

Terbinafin ve Terbinafin İle Kombine Bifonazol/Üre Pomadın Onikomikoz Tedavisindeki Etkinliklerinin Karşılaştırılması

A COMPARISON STUDY OF EFFICACY WITH TERBINAFFINE ALONE AND IN COMBINATION WITH BIFONAZOLE/UREA OINTMENT IN TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS

Tamer İrfan KAYA*, Yavuz PEKSARI**, Ümit TÜRSEN**

* Yrd.Doç.Dr.,Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, MERSİN

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

***Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Onikomikoz tedavisinde son yıllarda yeni tedavi ajanları sayesinde büyük bir aşama kaydedilmiştir. Bu ilaçlar ile yeni tedavi rejimleri oluşturmaya yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Çalışmamızda ayak tırnaklarında onikomikozu olan hastalarda 3 ay 250mg/gün terbinafin tedavisi ile yeni bir tedavi rejimi olan 1 ay 250mg/gün terbinafin ile kombine 15 gün bifonazol/üre pomad tedavisi etkinlik açısından karşılaştırıldı. Bu tedavilerin uygulandığı hastalardan 20'şer tanesi tedaviden 1 yıl sonra klinik ve mikolojik olarak değerlendirildi. İlk bahsedilen tedavi rejiminde klinik kür %80, mikolojik kür %90, ikincisinde ise her iki kür oranı da %80 olarak tespit edildi, iki tedavi rejiminin etkinlikleri Fisher'in exact testi ile karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Ayak tırnağı onikomikozunda 1 ay terbinafin ile kombine 15 gün bifonazol/üre tedavisi, klasik olarak kullanılan 3 aylık terbinafin tedavisi rejimine alternatif olarak seviyede etkin ve güvenilir bir tedavi rejimidir.

Anahtar Kelimeler: Onikomikoz, Tedavi, Terbinafin, Bifonazol/üre pomadı

T Klin Dermatoloji 1999, 9:149-154

Summary

In recent years several new drugs dramatically improved the ability to treat onychomycosis patients. Studies are still continuing to develop better treatment regimens with these drugs. This study was carried out to compare the efficacy of 3 months of treatment with terbinafine (250mg/d) alone with a new treatment regimen which consists of 1 month treatment of terbinafine (250mg/d) combined with 15 days bifonazole/urea ointment in patients with toenail onychomycosis. 20 patients were included in each group. Clinical and mycological evaluation were carried out at 1 year after the onset of treatment. Clinical cure was achieved in 80% of patients in both groups. Mycological cure rates were 90% and 80%, respectively. There was no statistically significant difference ($p>0.05$, Fisher's Exact Test). The new treatment regimen was as effective as 3 months treatment with terbinafine alone at toenail onychomycosis and could be an alternative for it.

Key Words: Onychomycosis, Treatment, Terbinafine, Bifonazole/urea ointment

T Klin J Dermatol 1999,9:149-154

Mantarların tırnakta yaptıkları enfeksiyonlara onikomikoz ismi verilir. Enfeksiyona tırnak yatağı, plağı ve matiksi tek tek veya birlikte katılmış ola-

Geliş Tarihi: 09.03.1999

Yazışma Adresi: Dr.Tamer İrfan KAYA
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, MERSİN

^ Bu çalışma 17. Ulusal Dermatoloji Kongresinde (19-24 Ekim 1998; Kuşadası) sözel olarak tebliğ edilmiştir.

