

Tinea Versikolor Tedavisinde Topikal ve Topikal Tedavi ile Birlikte Kullanılan Sistemik Antimikotiklerin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

THE EFFECTIVENESS OF TOPICAL VERSUS TOPICAL PLUS SYSTEMIC ANTIFUNGAL DRUGS IN THE TREATMENT OF TINEA VERSICOLOR

Hamdi ÖZCAN*, Yelda KARINCAOĞLU*, Başak KANDİ**, Muammer EŞREFOĞLU***

* Yrd.Doç.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Öğr.Gör.

*** Prof.Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, MALATYA

Özet

Giriş: Tinea versikolor sık olarak görülen lipofilik Malassezia türü mayalarca oluşturulan stratum korneumun yüzeysel enfeksiyonudur. Bir çok topikal ve sistemik antifungal ilaç tinea versikolor tedavisi için kullanılmakta ve sistemik ilaçların kullanımında sürekli bir artış gözlenmektedir.

Amaç: Bu çalışmada tinea versikolor tedavisinde topikal antifungallerin ve topikal antifungallerle birlikte kullanılan sistemik ilaçların etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu amaçla 1998-2002 yılları arasında dermatoloji kliniğine başvuran, tinea versikolor tanısı alan ve takipleri klinik gözlem ve nativ preparatla düzenli olarak yapılan, tedavi sonuçları kaydedilmiş hastaların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan 59 hastanın 27'si (%45.8) kadın, 32'si (%54.2) erkekti. Bu değerlendirme sonunda 23 (%39.9) hastada sadece topikal tedavi uygulandığı, 19 (%32.2) hastada topikal tedavi ile birlikte itraconazol ve 17 (%28.8) hastada ise topikal tedavi ile birlikte oral ketokonazol kullanıldığı görüldü.

Bulgular: Tedavi sonrasında klinik ve mikolojik iyileşmenin yalnız topikal tedavi uygulanan grupta %82.6 (19 hasta), itraconazole birlikte topikal tedavi kullanan grupta %89.5 (17 hasta) ve ketokonazole birlikte topikal tedavi kullanan grupta ise %88.2 (15 hasta) olduğu görüldü. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde her üç tedavi yönteminin etkinlikleri arasında fark belirlenmedi.

Sonuç: Tinea versikolor tedavisinde topikal antifungaller sistemik antifungaller kadar etkindir. Yan etki insidansı daha azdır ve tedavi maliyeti daha ucuzdur. Bu nedenle tinea versikolor tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmalarının, sistemik antifungallerin ise sık rekürrens gösteren veya yaygın lezyonları bulunan olgularda kullanımının daha uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Tinea versikolor, Topikal tedavi, İtraconazol, Ketokonazol

T Klin Dermatoloji 2003, 13:197-201

Summary

Background: Tinea versicolor is frequently seen superficial infection of stratum corneum by the lipophilic yeast known as malassezia species. A lot of topical and systemic antifungal drugs have been used for the treatment of tinea versicolor and the administration of systemic antifungal drugs have been steadily increasing.

Objective: The aim of this study was to compare the effectiveness of topical antifungal and topical plus systemic antifungal drugs in the treatment of tinea versicolor.

Material and Method: For this purpose, the retrospective data of the patients who referred to dermatology clinic between 1998-2002 with a diagnosis of tinea versicolor, and were followed up regularly by clinical and mycological treatment results were evaluated. Of the 59 patients who were enrolled to the study, 27 (45.8%) were woman and 32 (54.2%) were man. At the end of this evaluation, it is seen that, 23 (39.9%) patients were administered only topical treatment, 19 (32.2%), 17 (28.8%) of the patients were administered topical antifungal drug plus itraconazole and ketoconazole, respectively.

Results: At the end of the treatment, the recovery ratios were 82.6% (19 patients), 89.5% (17 patients) and 88.2% (15 patients) in the topical, topical plus itraconazole, topical plus ketoconazole treatment groups, respectively. There were not statistical significant difference between in three treatment modalities.

Conclusion: Topical antifungal drugs are almost as effective as systemic antifungals in the treatment of tinea versicolor, their treatment costs are cheaper and incidence of adverse effects are lower. That's the reason why topical antifungal agents are suitable for the first line treatment in the therapy of tinea versicolor and systemic antifungal drugs may be used in the patients who have frequent recurrences or disseminated lesions.

