

Kandidiyazis ve Pitrosporom Enfeksiyonlarının Tedavisi

MANAGEMENT OF CANDIDIASIS AND PITYROSPORUM OVALE INFECTIONS

Muammer EŞREFOĞLU*

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

Özet

Kandidiyazis maya benzeri bir fungus tarafından oluşturulan bir enfeksiyondur. Bütün dünyada görülme prevalansı artmaktadır. Candida türleri hayatı tehdit etmeyen mukokutanöz tutulumdan herhangi bir organı etkileyebilecek invaziv hastalığa kadar değişen geniş yelpazede enfeksiyonlara yol açar. Bu enfeksiyonlar orofaringeal ve özofagal gibi mukozal tutulumdan, sıklıkla immünsüpresif hastalarda gözlenen daha yaygın ve derin yerleşimli internal organ tutulumlarına kadar değişkenlik gösterebilir.

Pitrosporom ovale yetişkinlerde normal deri florasının bir üyesidir fakat pitriyazis versikolor, pitrosporium folikülit ve seboreik dermatiti gibi bazı hastalıklara da yol açabilir.

Bu kadar geniş spektrumdaki hastalıklarda geniş tedavi yöntemleri gereklidir. Bu enfeksiyonlar için topikal ve sistemik tedavi yöntemleri ve profilaktik tedavi rejimleri vardır.

Bu makalede kandidiyazis ve pitrosporom enfeksiyonlarının çeşitli formları için mevcut tedavi yöntemleri sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kandidiyazis, Pitrosporom enfeksiyonları, Tedavi

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:342-352

Summary

Candidiasis is an infection caused by yeast-like fungi. Infections caused by Candida species have increased in prevalence worldwide. Candida species produce a broad range of infections, ranging from non-life-threatening mucocutaneous illness to invasive processes that may involve virtually any organ. These infections range from mucosal candidiasis, including oropharyngeal and eosophageal candidiasis to more widespread and deep-seated infection involving internal organs, which is frequently observed in immunocompromised patients.

Pityrosporom ovale is a member of the normal human cutaneous flora in adults but also associated with several skin diseases such as pityriasis versicolor, pityrosporom folliculitis, and seborrheic dermatitis.

The effect of antifungal treatment is often dramatic. Such a broad range of infections requires an equally broad range of therapeutic strategies. There are many ways of both treating these infections, topically and systematically, and prevention.

This document summarizes current knowledge about treatment of multiple forms of candidiasis and pityrosporom infections.

Key Words: Candidiasis, Pityrosporom infections, Treatment

T Klin J Med Sci 2003, 23:342-352

Kandidiyazis Enfeksiyonlarının Tedavisi

Kandidiyazis deri ve mukozaların fırsatçı enfeksiyonudur (1-5). Popülasyonda %30-50 oranında rastlanır. Normal florada bulunan ve hastalık yapmadan yaşayan Candida suşları ile oluşturulur. Bu mikroorganizma bazı predispoze faktörler sonucu hayatı tehdit etmeyen mukokutanöz tutulumdan, herhangi bir organa yayılıp ölümle sonlanabilen invaziv hastalıklara kadar değişen çok geniş yelpazede fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilir (1-4). Mukokutanöz kandidiyazisin en sık görülen klinik tipleri;

orofaringeal, vulvovajinal, paronişiyal, interdigital ve intertriginöz kandidiyazistir. Ciddi immün süpresyon durumlarında sistemik yaygın enfeksiyonlar gelişebilir (2). Değişik klinik tablolara yol açabilen kandida enfeksiyonlarında tanı ve tedavi yaklaşımları da farklılık göstermektedir (1-4).

Kandidiyazis tedavisinde ilk basamak deride kandida kolonizasyonunu kolaylaştırıcı predispoze faktörlerin ortadan kaldırılması ve epitelyal bariyer fonksiyonunun düzeltilmesidir.

- Kandidiyazis için predispoze faktörler;
- Korneum tabakasının hasarı ve maserasyonu

- Kötü oral ve dental hijyen
- Asidik tükürük ve sigara içimi
- Sıkı giysiler ve oklüzyon
- Isı ve aşırı terleme
- HIV enfeksiyonu ve diğer immün süpresyon durumları
- Nötropeni
- Endokrin anomaliler
- Diabetes mellitus
- Üremi
- Malign hastalıklar
- Menstruasyon ve menopoz dönemleri
- Gebelik
- İnfant ya da yaşlılık
- Antibiyotik, kortikosteroid, kemoterapi ve oral kontraseptif kullanımıdır(3,4,6).