T Klin J Dermatol 1999, 9

bilirler (1). 30 yıl önce griseofulvinin tedavide kullanılmaya başlanılmasına kadar tedavi edilemeyen bir hastalık olan onikomikozun tedavisinde günümüzde özellikle son 5 yılda büyük aşamalar kaydedilmiş ve daha etkin yeni tedavi ajanları kullanılmaya başlanılmıştır. Bu yeni ajanlarla en iyi tedavi rejimlerini geliştirmeye yönelik çalışmalar ise hala devam etmektedir (2,3). Çalışmamızda onikomikoz tedavisinde terbinafin 250mg/gün, 3 aylık tedavi rejimi ve bifonazol/üre pomadın 15 günlük kullanımı ile kombine terbinafin

250mg/gün, 1 aylık tedavi rejiminin onikomikoz tedavisindeki etkinliklerinin karşılaştırılması planlandı. Buradaki amacımız onikomikoz tedavisindeki en etkin tedavi rejimi olan klasik terbinafin tedavisinin 3 aylık süresini kısaltmak, bunun yanında kısa süreli kullanılan fakat etkinliği düşük olan bifonazol/üre pomad tedavisinin etkinliğini artırmak ve böylece kısa süreli ve etkin bir tedavi rejimi geliştirmekti.

Materyel ve Metod

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran 74 onikomikozlu hasta ile başlandı. Bunların 35'ine terbinafin 250mg/gün, 3 aylık tedavi; 39'una ise %1 bifonazol / %40 üre pomadın 15 günlük kullanımı ile kombine terbinafin 250mg/gün, 1 aylık tedavi verildi. Bu tedaviye ek olarak başka bir topikal ilaç verilmedi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Klinik olarak ayak tırnaklarında onikomikoz belirtileri olanlardan nativ preparatı müspet olanlar çalışmaya kabul edildi. Bu hastaların tırnaklarından materyel alınarak kloramfenikollü Sabouraud besiyerine ekim yapıldı. Bilinen immun yetmezlik durumu olanlar, son üç ayda antifungal ve immunosupresif ilaç kullanma hikayesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Olguların yaşları, cinsiyetleri, hastalığın klinik tipi ve kaç tırnakta onikomikoz olduğu sorgulandı ve klinik olarak değerlendirildi. Hastalar kronisiteyi değerlendirmek için hastalık süresi açısından da sorgulandılar ama bir kısmının hatırlamaması, bir kısmının da emin olmadığını belirtmesi üzerine hastalık süreleri değerlendirmeye alınmadı. Hastalar tedavinin başlangıcından itibaren 1 yıl geçtikten sonra kontrole çağrıldılar. Tedaviyi uygun şekilde tamamlayanlardan, her iki tedavi rejiminden kontrole gelen ilk 20'şer kişi; grup A (Terbinafin kullanan grup) ve grup B (Bifonazol/üre ile kombine terbinafin kullanan grup) olarak istatistiksel olarak değerlendirilmeye alındılar. Distal ve proksimal onikomikozlu olgularda subungual hiperkeratozun gerilemesi, yüzeysel beyaz onikomikozlu olgularda tırnak renk değişikliklerinin gerilemesi klinik kür olarak kabul edildi, tırnak kalınlaşmaları ve deformasyonları iyileşmeme olarak değerlendirilmedi. Klinik kür gelişmeyen hastalar, yeniden nativ preparat ve kültür ile değerlendirildiler ve nativ preparatında ve kültüründe dermatofit varlığı tespit edilemeyen-

lerde mikolojik kür geliştiği kabul edildi. Hastaların klinik ve mikolojik kür oranları hesaplanıp iki tedavi rejiminin etkinlikleri Fisher'in Exact testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İki gruptaki olguların diğer özellikleri de istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular

A ve B grubu için hastaların yaş ortalamaları 53.5 ve 49.8 idi. A grubunda 13 erkek, 7 bayan ve B grubunda ise 9 erkek, 11 bayan olgu mevcuttu. Onikomikozun klinik tipi dikkate alındığında A grubundaki hastaların 16'sında distal subungual onikomikoz, 4'ünde ise yüzeysel beyaz onikomikoz, B grubunda ise 16 hastada distal subungual onikomikoz, 3 hastada yüzeysel beyaz onikomikoz, 1 hastada ise prosimal subungual onikomikoz tespit edildi. Nativ preparatları pozitif olan hastaların kültürlerinde, A grubunda 7 olguda Trikofiton rubrum, 1 olguda Trikofiton mentagrophytes ve B grubunda ise 6 olguda Trikofiton rubrum ve 2 olguda Trikofiton mentagrophytes üremesi oldu. İki grup arasında sayılan özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). A ve B grubundaki hastaların enfekte tırnak sayılarının ortalamaları 6.55 ve 4.65 olarak hesaplandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 1). 1 yıl sonraki kontrollerde klinik kür her iki grupta 16'şar hastada tespit edildi. Klinik kür gelişmeyen 4'er hastadan yapılan nativ preparatlar A grubunda 2 hastada, B grubunda 4 hastada müspet bulundu, bu hastaların 1'er tanesinin kültürlerinde Trikofiton rubrum üremesi diğerlerinde üreme olmadı. Klinik kür oranı her iki grupta %80 olarak hesaplanırken, mikolojik kür oranı A grubu için %90, B grubu için %80 olarak hesaplandı (Tablo 2). 2 tedavi rejiminin etkinlikleri Fisher'in Exact testi ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tartışma

Onikomikoz dermatofit enfeksiyonları arasında yaygınlığı, kronisitesi ve tedavisinin güçlüğü açısından özel bir yere sahiptir. Tüm tırnak hastalıklarının %50'sini kapsar. Hastalık tüm dünyada sabit olarak görülmekte ve insidansı da giderek artmaktadır. 40-60 yaş arasındaki insanlar % 15-20 oranında bu hastalığa yakalanırlar (4-7).

Tablo 1. A ve B grubundaki hastaların genel özellikleri

Grup	Yaş Ortalaması	Erkek/Kadın Oranı	Onikomikoz Klinik Tipi	Kültür Sonuçları	Ortalama Enfekte Tırnak Sayısı
	53.5	13/7	16DSO,4YBO	7 Trubrum 1 T.mentagrophytes	6.55
	49.8	9/11	16DSOJPSO, 3 YBO	6 Trubrum 2T.mentagrophytes	4.65

(DSO:Distal subungual onikomikoz, PSO.Proksimal subungual onikomikoz, YBO: Yüzeysel beyaz onikomikoz)

Hastalığın etkeni %90'm üzerindeki oranlarda dermatofitlerdir (8). Sıklık sırasına göre en sık olarak Trikofiton rubrum.Trikofiton mentagrophytes ve Epidermophyton floccosum etken patojendir (5,6). Hastalık klinik olarak distal subungual onikomikoz, yüzeysel beyaz onikomikoz, proksimal subungual onikomikoz ve kandida onikomikozu olarak 4'e ayrılır. Sıklık olarak en sık distal subungual onikomikoz, ikinci sıklıkta yüzeysel beyaz onikomikoz, en az olarak da proksimal subungual onikomikoz görülür (4,9). Hastalarımızın tespit edilen genel özellikleri burada bahsedilen literatür bilgileri ile uyum göstermektedir.

Onikomikoz tedavisinde çeşitli sistemik ve topikal ajanlar kullanılmaktadır, bunlara destekleyici olarak da cerrahi tırnak çekimi veya keratolitik ajanlar yardımıyla tırnak çekimi yapılmaktadır. Onikomikoz tedavisinde klasik tedavi yöntemleri olarak kabul edilen griseofulvin ve ketokonazol tedavileri kür oranlarının düşük, rekürrenslerin sık, tedavi sürelerinin uzun ve yan etkilerinin fazla olması sebepleri ile yerlerini artık terbinafin, itraspor ve flukonazolden oluşan yeni tedavi ajanlarına bırakmışlardır. Yeni tedavi ajanları içinde kür oranları en yüksek olan ise terbinafindir (3,10-12). Onikomikozda kullanılan tiokonazol tırnak solüsyonu, ciclopirox olamine ve amorolfme tırnak cilalan ve bifonazol/üre pomad gibi topik ilaçların tek başlarına kullanıldıklarından etkinlikleri oldukça düşüktür. Genel olarak bunlar tırnağın %60'ndan azının enfekte olduğu vakalarda tercih edilirler (3,13).

