

# Derinin Yüzeyel Mantar Enfeksiyonlarının Topikal Tedavisinde Mikonazol ile Mikonazol Alüminyumhidroksiklorit Kombinasyonunun Etkinliklerinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF THE EFFICACY OF MICONAZOLE AND MICONAZOLE-ALUMINIUMHYDROXYCHLORIDE COMBINATION FOR THE TOPICAL TREATMENT OF SUPERFICIAL FUNGAL INFECTIONS OF THE SKIN

Dr. Yavuz PEKSARI,<sup>a</sup> Dr. Pelin KOÇYIĞIT,<sup>a</sup> Dr. Rana YAVUZER ANADOLU,<sup>a</sup> Dr. Erbak GÜRGEY<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

## Özet

**Amaç:** Nemli deri bölgelerine yerleşme eğiliminde olan mantar enfeksiyonlarının tedavisinde antimikotik ilaçların yanı sıra antihidrotik etkili ajanların da kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmada tek başına antimikotik (mikonazol nitrat) içeren bir ilaçla, antimikotik (mikonazol nitrat) ve antihidrotik (alüminyumhidroksiklorit) kombinasyonunu içeren bir ürünün derinin yüzeyel mantar enfeksiyonları üzerine etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Dermatolojik muayene, mikroskopik inceleme ve kültür ile deride yüzeyel mantar enfeksiyonu tespit edilen toplam 60 hastanın 30'u antimikotik, 30'u ise antimikotik-antihidrotik kombinasyonu ile ortalama 4-6 hafta süreyle tedavi edilmişlerdir. Her hastada tedavinin 2. haftası, tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 6 hafta sonra klinik değerlendirme, ayrıca tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 6 hafta sonra direkt mikroskopik inceleme ve kültür ile mikolojik değerlendirme yapılmıştır.

**Bulgular:** Tedavinin 2. haftasında, klinik iyileşmenin antimikotik-antihidrotik kombinasyonu kullanan grupta %43.3 iken sadece antimikotik kullanan grupta %16.6 olduğu, tedavi bitiminden 6 hafta sonra ise oranların sırasıyla %100 ve %86.2 olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ). Maserasyonla seyreden mantar enfeksiyonu olan 31 olgudan antimikotik-antihidrotik kombinasyonu kullananların %44.4'ünde tedavinin 2. haftasından itibaren maserasyonda belirgin gerileme olurken sadece antimikotik kullananlarda bu oran %7.7'de kalmıştır ( $p < 0.05$ ). Tedavi bitiminden 6 hafta sonra yapılan mikolojik değerlendirmede antimikotik-antihidrotik kombinasyonu kullanan hastaların %100'ünde, sadece antimikotik kullanan hastaların ise %73.3'ünde iyileşme saptanmıştır ( $p < 0.01$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızın bulguları derinin özellikle maserasyonla seyreden mantar enfeksiyonlarında antimikotik-antihidrotik kombinasyonu ile yapılan tedavinin sadece antimikotik tedaviye oranla daha çabuk ve daha yüksek oranda klinik ve mikolojik iyileşme sağladığını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Dermatomikoz, tedavi

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:31-36

## Abstract

**Objective:** Antihydrotic agents are recommended to be combined with antifungal agents for the treatment of fungal skin infections particularly which are located in the intertriginous areas. The aim of this study was to compare the efficacy of treatment of superficial fungal infections of the skin with an antimycotic agent alone or in combination with an antihydrotic agent.

**Material and Methods:** A total of 60 patients who are diagnosed to have superficial fungal infections of the skin by clinical, microscopic and cultural examination are involved in the study. Thirty patients are treated with antimycotic alone (miconazole nitrate), and 30 patients are treated with antimycotic (miconazole nitrate) and antihydrotic (aluminiumhydroxychloride) combination for 4-6 weeks. All patients are evaluated clinically on the 2<sup>nd</sup> week of the therapy and both clinical and mycological examinations are performed at the end of the therapy and 6 weeks after cessation of the therapy.