Orofaringeal Kandidiyazis Tedavisi

Orofaringeal kandidiyazis HIV pozitif ve kanserli hastalarda en sık görülen fungal hastalıktır (1,7-9). CD4 hücre sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğunda nadir görülürken, $100/\text{mm}^3$ 'ün altına indiğinde sık tekrarlamalar gösterir ve $50/\text{mm}^3$ civarında olduğunda ise tedavisi çok zordur (1,8).

Hafif ve orta tutulumlu oral kandidiyazisde topikal tedaviler ilk seçenek olmalıdır (4,6,8). Başlangıçta hastaların çoğu topikal tedaviye iyi yanıt verir (1,9).

İnfantlarda görülen mukozal kandidiyazis tedavisinin ilk basamağında nistatin süspansiyon $100.000-400.000$ U, günde 4 kez bir çay kaşığı, 7-14 gün süreyle kullanılır (1-4,8,10). Yeni doğan ve küçük çocuklarda lezyon süspansiyon emdirilmiş pamuk uçlu bir aplikatör ile temizlenebilir (10). Daha büyük çocuklarda ve adultlarda amfoterisin B ve klotrimazol pastiller veya mikonazol oral gel 6 saat aralıklarla önerilir (4,6). Tedavide pastiler tercih edilmeli ve bunlar günde 3-5 kez yavaşça emilmelidir, bütünüyle çiğneme ya da yutma tavsiye edilmez. Ağız yıkama daha az tercih edilir (8). Çalkalamada, ilaç dozunun yarısı ağız boşluğunun bir yanına, yarısı ise diğer

yanına temas ettirilerek en az 2 dakika ağız içinde çalkalamak ve yutulmak suretiyle uygulanmalıdır (10). Nistatin oral süspansiyon emniyetlidir, uzun süre kullanılabilir, ancak oral mukozaya kısa süreli temasından dolayı klotrimazol pastil kadar etkili değildir (4). Uzun ve kalıcı etki için yemek aralarında uygulanmalıdırlar (8). Erişkinlerde gece hijyeni çok önemlidir (3).

AIDS'de gözlenen oral kandidiyazis tedavisinde nistatin oral pastiller 200.000 U, günde 4-5 kez kullanılabilir. Ancak içerdikleri sukroz nedeniyle diş çürüklerine yol açabilirler(4).

Yeni bir tedavi alternatifini olarak; sentetik bir piridon derivesi olan Rilopiroks topikal uygulamada hidrofobik yapısı nedeni ile fungisidal olarak etkili bulunmuştur(11).

Topikal uygulanan bir imidazol türevi olan Eberkonazol ise triazole rezistan Candida kruzei ve Candida glabrata(C.torulopsis) gibi mayalara etkilidir (11).

Daha az etkili olmakla birlikte su bazı içinde %0.1-0.5 gibi düşük konsantrasyonlarda gentian violet gibi bazı boyalar ve klorheksidin gargara uygulanabilir, bu ajanlar yutulmamalıdır(4,12).

Tedavi klinik bulguların kaybolmasının ardından en az 48 saat daha sürdürülmelidir(2,10). Bazı kaynaklar klinik bulguların kaybolması göz önünde bulundurulmadan tedavinin 10-14 gün uygulanması gerektiğini bildirmektedir(2).

Topikal tedaviye yanıt alınamazsa, reenfeksiyon gelişirse veya özofageal tutulum varsa sistemik antifungal tedavi endikedir (1,4,8). Sistemik tedavide oral azoller veya iv amfoterisin B uygulanabilir(1).

Flukonazol mukozal kandidiyaziste uzun süredir standart ilk basamak tedavisi olarak kullanılmaktadır, ketokonazolden daha etkilidir ve yan etkileri daha azdır(1,4,7,12,13). Flukonazol dozu oral kandidiyazisde $100-200$ mg/gün 2 hafta, AIDS ve özofageal kandidiyaziste aynı doz 3 haftadır (1,3,8). Çocuklarda doz 6 mg/kg gün olmalıdır (10).

Ketokonazol 200 mg/gün 1-2 hafta süreyle oldukça etkilidir. AIDS ve özofageal

kandidiyaziste doz 400 mg/gün olmalı 2-3 hafta kullanılmalıdır (3,4,8). İki yaşından küçük çocuklarda 3-6 mg/kg gün 2-6 hafta kullanılabilir (10). Ayrıca kilosu 20 kg'dan düşük olan çocuklarda 50 mg/gün, 20-40 kg arasında 100 mg/gün olarak da verilebilir (14).