Bir tırnağın matriksten parmak ucuna kadar büyümesi 6-8 ayda olur. Büyüme ayak tırnaklarında el tırnaklarına nazaran daha yavaş gerçekleşir ve yaş ilerledikçe daha da yavaşlar (14).

Tablo 2. Tedavi rejimlerinin 1 yıl sonraki etkinlikleri

Grup	Klinik Kür	Mikolojik Kür
A (Terbinafine, 250mg/gün, 3 ay)	16 Hasta (%80)	18 Hasta (%90)
B (Bifonazol/üre pomad, 15gün Terbinafine, 250mg/gün, 1 ay)	16 Hasta (%80)	16 Hasta (%80)

Terbinafinin dermatofitlere karşı minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri 0.001-0.01mM'dür (15). Yapılan bir çalışmada 6 ve 12 hafta 250mg/gün terbinafin kullanan hastalarda tedaviden 30 ve 36 hafta sonra tırnaklar incelenmiş ve tırnakta dermatofitlere ait MIC değerlerinden çok yüksek seviyelerde 0.19 ve 0.28 mg/gm değerlerinde terbinafin tespit edilmiştir (16). Faergemann ve ark. ise yaptıkları çalışmada sadece 1 hafta 250 mg/gün terbinafin alan gönüllülerin tırnaklarında tedaviden 3 ay sonra 0.21 mg/gm konsantrasyonunda çoğu dermatofitin MIC değerlerinin 5 ile 50 katı fazla miktarda terbinafin saptamışlardır (17). Bu sonuçlar bize terbinafinin onikomikozlu hasta popülasyonunu oluşturan yaşlı insanların yavaş uzayan ayak tırnaklarında, eski tırnak atılıncaya kadar, 1 yıla yakın kaldığını düşündürmektedir. Bu yüzden tedaviden kısa süre sonra yapılan ilaç etkinlik değerlendirmeleri ancak kültürlerde canlı dermatofit varlığının gösterilmesi ile mümkün olabilir,ama tırnakta hala etki gösterebilecek konsantrasyonda terbinafin mevcuttur. Henüz atılmamış ölü dermatofitler gözleneceği için bu dönemde nativ preparatlar değerlendirmede kul-

lanılmazlar. Buna karşın onikomikozlu tırnaklarda hiperkeratozik materyalin dış kısımlarındaki etken patojen zamanla canlılığını yitirebildiği için kültürlerdeki üreme %40 oranlarına kadar düşmektedir, bu yalnız-negatif kültürler sebebi ile tek başına kültür yöntemi ile elde edilen kür oranlarının normalden yüksek olabileceği ve güvenilirliklerinin tartışmalı olduğu düşünülmektedir (18,19). Bu sebeplerden dolayı biz klinik ve mikolojik kürü tedaviden 1 yıl sonra, yani terbinafinli ve ölü dermatofitli eski tırnaklar atıldıktan sonra nativ preparatla değerlendirdik, buna ek olarak hastalardan kültür de yaptık. 1 yıl sonunda klinik kür oranları A ve B gruplarında %80 olarak tespit edildi. Mikolojik kür oranları ise A grubunda %90, B grubunda ise %80 olarak tespit edildi. Sonuçlar Fisher'in Exact testi ile karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. İki grubun genel özellikleri enfekte tırnak sayıları hariç benzer bulundu. A grubundaki hastaların enfekte tırnak sayıları (ortalama 6.55), B grubundaki hastaların enfekte tırnak sayılarından (ortalama 4.65) istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu. Bunun sebebi A ve B gruplarına hasta alınımının rastgele yapılmaması, hastaların tedaviye uyumlarını kolaylaştırmak amacı ile genellikle az sayıda tırnakta onikomikozu olan hastalara bifonazol/üre tedavisinin verilmesi oldu. Bu hususun çalışma sonuçlarına etkisi olup olmadığını bilmemekteyiz. Eğer az sayıda tırnak tutulumu olan hastalar, tırnak plağının da az tutulduğu erken vakalar olarak kabul edilirlerse, bu durum sonuçları B grubunda tedavi etkinliğinin artışı şeklinde etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları direk olarak karşılaştırabileceğimiz benzer bir çalışmaya literatürde rastlamadık.