**Results:** On the 2<sup>nd</sup> week of the therapy, clinical improvement was observed in 43.3% of patients using combination therapy and in 16.6% of patients using only antimycotic therapy. Six weeks after cessation of the therapy, the improvement rates in combination and single therapy groups were 100% and 86.2% consecutively ( $p < 0.05$ ). Of 31 patients with maceration, regression was observed in 44.4% of patients in combination group and 7.7% of patients in single therapy group at the end of the 2<sup>nd</sup> week ( $p < 0.05$ ). On mycological evaluation performed 6 weeks after the therapy, complete recovery was detected in 100% of patients in combination group and 73.3% of patients in single therapy group ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Our results indicate that antimycotic-antihydrotic combination therapy provides more rapid and high improvement rates than single antimycotic therapy in fungal infections particularly which are with maceration.

**Key Words:** Dermatomycosis, treatment

Geliş Tarihi/Received: 26.12.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 09.01.2007

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Pelin KOÇYIĞIT  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji AD, ANKARA  
kocyigit@medicine.ankara.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17

**D**erinin yüzeyel mantar enfeksiyonları daha çok intertriginöz alanlar gibi nemli bölgelere yerleşme eğiliminde olup bu enfeksiyonların hızlı ve etkin bir biçimde tedavi

edilebilmesi için antimikotik ilaçların yanı sıra antihidrotik etkili ajanların da kullanılması önerilmektedir.<sup>1,2</sup> Bu çift kör, randomize klinik çalışmada tek başına antimikotik (%2 mikonazol nitrat) içeren bir ilaçla, antimikotik (%2 mikonazol nitrat) ve antihidrotik (%19 alüminyumhidroksiklorit) kombinasyonunu içeren bir ürünün derinin mantar enfeksiyonları üzerine etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışma öncesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Çalışmaya dermatolojik muayene, mikroskopik inceleme ve/veya kültür ile deride kandida enfeksiyonu (5 olgu), dermatofit enfeksiyonu (33 olgu) ve tinea versicolor (22 olgu) tespit edilen ve son 6 ay içerisinde herhangi bir sistemik veya topikal antimikotik tedavi kullanmamış, 18 yaşın üzerinde, 24 kadın, 36 erkek toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar, imidazol grubu ilaçlara duyarlılığı olanlar, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar ve mantar enfeksiyonuna ikincil bakteriyel enfeksiyon gelişmiş olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma grubundaki her hastaya çalışmanın amacı, yöntemi ve olası riskleri hakkında bilgi verilmiş ve imzalı kabul belgesi alınmıştır.

Çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır.

### Tedavi Protokolü

Hastaların ilk muayenesinde, mevcut klinik bulgular (eritem, skuam, maserasyon, sulantı, kaşıntı) kaydedilmiştir. Daha sonra %10 KOH ile hazırlanan nativ preparatın mikroskopik incelemesi ve Saburraud dekstroz agarda yapılan kültürle mantar enfeksiyonunun türü belirlenmiştir. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrılmış, 30'u (18 dermatofit enfeksiyonu, 2 kandida enfeksiyonu, 10 tinea versicolor) topikal %2 mikonazol nitrat, 30'u ise (15 dermatofit enfeksiyonu, 3 kandida enfeksiyonu, 12 tinea versicolor) topikal %2 mikonazol nitrat-%19 alüminyumhidroksiklorit (locron) kombinasyonu ile 4-6 hafta süreyle tedavi edilmiştir.

Hastaların ilk değerlendirmesi ve kontrolleri tek bir doktor tarafından yapılırken, hastalara ilaçlar başka bir doktor tarafından verilmiştir. Kullanılan ilaçlar özel tüplerde ve etiketsiz olarak hazırlanarak hastaların ve kontrolü yapan doktorun hangi ilacın kullanıldığını bilmeleri önlenmiştir.