Itrakonazol; ketokonazol ve flukonazol kadar etkilidir, tedaviye daha hızlı cevap alınır ve relaps süresi uzundur. Solüsyon formu daha iyi absorbe olmaktadır(1,3,4). Erişkinlerde 100 mg/gün 1-2 hafta, AIDS ve özofageal tutulumda 200 mg/gün 2-3 hafta süreyle kullanılır. İdame tedavisi haftada 3 gün, günde iki kez 100 mg olarak 6 ay sürdürülür. Reenfeksiyon gözlenirse günlük iki kez 100 mg tedavisine geri dönülür(7,13). Çocuklarda doz 5 mg/kg gün ve total süre 2-3 haftadır (10). Günlük maksimum doz 200 mg/gün olmalıdır (14).

Vorikonazol, bir flukonazol derivativesidir, oral ve parenteral olarak uygulanabilir. Oral vorikonazol 200 mg günde 2 kez orofaringeal kandidiyazis tedavisinde etkili bulunmuştur(11).

Amfoterisin B oral solusyon 100 mg/günde 4 kez kullanılabilir (8). Ancak oral olarak alındığında iyi emilmez ve enfeksiyonu önlemede lokal etkisinden yararlanır(1,15). Azol tedavisine yanıt vermeyen ciddi oral kandidiyazisli hastalarda özellikle özofajit durumlarında iv amfoterisin B kullanılabilir (1,4,7,9). Genellikle 0.3 mg/kg dozunda 7-14 gün tedavi yeterlidir. Nadiren 5 mg/kg gün gibi yüksek doz ve 2-3 hafta kullanım gerekebilir (4,7,8). Kısa sürede oldukça etkili olmakla birlikte relapslar görülebilir(9). Relapslar görülürse idame tedavisine geçilir (4,7,8).

HIV pozitif hastalarda relapslar siktir ve hastanın ömrü boyunca devam eden, tedaviye dirençli oral kandidiyazis görülebilmektedir (1,7,8). Bu hastaların profilaksisinde flukonazol ve itrakonazol haftada iki kez kullanılmaktadır (1,3,4,6,7-9,12,13,15,16). Ancak orofaringeal kandidiyaziste mortalite ve invaziv hastalıkların insidansının düşük oluşu ve rezistan organizmaların gelişim potansiyeli nedeniyle profilaksi önerilmemektedir (4). Ancak bazı otörler özofageal kandidiyaziste profilaksi gerektiğini savunmaktadırlar (9).

Yapılan bir çalışmada HIV pozitif hastalarda profilaktik itrakonazol kullanımının rekürren ve dirençli mukozal kandidiyazis insidansını belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte itrakonazol ile profilaksinin yaşam süresi yönünden bir avantaj sağlamadığı bildirilmiştir (15).

Kasopfungin geniş spektrumlu, kandida suşlarına etkili yeni semisentetik lipopeptid antifungal bir ilaçtır. Etkisini fungal hücre duvarında gluklan sentezini inhibe ederek gösterir. HIV'li hastada gözlenen kandidiyal özofajit tedavisinde 50-70 mg/gün iv infüzyon tedavisi etkili, emniyetli ve iyi tolere edilir bulunmuştur (17).

HIV pozitif hastalarda flukonazol kullanımının artması azol resistansının da artmasına yol açmaktadır (1,7,9,12). Son yıllarda AIDS'li hastalarda standart doz flukonazol tedavisine karşı dirençli olgular bildirilmeye başlanmıştır (4,9). Bu oran standart flukonazol tedavisi alan hastalarda yaklaşık olarak %5-7'dir. CD4 hücre sayısı 50/mm³ altında olan hastaların yaklaşık %4'ü azol-resistan bulunmuştur (7,12). Bu hastalarda in vitro olarak azole-rezistan *C.glabrata* (*C.torulopsis*), *C.parapilosis* ve *C.kruzei* isolatlarının geliştiği gösterilmiştir (4,18). Azole rezistan *C.albicans* oldukça nadirdir (1). HIV pozitif hastalarda tedaviye dirençli kandidiyaziste flukonazol 800 mg/gün gibi yüksek dozlar denenebilir fakat gerçek azol rezistansı durumunda sonuç alınmaz. Bu durumda itrakonazol ve ketokonazol gibi diğer azoller etkili olabilir (4,7,9). Şüphelenildiğinde antimikotik duyarlılık testi yapılmalıdır (12).