Key Words: Tinea versicolor, Treatment, Topical, Itraconazole, Ketoconazole

T Klin J Dermatol 2003, 13:197-201

Tinea (pityriasis) versikolor, özellikle derinin seboreik bölgelerinde normal florada bulunabilen *Malassezia furfur*'un (*Pityrosporum orbiculare*) miçelial forma geçerek oluşturduğu sık karşılaşılan yüzeysel bir enfeksiyondur. *M. furfur*'un miçelial özellik kazanarak patojen hale geçmesinde sıcak, nemli ortam, kalıtsal yatkınlık, Cushing hastalığı, immünsüpresyon, malnütrisyon, şişmanlık, aşırı terleme ve oklüziv kıyafetler rol oynayabilir (1,2).

Klinik olarak genellikle göğüs, sırt, karın ve üst ekstremitelerin proksimal kısımlarında hipoveya hiperpigmente, başlangıçta yuvarlak veya oval, zamanla birleşerek düzensiz şekil oluşturan maküllerle karakterizedir. Dikkatle bakıldığında veya künt bir cisimle üzerleri kazındığında un şeklinde furfurik skuamalar izlenir. Lezyonlar ayrıca yüz, saçlı deri ve genital bölgelere de yerleşebilir. Lezyonların rengi beyaz, kırmızı-kahverengi veya sütlü kahverengi olabilir. Hastalarda genellikle görünüm dışında şikayet oluşturmazlar ancak nadiren hafif kaşıntı hissedilebilir. Yazın güneşlenme sonrasında lezyonların bulunduğu yerlerde bronzlaşma oluşmaz. Bunun ultraviyole ışınlarının malyalar tarafından filtre edilmesi ve aynı zamanda *M. furfur*'un metabolitlerinin (azelaik asid) tirozinaz enzimini inhibisyonu sonucu oluştuğu ileri sürülmektedir (1,2).

Lezyonların görünümü pitiriazis alba, vitiligo, postinflamatuar hip- hiperpigmentasyon, seboreik dermatit ve pitiriazis rozea gibi hastalıklarla karıştırılmalarına neden olabilir. Ayırıcı tanıda nativ preparat ve Wood ışığı muayenesi yardımcı olur. Nadiren kültür ve histopatolojik inceleme gerekebilir (1).

Pitriazis versikolor tedavisinde çok çeşitli ilaçlar topikal veya sistemik olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde 1998-2002 yılları arasında pitriazis versikolor tanısı konan olguların, topikal veya topikal tedavi ile birlikte sistemik antimikotik kullanımına yanıtlarının ve relaps oranlarının geriye dönük olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı'na 1998-2002 yılları arasında başvuran, klinik ve mikolojik olarak tinea versikolor

tanısı konulan olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olgularda lezyonların yerleşim yerleri ve yaygınlıkları kaydedildi. Hastalığın şiddeti lezyonların lokalize olması durumunda hafif, iki bölgeyi kısmen tutuyorsa orta, iki bölgeden daha fazla alanı tutuyorsa veya lezyonlar gövdenin yarıya yakınına kaplamışsa şiddetli olarak değerlendirildi. Sistemik itrakonazol veya ketokonazol ile birlikte topikal tedavi ve sadece topikal tedavi uygulanan, 4-6 haftalık tedavi sonrasında kontrolleri yapılmış olan olgular değerlendirmeye alındı. Tedavi öncesi ve sonrasında klinik ve mikolojik olarak nativ preparat çalışmaları yapılmayan, tedavi sonrası kontrolleri yapılmamış olan olgular değerlendirme dışında tutuldu. Önerilen tedavileri 4-6 hafta kullanan ve bu süre sonunda lezyonlarında klinik olarak iyileşme gözlenen, nativ preparatla hifa ve spor yapıları izlenemeyen olgular iyileşmiş olarak kabul edildi.

Uygulanan tedavi etkinliklerinin karşılaştırması SPSS 10.0 programında ki kare testi kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Yaşları 15-65 arasında değişen, 27(%45.8)'si kadın, 32(%54.2)'si erkek, toplam 59 olgunun dosyası değerlendirmeye alındı.