Tek başına terbinafinle yapılan çok sayıdaki çalışmalarda ayak tırnaklardaki onikomikozun ideal tedavi şeması 250mg/gün, 3 ay olarak tespit edilmiştir (11,20). Bu şema ile yapılan tedavilerde cevap oranları %82-92 arasındadır(20). Şemanın uzun süre sonundaki etkinlikleri yapılan 2 çalışmada değerlendirilmiş, tedavi uygulandıktan 48 hafta sonra yapılan değerlendirmelerde klinik ve mikolojik kür oranını Van Der Schroeff ve ark. %71 ve Drake ve ark. %62 olarak tespit etmişlerdir (21,22). Torok ve ark. ise bu şema ile yaptıkları çalış-

malarında, 2 yıl sonunda yapılan değerlendirmelerde mikolojik kürü %90, klinik kürü %95 olarak tespit etmişlerdir (23). Biz çalışmamızda yukarıda belirtilen terbinafin tedavisi sonrası 1. yılın sonunda hastalarımızda %80 klinik, %90 mikolojik kür tespit ettik. Çalışmalardaki sonuç farkları genellikle kür kriterlerinin farklılıklarından kaynaklanmaktadır.

Bifonazol/üre ile yapılan bir çalışmada %76'lık bir başarı oranı tespit edilmiştir(24). Tsubai ve ark. 40 hastalık bir çalışmada 3. ayın sonunda mikolojik kürü %50, klinik kürü %62 olarak bulmuşlardır (25). Rodriges ve ark. ise 42 tırnakta (28 hastada) yaptıkları çalışmada tedavi sonrası 6 aydan 1 yıla kadar olan takiplerde el tırnaklarında %93.8 ayak tırnaklarında %88.5 başarı oranı tespit etmişlerdir (26). Bir başka çalışmada Friedman ve ark. bifonazol/üre ve bununla kombine 2 aylık griseofulvin tedavisinin etkinliklerini karşılaştırmışlar ve başarısızlık oranını ilk grupta %30, ikinci grupta %10 olarak saptamışlardır (27). Shemer ve ark. ise bifonazol/üre tedavisi ile bununla kombine 6 ay griseofulvin tedavisinin etkinliklerini karşılaştırmışlar ve tam kür oranlarını %22 ve %45, parsiyel kür oranlarını %33.3 ve %27.3 ve başarısızlık oranlarını %44.5 ve %27.3 olarak tespit etmişlerdir (28). Bu çalışmalarda bifonazol/üre pomad uygulaması sonrası, tedaviye çeşitli sürelerde bifonazol pomad ile devam edilmiştir. Bizim çalışmamızda uyguladığımız bifonazol/üre ile terbinafin kombinasyonundan oluşan tedavi rejimimiz ile elde ettiğimiz %80'lik klinik ve mikolojik kür oranları, tedaviden 1 yıl sonra değerlendirilmesine rağmen yukarıda belirtilen çalışmalarda elde edilen kür oranlarından daha yüksektir. Terbinafin ve bifonazol/üre pomadın kombine edildiği bir başka çalışmada Öztürkcan ve ark. bifonazol/üre pomad tedavisi ile 3 aylık terbinafin 250mg/gün tedavisini kombine etmişler ve 6 hastada %100 kür sağlamışlardır buna karşın tek başına 3 aylık terbinafin 250mg/gün kullanan 25 kişilik hasta grubunda %60 oranında tam iyileşme tespit etmişlerdir (29).