### Takip Protokolü

Klinik iyileşme, tedaviye başladıktan 2 hafta sonra, tedavi bitiminde ve tedavi bittikten 6 hafta sonra olmak üzere toplam 3 kontrolde değerlendirilmiştir. Her kontrolde mevcut olan eritem, skuam, vezikülasyon, maserasyon, kaşıntı gibi klinik bulgular ve varsa yan etkiler kaydedilmiş ve klinik etkinlik skorlaması (tamamen iyileşme= 1 puan, belirgin iyileşme= 2 puan, hafif iyileşme= 3 puan, iyileşme yok= 4 puan, kötüleşme= 5 puan) yapılmıştır. Tedavi bitimi ve tedavi bitiminden 6 hafta sonra direkt mikroskopik inceleme ve kültür ile mikolojik değerlendirme yapılmıştır. Ayrıca tüm hastalar kontrollerde ilacın lokal veya sistemik yan etkileri ile ürünün uygulama kolaylığı açısından sorgulanmışlardır.

Kültür ve mikroskopik incelemede mantar saptanmaması ve klinik etkinlik skorlamasının 2 ve altında bulunması tedavide tam başarı olarak, diğer taraftan kültür ve mikroskopik incelemede mantar saptanmamasına rağmen klinik etkinlik skorlamasının 2'nin üzerinde olması veya klinik skorlamasının 2'nin altında olmasına rağmen kültür ve/veya mikroskopik incelemede mantar saptanması tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmiştir.

Kontrollerde elde edilen sonuçlar ki-kare ve Fischer's Exact test kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

### Bulgular

Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

### Klinik İyileşmenin Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi klinik olarak hastalarda en sık gözlenen bulgular eritem (38 olgu), skuamasyon (48 olgu) ve kaşıntı (40 olgu) olmuştur. Otuz bir olguda maserasyon tespit edilmiştir. Tedavinin 2. haftasında yapılan klinik değerlendirmede antimikotik-antihidrotik kombinasyonu kullanan

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri.

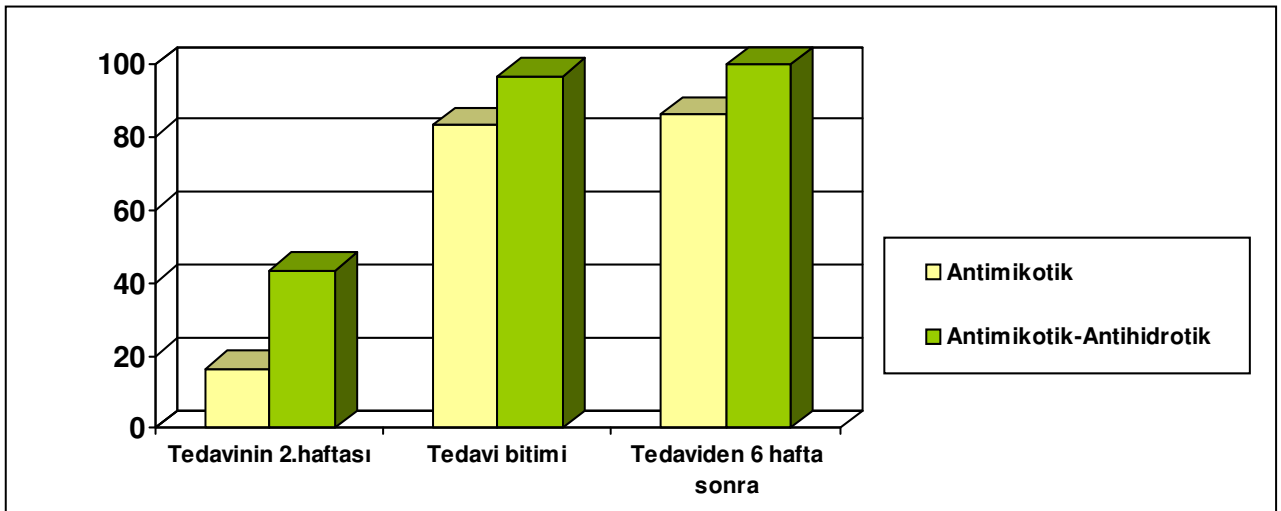
	Mikonazol	Mikonazol +Alüminyumhidroksit
Hasta Sayısı (n)	30	30
Kadın/Erkek (n/n)	15/15	12/18
Yaş ort. (yıl)	45 ± 16	43 ± 17
<b>Etken</b>		
Dermatofit	18	15
Kandida	2	3
Malassezia furfur	10	12