*Candida albicans*a karşı alternatif bir ajan flusitozindir, diğer kandida türlerine karşı daha az etkilidir. Tekrarlayan ve flukonazole karşı rezistan enfeksiyonlarda flusitozin ile 25 mg/kg/ günde 4 kez idame tedavisi verilebilir (7,9).

Ravukonazol in vivo ve in vitro olarak geniş antifungal aktiviteye sahip uzun etkili bir triazolüdür. Yapılan çalışmalar ravukonazolun *C.albicans* tedavisinde de etkili olduğunu göstermiştir (19,20). In vitro olarak en iyi aktiviteyi flukonazol ve itrakonazola rezistant *C.albicans* ve *C.dubliniensis* isolatlarına göstermektedir. Bir

çalışmada 25 mg/kg ravuconazolun farelerde enfeksiyonu %50 oranında temizlediği ve aynı dozdaki flukonazolden daha etkili ve üstün olduğunu gösterilmiştir. Toksikite tanımlanmamıştır(19).

Sordarinler fungal protein sentezini selektif inhibisyon yoluyla etkileyen yeni antifungal ajanlardır. In vitro ve in vivo olarak potent ve geniş spektrumlu antifungal aktivite gösterirler. Bu sınıf antifungallerin yeni bileşenleri olan azasordarinler geliştirilmektedir. Bu ajanlar C.albicans ve non-candida türleri ile gelişen mukozal enfeksiyonlarda çok etkili bulunmuşlardır. Düşük toksisiteye sahiptirler (21).

Yeni azasordarinlerden olan GW471552 ve GW471558'in etkinlikleri eksperimental olarak immünsüprese sıçanlardaki oral ve vulvovajinal kandidiyaziste incelenmiştir. Oral kandidiyazis tedavisinde 10 mg ile %100 oranında başarı sağlanmıştır(21).

Alınan gıdalar ile immün sistem arasında bir ilişki vardır. Her ne kadar beslenmenin kandida enfeksiyonlarının gelişimini önlemede ve tedavi etmedeki rolü tartışmalı ise de bu konuda bazı öneriler bulunmaktadır (8). Şeker, süt ürünleri, buğday, kafein, nikotin, alkol gibi bazı yiyecekler maya ve mantarların üremesini kolaylaştırır. İmmün sistemi sağlıklı kişilerde bu gıdaların alınması sorun oluşturmaz ancak immün sistemin zayıf olduğu durumlarda alınmaları sınırlandırılmalıdır. Sarmısak ise antifungal özelliklere sahiptir. Yoğurt ve süt lactobacilli acidophilus içerir ve bu bakteri kontrolsüz maya üremesini kontrol eder. Bazı antibiyotikler bu bakteriyi azaltarak maya ve mantar üremesine yol açarlar. Suda dilüe edilmiş çay ağacı yağı(tea tree oil) ile gargaraların oral kandidiyazis tedavisinde yardımcı olduğuna dair bildirimler mevcuttur. Bir yemek kaşığı suya 2 damla yağ şeklinde hazırlanır, sabah, gece ve yemeklerden sonra gargara yapılır. Aynı şekilde greyfurt tohumu ekstraktı ve %1 hidrojen peroksit de koruyucu ve tedaviye yardımcı olarak uygulanabilir (8,22).

Genital Kandidiyazis Tedavisi

Kandidal vulvovajinitte değişik tedavi yöntemleri vardır (4,6,12). Oral ve intravajinal yolla

uygulanan antifungal ajanların etkinlikleri arasında fark bulunmamıştır. Oral yol tercih edilen bir tedavi şeklidir, ancak lokal kaşıntı ve yanma hissinin ortadan kaldırılmasında lokal tedavi daha etkili olabilir (6,12,23).

Akut vulvovajinitin topikal tedavisinde butikonazol, terkonazol, tiokanazol, mikonazol, klotrikanazol, klotrimazol, ekonazol veya izokonazol krem, ovul ve süpozituarlar kullanılabilir (3,4,12). Komplike olmayan vaginitte bu bileşiklerle 7-14 gün tedavi önerilir (1,3). Deri tutulumu da varsa birlikte krem formu da kullanılmalıdır (3).