Lezyonların en sık gövdede yerleşim gösterdikleri bunu sırası ile boyun ve gövde birlikte yerleşimi, sadece boyun yerleşimi ve omuz yerleşiminin takip ettiği görüldü (Tablo 1).

Bu dağılımlarla olguların 12 (%20.3)'sinde hafif, 18 (%30.5)'inde orta derecede ve 29 (49.2)'unda şiddetli tutulum olduğu görüldü.

Sistemik itrakonazol ve ketokonazol kullanılan olgularda topikal olarak da genellikle

Tablo 1. Lezyonların yerleşim yerleri.

Lezyonların yerleşim yeri	n	%
Boyun	11	18.65
Gövde	31	52.54
Boyun ve gövde birlikte	14	32.72
Omuz	3	5.08
Toplam	59	100.0

ketokonazol şampuanın kullanıldığı, nadiren ise selenyum sülfid şampuan ve topikal azol grubu antimikotik kremlerin kullanıldığı belirlendi. Topikal tedavi olarak yine ketokonazol veya selenyum sülfid şampuanla birlikte azol grubu antimikotik kremlerin kullanıldığı tespit edildi. Lezyonların dağılım şiddeti ile tedavi seçimi arasında uyum yuğu.

Olguların 23 (%39.9)'ünün sadece topikal tedavi, 19 (%32.2)'unun itrakonazole birlikte topikal tedavi, 17 (%28.8)'sinin ise ketokonazole birlikte topikal tedavi kullandığı belirlendi.

Topikal tedavi kullanılan 19 (%82.6), itrakonazole birlikte topikal tedavi kullanılan 17 (%89.5) ve ketokonazole birlikte topikal tedavi kullanılan 15 (%88.2) olgunun tedaviye yanıt verdiği, klinik ve mikolojik olarak iyileşme olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Tedavi etkinliklerini karşılaştırmak için uygulanan istatistiksel değerlendirmede her üç tedavi yöntemi arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Tartışma

Tinea versikolora neden olan Pityrosporum'ların (Malassezia) insan vücudunda normal flora elamanı olarak buldukları bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda M. furfur, M. sympodialis, M. sloffiae, M. pachydermatis, M. globosa, M. obtulasa ve M. restricta olmak üzere yedi tipi tanımlanmıştır (3). Bu lipofilik mayalar predispoze faktörlerin etkisi ile blastospor formundan miçelial forma geçerek insanlarda enfeksiyonlara neden olurlar (4). Yapılan bir çalışmada M. globosa'nın %97 oranında tinea versikolora neden olduğu, bazı olgularda ise birkaç türün bir arada etken olduğu gösterilmiştir (5).

(5).

Tinea versikolor tedavisinde çok çeşitli ajanlar başarı ile kullanılmaktadır.

Topikal tedavide imidazoller, sikloproks olamin, selenyum sülfid, çinko prition, kükürt preparatları, salisilik asit, propilen glikol ve benzoil peroksit gibi ajanların kullanımı önerilmektedir (6,7). Çinko prition şampuan ile yapılan çalışmalarda 20 ve 18 kişilik hasta serilerinde, gruplardaki olguların tamamının iki haftalık tedaviye yanıt verdikleri Wood ışığı ve mikroskopik muayene ile gösterilmiş ve yan etki gelişimi izlenmemiştir (8,9). Yapılan bir başka çalışmada 322 hasta değerlendirilmiş ve 108 olguya sadece bir gün bir kez %2 ketokonazol şampuan, 107 olguya üç gün üst üste ketokonazol şampuan ve 107 olguda ise plasebo kullanılmış ve otuzbirinci günde değerlendirme yapılmış. Yapılan değerlendirme sonucunda klinik olarak plasebo grubunda %5, bir gün ketokonazol kullanan grupta %73, üç gün ketokonazol kullanan grupta grupta ise %78 iyileşme olduğu belirlenmiştir. Mikolojik iyileşme oranları ise sırası ile %11, %79 ve %89 olarak belirlenmiştir (10).

Azol grubu antimikotiklerin topikal kullanımı sonucunda %65-85 arasında değişen başarı oranları bildirilmektedir (11,12). Yapılan bir çalışmada ise %1 terbinafin solüsyon ile bir haftalık tedaviden sekiz hafta sonra %81 oranında mikolojik iyileşme olduğu rapor edilmiştir (13).