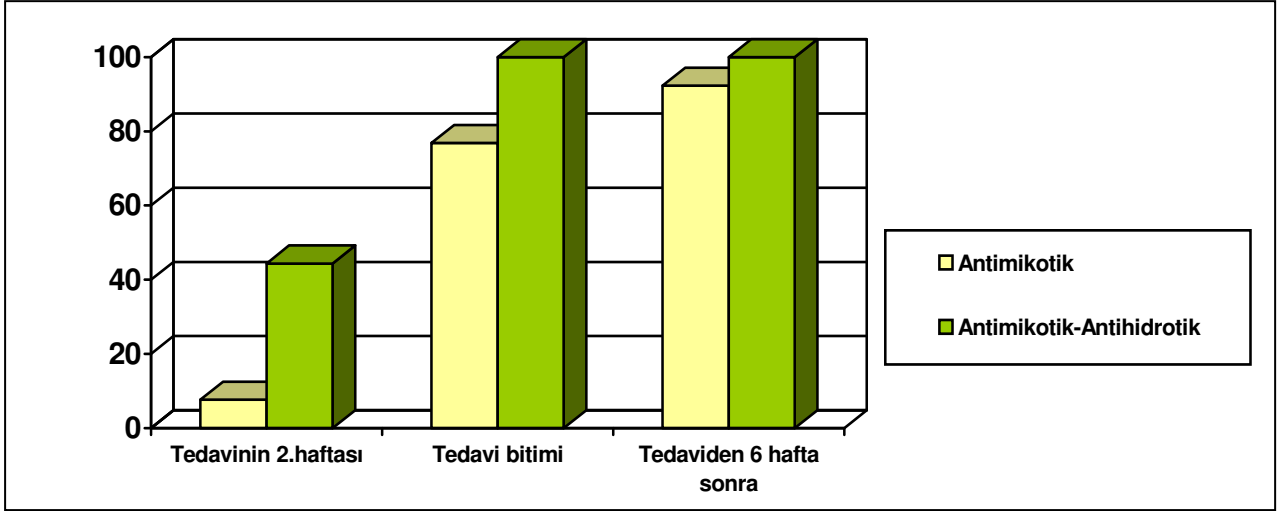
gruptaki olguların %43.3'ünde, sadece antimikotik kullanan grupta ise olguların %16.6'sında klinik olarak tam veya belirgin iyileşme olduğu gözlenmiştir. Tedavi bitiminde yapılan klinik değerlendirmede bu oranların antimikotik-antihidrotik kombinasyonu kullanan hastalarda %96.7, sadece antimikotik kullanan hastalarda ise %83.3 olduğu görülmüştür. Tedavinin uzun süreli etkinliğini belirlemek açısından tedaviden 6 hafta sonra yapılan kontrollerde ise bu oranlar sırasıyla %100 ve %86.2 olarak bulunmuştur. Tedavi süresince ve tedavi sonrasında yapılan kontrollerde tespit edilen klinik iyileşme oranları Şekil 1'de verilmiştir.

Klinik etkinlik düzeyini karşılaştırmak amacıyla yapılan istatistiksel değerlendirmede tedavi-

