseofulvinin profilaktik etkisi olmadığı tespit edilmiştir (9).

Oral kullanımı kesildikten sonra takip eden ilk 24 saatte enil yavaş azalma konsantrasyonu düşmeye başlar ve 24 saatte sonunda artık stratum korneumda ilaç gösterilemez. Topikal uygulanım sonrası birkaç gün boyunca ilaç toru ölçülebilir ve etkin konsantrasyonlar, topikal uygulanım avantajları olarak belirtilmiştir (10).

Wahaca SM ve arkadaşları tarafından yapılan, topikal uygulanan griseofulvin, klotrimazol, mikonazol nitrat ve terbendazolün etkinliklerini karşılaştıran bir çalışmada, griseofulvinin fungal enfeksiyon profilaksisinde diğer etken maddelere belirgin bir üstünlük gösterdiği ortaya konmuştur (11).

Montes LF ve arkadaşları, tinea versikolor tedavisinde, benzil alkol-aseton-isopropil alkol içinde hazırlanan %1 konsantrasyonunda griseofulvin preparatını lokal olarak uygulamışlar ve plasebo uygulanan kontrol grubuna göre oldukça başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (12).

Macasaet EN ve Pert P, tinea korporis tedavisinde guciacol gliseril eterbenzil alkol-aseton ve isopropil alkol içinde hazırlanan %1 konsantrasyonda griseofulvin solusyonunun griseofulvin ve kontrol grubuna oranla başarıları sonuçları karşılaştırmıştır (13).

Aly R ve arkadaşları, tinea korporisli 16 hastada %1 konsantrasyonda griseofulvin ve olivin spreyini 2 hafta süre ile plasebo kontrol grubu olarak uygulamışlar, griseofulvin spreyi kullanan grupta mikolojik şifayı 14.

gün sonunda %89, plasebo kullanılan lezyonlarda ise %20 oranında bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar 100 tinea pedis hastasına 4 hafta süre ile %1 topikal griseofulvin solusyonu uygulamışlar, 4 hafta sonunda %79.2, tedavinin bitiminden 2 hafta sonra ise %80.9 oranında mikolojik şifa saptamışlardır (14).

Biz de, yaptığımız çalışma sonucunda %1 konsantrasyonda hazırlanmış griseofulvin topikal solusyonunun tinea korporis tedavisinde güvenilir ve etkili bir alterne tedavi yöntemi olduğu sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Nimni Marcel E, Ertl D, Oakes RA. Distribution of griseofulvin in the rat: comparison of the oral and topical route of administration. J Pharm Pharmacol 1990; 42:729-31.
2. Franz JM, Gaillard A, Maibach HI, Schweitzer A. Percutaneous absorption of griseofulvin and proquazone in the rat and in isolated human skin. Arch Dermatol Res 1981; 271:275-82.
3. Goldman L, Preston RH, Schwarz J. Topical griseofulvin therapy of that which is called tinea pedia. Acta Derm Venereol (Stockh) 1959; 39:454-60.
4. Martin AR. The systemic and local treatment of experimental dermatophytosis with griseofulvin. J Invest Dermatol 1958; 12:525-8.
5. Pariser DM. Superficial fungal infections. Postgrad Med 1990;87:205-14.
6. Epstein WL, Shah VP, Riegelman S. Griseofulvin levels in stratum corneum. Arch Dermatol 1972; 106:344-8.
7. Scheuplein RJ, Morgan LJ. Bound water in keratin membranes measured by a microbalance technique. Nature 1987;214:456-8.
8. Rougier A, Lotte J, Maibach H. The hairless rat: a relevant animal model to predict in vivo percutaneous absorption in humans? J Invest Dermatol 1987; 88:577-81.
9. Epstein WL, Shah VP, Jones HE, Riegelman S. Topically applied griseofulvin in prevention and treatment of trichophyton mentagrophytes. Arch Dermatol 1975; 111:1293-97.
10. Alten AM, Reinhardt JH, Akers WA, Gunnison D. Griseofulvin in the prevention of experimental human dermatophytosis. Arch Dermatol 1973; 108:233-6.
11. Wallace SM, Shah VP, Epstein WL, Greenberg J, Riegelman S. Topically applied antifungal agents. Arch Dermatol 1977; 113:1539-42.
12. Montes LF, Oakes RA, Pert P, Glick L. Topical griseofulvin in tinea versicolor: a double blind study. J Am Acad Dermatol 1991; 25:726-8.
13. Macasaet EN, Pert P. Topical (1%) solution of griseofulvin in the treatment of tinea corporis. Br J Dermatol 1991; 124(1): 110-1.
14. Aly R, Bayles CI, Oakes RA, Bibel DJ, Maibach HL. Topical griseofulvin in the treatment of dermatophytoses. Clin and Exp Dermatol 1994; 19:43-6.