Kliniğimizde topikal tedavi uygulanan olguların 4-6 hafta sonunda yapılan değerlendirmelerinde klinik ve mikolojik olarak iyileşme oranı %82.6 olarak belirlenmiştir. Bu oran bildirilen topikal tedavi başarı oranları ile uyum göstermektedir.

Son yıllarda sistemik antifungallerin kullanı-

Tablo 2. Olguların uygulanan tedavilere yanıtları.

Uygulanan Tedavi	Yanıt Verenler		Yanıt Vermeyenler	
	n	%	n	%
Topikal Tedavi	19	82.6	4	17.4
Itrakonazol + Topikal Tdv	17	89.5	2	10.5
Ketokonazol + Topikal Tdv	15	88.2	2	11.8

ma girmesiyle birlikte tinea versikolor tedavisinde bu ilaçların kullanımına ilişkin yayınlar giderek artmıştır ve farklı tedavi şemaları önerilmektedir. Ketokonazol 400 mg tek doz, 200 mg/gün 10 gün ve flukonazol 400 mg tek doz, 150mg/hafta 4 hafta kullanılarak yapılan bir çalışmada sırası ile %66, %73, %80 ve %59 oranında başarı bildirilmiştir (14). Diğer bir çalışmada ise tek doz 400 mg flukonazol kullanımı ile tedaviden 3 hafta sonra olguların %74'ünün iyileştiği bildirilmektedir (15). Flukonazol 400 mg tek doz, 300 mg bir hafta ara ile iki doz ve itrakonazol 200 mg/gün, yedi gün kullanılarak yapılan çalışmada ise mikolojik iyileşmenin tedaviden iki ay sonra sırası ile %55, %77 ve %78 olduğu belirlenmiştir (16). Bir hafta süre ile 200 mg dozunda itrakonazol kullanılarak yapılan bir çalışma sonunda tedaviden beş hafta sonra mikolojik ve klinik kür oranının %89 olduğu tespit edilmiştir (17). Tek doz 400 mg itrakonazolle yapılan tedavide ise tedavi sonrası üçüncü haftada %70 oranında kür elde edilmiştir (18).

Yapılan literatür taramalarında sistemik tedavi ile birlikte topikal tedavi kullanılan çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu, genellikle çalışmaların mevcut ilaçların tek başına etkinliklerini belirlemek amacıyla yapılmasından kaynaklanmaktadır. Ancak pratik uygulamada özellikle yaygın veya tedaviye dirençli olgularda genellikle sistemik tedavi ile birlikte topikal tedavi kullanılmaktadır. Bu çalışmada topikal tedavi ile itrakonazol kullanımı sonucu %89.5, ketokonazol kullanımı sonucu %88.2 oranında klinik ve mikolojik iyileşme olduğu belirlenmiştir. Belirtilen oranlar topikal tedaviye göre bir miktar yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Görüldüğü gibi sistemik ilaçlarla %59-89 arasında değişen başarı oranları bildirilmektedir. Bu çalışmadaki iyileşme oranları üst sınırlara yakındır, bunun nedeni sistemik tedavi ile birlikte topikal ajanların da kullanılması gibi görünmektedir.

Malassezia türü mayaların vücudun normal florasında bulunması ve tinea versikolorun sık nüks etmesi nedeniyle genellikle sistemik antimikotiklerle profilaktik tedavinin kullanılması son yıllarda yaygın olarak önerilmekte ve ayda üç gün, ayda bir defa ve farklı dozlarda profilaksi

uygulamaları önerilmektedir (19). Ancak yukarıda da belirtildiği gibi tek doz ketokonazol şampuan kullanımı tinea versikolorlarda etkin tedavi sağlamaktadır (10). Bu nedenle ayda bir kez %2 ketokonazol şampuan kullanımı sistemik ilaçların yan etkilerinden korunmak ve tedavi maliyetini azaltmak amacı ile alternatif bir profilaktik tedavi yöntemi olabilir.