Terbinafine tolerans genellikle çok iyidir, yan etkileri ilacı kullanan 25884 hastada değerlendirilmiş ve yan etki insidansı %10,5 olarak bulunmuştur, bunlar hafif şiddette, geçici ve geridönüşlü yan etkilerdir. En sık olarak gastroin-

testinal sisteme ait yan etkiler (%4.9) ve deri döküntüleri (%2.3) ortaya çıkar, bunlara ek olarak santral sinir sistemine ait yan etkiler (%1.2), tat kaybı (%0.7), karaciğer enzimlerinde asemptomatik yükselme (%0.2) ve nadiren hepatit de oluşabilir (20,30,31). Bizim çalışmamızda terbinafin kullanan 1 hasta başağrısı gelişmesi sebebi ile tedaviyi bıraktı ve çalışmadan çıkarıldı, 1 hastada ise tedaviyi kesmesine sebep olmayacak seviyede diyarc gelişti bunun dışında diğer hastalarda herhangi bir yan etki ortaya çıkmadı. Bifonazol/üre pomada tolerans oldukça iyidir ve en sık karşılaşılan yan etkisi tedavi sırasında meydana gelen erozyonlardır (25). Çalışmamızda hastalarımızda herhangi bir yan etki ile karşılaşmamıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında ayak tırnağı onikomikozunda 1 ay terbinafin ile kombine 15 gün bifonazol/üre pomad tedavisi, klasik olarak kullanılan ve en etkin onikomikoz tedavi yöntemi olan 3 aylık terbinafin tedavi rejimine alternatif olabilecek seviyede etkin ve güvenilir bir tedavi rejimidir. Ayrıca bu tedavinin etkinliği bifonazol/üre pomad ve bunu takiben kullanılan bifonazol krem tedavisinden daha fazladır. Kombine tedavi kullanan hastaların enfekte tırnak sayıları diğer gruptan anlamlı derecede az olması sebebi ile, bu tedavi rejiminin özellikle az sayıda tırnağın enfekte olduğu onikomikoz olgularında tercih edilmesi gereken bir tedavi rejimi olduğunu düşünmekteyiz. Bu kombinasyonun oldukça etkin ve güvenilir olmasının yanındaki diğer avantajları onikomikoz tedavileri içinde en kısa sürede tamamlanan olması, tek başına bifonazol/üre pomad sonrası uzun süre kullanılan bifonazol krem tedavisini gerektirmemesi ve oldukça ekonomik olmasıdır. Tek başına sistemik tedavilere göre dezavantajları ise bifonazol/üreği çok sayıda tırnağa uygulamanın zahmetli olması ve daha fazla hasta kooperasyonu gerektirmesidir.