nin 2. haftasında, klinik iyileşme oranının antimikotik-antihidrotik kullanan grupta, tek başına antimikotik kullanan gruba oranla anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Tedavi bitimi ve tedavi sonrası yapılan tüm değerlendirmelerde klinik iyileşme oranı antimikotik-antihidrotik kullanan grupta daha yüksek seyretmekle birlikte, 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Tedavi öncesi klinik olarak maserasyon tespit edilen 31 olgudan antimikotik-antihidrotik kombinasyonu kullananların (18 olgu) %44.4'ünde, tedavinin 2. haftasından itibaren maserasyonda belirgin gerileme olurken sadece antimikotik kullananlarda (13 olgu) bu oran %7.7'de kalmıştır ( $p < 0.05$ ). Tedavi bitiminde yapılan kontrolde maserasyon antimikotik-antihidrotik kullanan gruptaki hastaların tamamında kaybolurken, sadece antimikotik kullananların %76.9'unda kaybolduğu, bu oranın tedavi sonrası yapılan kontrollerde %92.3'e ulaştığı görülmüştür. Her 2 grupta kontrollerde tespit edilen maserasyonda gerileme oranları Şekil 2'de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede maserasyonda gerilemenin antimikotik-antihidrotik kombinasyonu kullanan grupta sadece antimikotik kullanan gruba göre anlamlı düzeyde daha erken olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ).

**Şekil 1.** Kontrollerde tespit edilen klinik iyileşme oranları.



Şekil 2. Kontrollerde tespit edilen maserasyonda gerileme oranları.

### Mikolojik Değerlendirme

Tedavinin bitiminde direkt mikroskopik incelemeyle yapılan mikolojik değerlendirmede antimikotik-antihidrotik kombinasyonu ile tedavi edilen grupta %80, sadece antimikotik ile tedavi edilen grupta %66.7 oranında mikolojik iyileşme tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede bu dönemde iyileşme oranları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Tedavi bitiminden 6 hafta sonra yapılan kontrollerde ise antimikotik-antihidrotik kombinasyonu kullanan hastaların %100'ünde, sadece antimikotik kullananların ise %73.3'ünde mikolojik iyileşme tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak da antimikotik-antihidrotik kombinasyonu lehine anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Kontrollerde tespit edilen mikolojik iyileşme oranları Şekil 3'de verilmiştir.

### Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

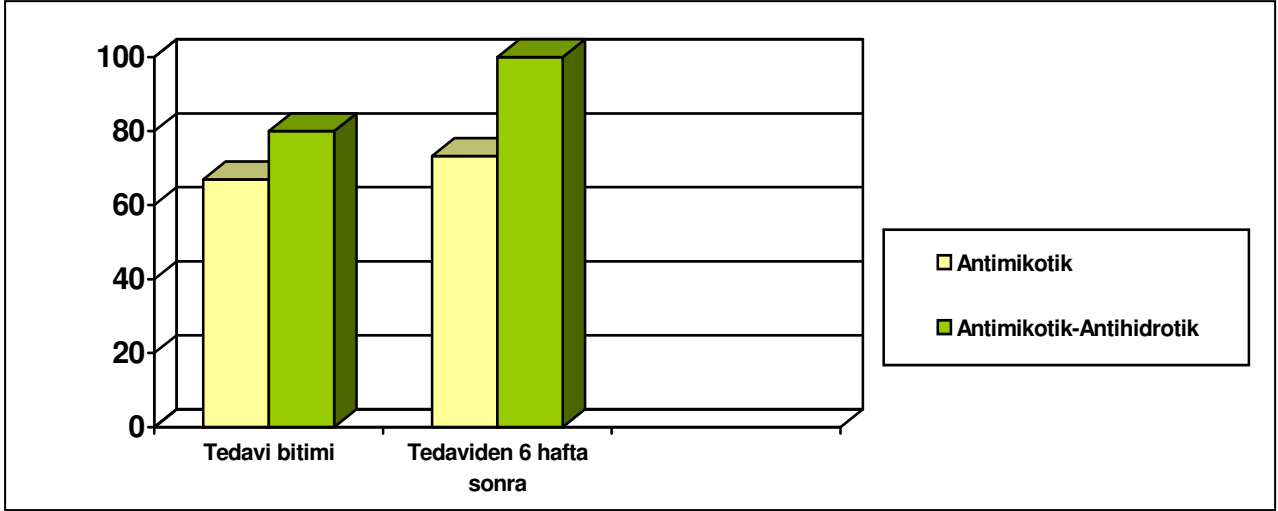
Her 2 grupta da kullanılan ilaçlar iyi tolere edilmiş olup, tedavi süresince veya sonrasında hastalar tarafından bildirilen veya doktor tarafından tespit edilen herhangi bir yan etki olmamıştır. Her 2 ilaç da hastalar tarafından kolay uygulanabilir olarak değerlendirilmiştir.