Sonuç olarak Amerikan Dermatoloji Akademisi (6) tarafında önerildiği gibi tinea versikolorlarda, hem tedavi maliyetinin düşük olması, hem yan etki oranının az olması ve hem de etkinliğinin sistemik tedavilere yakın olması nedeni ile öncelikle topikal tedavilerin tercih edilmesinin gerekli olduğunu, şiddetli lezyonu olan ve rekürrens izlenen hastalarda sistemik ajanların kullanılmasının daha uygun olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Martin AG, Kobayashi GS. Yeast infections, pityriasis (tinea) versicolor. *Dermatology in General Medicine*. Ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. 5th ed. New York, McGraw Hill Inc, 1999; 2358-71.
2. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Tinea versicolor. In: *Dermatology*. 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag 2000; 319-21.
3. Gupta AK, Kohli Y, Li A, Faergemann J, Summerbell RC. In vitro susceptibility of the seven Malassezia species to ketokonazole, vorikonazole, itrakonazole and terbinafine. *Br J Dermatol* 2000; 142:758-65.
4. Faergemann J. Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. *Am J Klin Dermatol* 2000; 1:75-80.
5. Crespo Erchiga V, Ojeda Martos A, Vera Casano A, Crespo Erchiga A, Sanchez Fajardao F. Malassezia globosa as the causative agent of pityriasis versicolor. *Br J Dermatol* 2000; 143: 799-803.
6. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: pityriasis (tinea) versicolor. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 287-9.
7. del Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Figueras-Salvat MJ, Esteban-Moreno J, Lopez-Gomez S. Changes in fungal ultrastructure after short-course ciclopiroxolamine therapy in pityriasis versicolor. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15:95-100.
8. Fredriksson T, Faergemann J. Double-blind comparison of a zinc pyrithione shampoo and its shampoo base in the treatment of tinea versicolor. *Cutis* 1983; 31:436-7.
9. Faergemann J, Fredriksson T. An open trial of the effect of a zinc pyrithione shampoo in tinea versicolor. *Cutis* 1980; 25:667-9.
10. Lange DS, Richards HM, Guarnieri J, et al. Ketoconazole 2% shampoo in the treatment of tinea versicolor: a multicenter randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:944-50.

11. del Palacio-Cuetara S, Izquierdo I, Videla S, Delgado J, Boncompte E, Rodriguez Noriega A. A double-blind, randomized comparative trial: flutrimazole 1% solution versus bifanazole 1% solution once daily in dermatomycoses. *Mycoses* 1995; 38:395-403.
12. Alomar A, Videla S, Delgado J, Gich I, Izquierdo I, Forn J. Flutrimazole 1% dermal cream in the treatment of dermatomycosis: a multicentre, double-blind, randomised, comparative clinical trial with bifonazole 1% cream. Efficacy of flutrimazole 1% dermal cream in dermatomycosis. *Dermatology* 1995; 190:295-300.
13. Vermeer BJ, Staats CC. The efficacy of a topical application of terbinafine 1% solution in subjects with pityriasis versicolor: a placebo-controlled study. *Dermatology* 1997; 194:22-4.
14. Bhogal CS, Singal A, Baruah MC. Comparative efficacy of ketoconazole in the treatment of pityriasis versicolor: a one year follow-up study. *J Dermatol* 2001; 28:535-9.
15. Faergemann J. Treatment of pityriasis versicolor with a single dose of fluconazole. *Acta Derm Venereol* 1992; 72:74-5.
16. Montero-Gei F, Robles ME, Suchil P. Fluconazole vs. itraconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int J Dermatol* 1999; 38:601-3.
17. Hickman JG. A double-blind, randomised, placebo-controlled evaluation of short-term treatment with oral itraconazole in patients with tinea versicolor. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:785-7.
18. Karıncaoğlu Y, Doğan G, Hazneci E, Özcan H. Tek doz itraconazol ile tinea versicolor tedavisi. *TÜRKDERM* 2001; 35:40-2.
19. Faergemann J, Gupta AK, Al Modafi A, Abanami A, Abu Shareeah A, Marynissen G. Efficacy of itraconazole the prophylactic treatment of pityriasis (tinea) versicolor. *Arch Dermatol* 2002; 138:69-73.

Geliş Tarihi: 07.01.2003

Yazışma Adresi: Dr.Hamdi ÖZCAN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD,
44069 MALATYA
hamdi.ozcan@inonu.edu.tr
drhozcan@hotmail.com

¶Bu çalışma 30 Mayıs-2 Haziran 2002 tarihinde Adana'da yapılmış olan IV. Çukurava Dermatoloji Günleri'nde serbest bildiri olarak sunulmuştur.