KAYNAKLAR

- Grigoriu D, Delacretaz J, Borelli D eds. Medical Mycology. Lewiston NY, Hans Huber Publishers, 1987: 127-34.
- Seher RK. New treatment options for onychomycosis. Skin and aging Feb 1998; 28-33.
- Erdi H, Kaya Tİ. Yüzeysel mantar enfeksiyonlarının tedavisi. Aktüel Tıp Dergisi 1998; 3:610-7.
- Peksarı Y, Kaya Tİ. Saçlı deri dışı dermatofit enfeksiyonlarının klinik özellikleri. Aktüel Tıp Dergisi 1998; 3:575-80.
- Achten G, Wanet-Rouard J. Onychomycosis in the laboratory. Mykosen 1978; 23:125-7.
- Andre J, Achten G. Onychomycosis. Int J Dermatol 1987; 26:481-90.
- Daniel CR. The diagnosis of nail fungal infection. Arch Dermatol 1991; 127:1566-67.
- Clayton YM, Hay RJ. Epidemiology of fungal nail and skin disease: roundtable discussion held at dermatology 2000, Vienna, 17 May 1993. Br J Dermatol 1994; 130:9-11.
- Zaias N. Onychomycosis. Arch Dermatol 1972; 105:263-4.
- O. Daniel RC. Traditional management of onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1996; 35:21-5.
- Odom RB. New therapies for onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1996; 35:26-30.
- De Backer M, De Keyser P, De Vroey C, Lesaffre E. A 12-week treatment for dermatophyte toe onychomycosis: terbinafine 250 mg/day vs. itraconazole 200 mg/day—a double-blind comparative trial. Br J Dermatol 1996; 134 Suppl 46: 16-7: discussion 38.
- Haneke E. Treatment of onychomycosis. Hautarzt 1993; 44: 1-14.
- Tüzün Y, Serdaroğlu S, Kotoğyan A. Tırnağın yapısı. In: Tımak Hastalıkları, Tüzün Y ed. Teknografik matbaacılık, İstanbul 1993: 9-23.
- Balfour JA, Faulds D. Terbinafine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial mycoses. Drugs 1992; 43:259-84.
- Schatz F, Brautigam M, Dobrowolski E, Effendly I, Haberi H, Mensing H et al. Nail incorporation kinetics of terbinafine in onychomycosis patients. Clin Exp Dermatol 1995; 20:377-83.
- Facrgemann J, Zehender H, Millerioux L. Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), sebum, hair and nails during and after 250 mg terbinafine orally once daily for 7 and 14 days. Clin Exp Dermatol 1994; 19:121-6.
- DeGreef H. Onychomycosis. Br J Clin Pract 1990; 44(suppl 71):91-7.
- Smith EB. Topical antifungal drugs in the treatment of tinea pedis, tinea cruris, and tinea corporis. J Am Acad Dermatol 1993; 28:24-8.
- Abdel-Rahman SM, Nahata MC. Oral Terbinafine: A new antifungal agent. Ann Pharmacother 1997; 31:445-56.
- Van Der Schroeff JG, Cirkel PKSCrijns MB. A randomized treatment duration finding study of terbinafine in onychomycosis. Br J Dermatol 1992; 126:36-9.
- Drake LA, Shear NH, Arlette JP. Oral terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis, a North American multicenter study. Presented as a poster at the American Academy of Dermatology meeting: February 4-9, 1995; New Orleans, LA.

23. Torok I, Simon G, Dobozy A, Farkas B, Meszaros C, Nebenfuhrer L et al. Long-term post-treatment follow-up of onychomycosis treated with terbinafine: a multicentre trial. *Mycoses* 1998; 41:63-5.
24. Stettendorf S. Topical treatment of onychomycosis with bifonazole-urea ointment. In: Nolting S, Korting HC eds. *Onychomycoses*. Berlin. Springer 1990: 102-7.
25. Tsuboi R, Unno K, Komatsuzaki H, Ogawa H, Kasai T, Oka K et al. Topical treatment of onychomycosis by occlusive dressing using bifonazole cream containing 40% urea. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 1998; 39:11-6.
26. Torres-Rodriguez JM, Madrenys N, Nicolas MC. Non-traumatic topical treatment of onychomycosis with urea associated with bifonazole. *Mycoses* 1991; 34:499-504.
27. Friedman-Birnbaum R, Cohen A, Shemer A, Bitterman O, Bergman R, Stettendorf S. Treatment of onychomycosis: a randomized, double-blind comparison study with topical bifonazole-urea ointment alone and in combination with short-duration oral griseofulvin. *Int J Dermatol* 1997; 36:67-9.
28. Shemer A, Bergman R, Cohen A, Friedman-Birnbaum R. Treatment of onychomycosis using 40% urea with 1% bifonazole. *Harefuah* 1992; 122:159-60.
29. Öztürkcan S, Akyol M, Yıldırım V, Altınmor S. Onikomikoz tedavisinde %1 bifonazol-%40 üre ve %1 bifonazol-%40 üre ile kombine terbinafinin etkinliklerinin karşılaştırılması. In: Erbak Gürgey ed. O. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu Posterler kitabı. Nuruol Matbaacılık, Ankara, 1997: 178-81.
30. Hall M, Monka C, Krupp P, O'Sullivan D. Safety of oral terbinafine: results of a postmarketing surveillance study in 25,884 patients. *Arch Dermatol* 1997; 133:1213-19.
31. Gupta AK, Shear NH. Terbinafine: An update. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:979-88.