### Tartışma

Derinin yüzeysel mantar enfeksiyonları oldukça sık görülmekte olup çoğunluğu intertriginöz

bölgeler gibi nemliliğin yoğun olduğu alanlarda yerleşmektedir.<sup>2-4</sup> Oklüzif ortam, aşırı terleme ve artan deri nemliliği mantar elemanlarının stratum korneuma penetrasyonunu artıran en önemli risk faktörleridir.<sup>5-8</sup> Derinin daha sıcak ve nemli olduğu intertriginöz alanlar mantar enfeksiyonu gelişimine en uygun alanlar olmakla birlikte, primer veya sekonder hiperhidroz durumları veya çevresel faktörlerin etkisiyle tüm deri veya lokal deri bölgeleri mantar enfeksiyonu gelişimine yatkın hale gelebilmektedir.<sup>3,4,9,10</sup> Bu bölgelerde stafilokok, pseudomonas, proteus, brevibakterium gibi etkenlerin oluşturduğu bakteriyel enfeksiyonlar da tabloya eklenebilir. Bu tür ikincil bakteriyel enfeksiyonlar tedavinin zorlaşmasına, tedavi süresinin uzamasına ve sık nükslerin gelişmesine neden olmaktadır.<sup>3,11</sup>

Derideki nemliliğin giderilmesi, hem mantar enfeksiyonunun daha hızlı gerilemesini sağlar hem de nükslerin önlenmesine önemli ölçüde katkıda bulunur. Bu nedenle tedavide klasik antifungal ajanların yanı sıra deri nemliliğini azaltacak tedavilerin de mutlaka kullanılması önerilmektedir.<sup>1,4</sup> Bazı intertriginöz tip tinea pedisli olgularda herhangi bir antimikotik tedavi verilmeden, sadece yeterli havalandırma sağlanarak, nemliliğin azaltulmasının bile belirgin klinik iyileşme sağladığı tespit edilmiştir.<sup>12</sup>



Şekil 3. Kontrollerde tespit edilen mikolojik iyileşme oranları.

Mikonazol, imidazol türevi bir antifungal ajan olup hücre membran permeabilitesini değiştirerek ve intrasellüler enzimlerle etkileşerek geniş spektrumlu antifungal etkinlik göstermektedir. Ayrıca streptokok ve stafilokokları içeren antibakteriyel etkinliği de mevcuttur.<sup>13,14</sup>

Alüminyum tuzlarının özellikle polimerik formları ter bezi kanallarında fiziksel blokaj yaparak antiperspiran etki gösterirler. Deride protein ve keratine bağlandıkları için penetrasyonları oldukça azdır.<sup>15,16</sup> Özellikle maserasyonla seyreden durumlarda güçlü kimyasal kurutucu etkileri sayesinde kısa sürede semptomatik iyileşme sağlarlar.

Alüminyum hidroksikloridin antihidrotik etkisi dışında gram pozitif ve gram negatif bakteriler, kandida albicans, pityrosporum ovale, trikofiton mentagrofites gibi etkenleri içeren antibakteriyel ve antifungal etkinliği de mevcuttur. Bu sayede kombine kullanımında mikonazolün antifungal ve antibakteriyel etkinliğini potansiyalize eder.<sup>11,17</sup>

Bugüne kadar özellikle hiperhidrozisin eşlik ettiği intertriginöz tip, tinea pedis olgularında antimikotik tedavinin yanı sıra alüminyum hidroksiklorit ile antiperspiran tedaviye de yer verilmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır.<sup>18</sup>

Antimikotik-antihidrotik kombinasyonunun etkinliğini sadece antimikotik kullanımıyla karşılaştırdığımız çalışmamızda, intertriginöz tip tinea pedisli olguların yanı sıra patogenezi deri nemliliğinin önemli ölçüde yer aldığı bilinen tinea versicolor ve kandidal intertriginöz olgular da tedavi edilmiş olup, antimikotik-antihidrotik kullanılan olgularda gerek klinik gerekse mikolojik iyileşmenin anlamlı düzeyde daha hızlı ve yüksek oranda olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın bulguları, deri nemliliğinde artışın eşlik ettiği ve özellikle de maserasyonla seyreden yüzeysel mantar enfeksiyonlarında antimikotik-antihidrotik kombinasyonu ile yapılan tedavinin, sadece antimikotik tedaviye oranla çok daha çabuk ve daha yüksek oranda klinik ve mikolojik iyileşme sağladığını göstermiştir.

### Teşekkür

Çalışmanın istatistik değerlendirmelerinin yapılmasında yardımcı olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan, biyoistatistik uzmanı Nazmiye Kurşun'a teşekkür ederiz.

Çalışmada kullanılan %2 mikonazol nitrat ve %2 mikonazol nitrat + %19 locron (alüminyum hidroksiklorit) topikal preparatları ORVA İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş. tarafından hazırlanmıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Weinstein A, Berman B. Topical treatment of common superficial tinea infections. *Am Fam Physician* 2002;65:2095-102.
2. Bergus GR, Johnson JS. Superficial tinea infections. *Am Fam Physician* 1993;48:259-68.
3. Leyden JJ. Tinea pedis pathophysiology and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:31-3.
4. Borelli D, Jacobs PH, Nall L. Tinea versicolor: epidemiologic, clinical and therapeutic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:300-5.
5. Emyanitoff RG, Hashimoto T. The effects of temperature, incubation atmosphere, and medium composition on arthrospore formation in the fungus trichophyton mentagrophytes. *Can J Microbiol* 1979;25:362-6.
6. Knight AG. The effect of temperature and humidity on the growth of Trichophyton mentagrophytes spores on human stratum corneum in vitro. *Clin Exp Dermatol* 1976;1:159-62.
7. Ninomiya J, Ide M, Ito Y, Takiuchi I. Experimental penetration of Trichophyton mentagrophytes into human stratum corneum. *Mycopathologia* 1998;141:153-7.
8. Morishita N, Ninomiya J, Sei Y, Takiuchi I. Effects of temperature, humidity, minor injury and washing on penetration of dermatophytes into human stratum corneum. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2003;44:269-71.
9. Masri Fridling GD. Dermatophytosis of the feet. *Dermatol Clin* 1996;14:33-40.
10. Savin R. Diagnosis and treatment of tinea versicolor. *J Am Pract* 1996;43:127-32.
11. Talwar P, Kumar B, Ayyagiri A, Kaur S. Prevalence of bacteria and fungi in athlete's foot of varying severity and response to topical antibacterial and antifungal therapies. *Sabouraudia* 1985;23:303-12.
12. Leyden JJ, Kligman AM. Aluminum chloride in the treatment of symptomatic athlete's foot. *Arch Dermatol* 1975;111:1004-10.
13. Terrell CL. Antifungal agents. Part II. The azoles. *Mayo Clin Proc* 1999;74:78-100.
14. Bodey GP. Azole antifungal agents. *Clin Infect Dis* 1992;14:161-9.
15. Holzle E, Braun- Falco O. Structural changes in axillary eccrine glands following long term treatment with aluminum chloride hexahydrate solution. *Br J Dermatol* 1984;110:399-403.
16. Togel B, Greve B, Raulin C. Current therapeutic strategies for hyperhidrosis: a review. *Eur J Dermatol* 2002;12:219-23.
17. Holzle E, Neubert U. Antimicrobial effects of an antiperspirant formulation containing aqueous aluminum chloride hexahydrate. *Arch Dermatol Res* 1982;272:321-9.
18. Leyden JJ, Kligman AM. Interdigital athlete's foot: new concept in pathogenesis. *Postgraduate Med* 1977;61:113-6.