Nistatin 7-14 gün süreyle akşamları 1-2 vaginal tablet, klotrimazol 6 gece süreyle bir vaginal tablet, tiakonazol 3 gece süreyle 1 vaginal tablet şeklinde uygulanabilir (1,3,5). Günde bir kez 500 mg klotrimazol süpozituar veya tek doz 2 vaginal tablet izokonazol etkili olmaktadır (3,5).

Bazı kadınlarda topikal azollerin kullanımının ardından semptomlar artabilir, bu allerjik kontakt dermatite bağlı olabilir. Topikal azoller gebelikte güvenlidir (4). Gebelerde görülen semptomatik vaginal kandidiyazis tedavisinde nistatinden daha etkili bulunmuşlardır. Ancak bazı kaynaklar gebelerde topikal nistatin tercih edilmesini önermektedir (7,24). Tedavi süresi en az 7 gün olmalıdır (25). Gebelerde oral azol grubu kullanılmamalıdır (7,24).

Vulvovajinal kandidiyazisin oral tedavisinde flukonazol, ketokonazol ve itrakonazol benzer etkilere sahiptirler (4,5). Ketokonazol 400 mg günde 2 kez 5 gün, itrakonazol 200 mg günde 2 kez 1 gün veya 200 mg/gün 3 gün süreyle etkilidir. Semptomlar 48-72 saatte geriler, mikolojik kür 4-7 gün gerektirir (1,5).

Son zamanlarda tek doz tedavileri gündemdedir. Tek doz oral flukonazol 150 mg veya itrakonazol 600 mg tedavileri tanımlanmıştır. Her iki tedavi yöntemi de topikal tedaviler kadar etkili fakat pahalıdır (3,12). Bu tedavileri takip eden 5 gün süreyle vaginal terapotik konsantrasyonların devam ettiği gösterilmiştir (4). Tek doz flukonazol tedavisi %95 oranında etkili bulunmuştur (6). An-

çak şiddetli ve rekürren vaginitlerde tek doz tedavileri önerilmez ve rekürrenlerde profilaktik tedaviler uygulanmalıdır (4,6). Profilaksizde her ay bir gün 150 mg flukonazol etkili bulunmuştur. AIDS'li hastalarda haftalık 200 mg flukonazol relapsları önleyebilmektedir (1,5). Haftalık intravaginal terkonazol veya klotrimazol krem uygulanmasının nüksleri önlediği gösterilmiştir (4).

Ancak *C.glabrata* ve diğer non-candida albicans vaginitlerinde azol tedavisi uygun değildir. 14 gün süreyle topikal borik asit yada topikal flusitosin kullanılabilir (1).

Balanitis günde birkaç kez uygulanan klotrimazol krem gibi topikal antifungallerle veya tek doz 150 mg flukonazol ile tedavi edilebilir (3,4). Seksüel partnerin de tedavi edilmesi gerekir (3).

Tekrarlayan vulvovaginal kandidiyazisi olan bir hastada premenstruel sendrom nedeniyle kullanılan selektif serotonin reuptake inhibitörü (SSRIs) olan sertralinin rekürrenleri önlediği ve klinik bulguların kaybolduğu görülmüştür. Bu nedenle sertralinin kandidanın çeşitli türlerinin çoğalması üzerine etkileri zamana ve doza bağımlı olarak incelenmiştir. Kandida suşlarına karşı hızlı fungisidal etkili olduğu gösterilmiştir (26).

Paronişiyal Kandidiyazis

Kandidiyal paronişi tedaviye dirençlidir. Proksimal tırnak kıvrımının drenajının ardından topikal polienler veya azol uygulaması yapılır. Solüsyon şeklinde preparatlar daha uygundur, penetrasyonu ve etkiyi arttırmak için oklüzyon tedavisi yapılabilir. Kloroform veya alkol içinde % 4'lük timol nonspesifik antikandidiyal etkilidir ve kurumayı sağlar, ancak uzun süreli ve sık uygulamalar gerektirir (1,3,4). Tedaviye dirençli durumlarda oral ketokonazol ve cerrahi yaklaşım gerekebilir (4).

Kandidiyal Onikomikoz Tedavisi

Topikal tedavi etkisizdir. Eskiden kullanılan oral griseofulvin tedavisinin yerini günümüzde büyük oranda daha etkili ajanlar olan terbinafin ve

itrakonazol almıştır. Ancak in vitro olarak terbinafinin etkisinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Itrakonazol tedavisi 200 mg günde 2 kez, ayda bir hafta ve 3-4 ay süreyle uygulanır(1,3,12).

Fleksural Kandidiyazis Tedavisi

Kandidiyal intertrigo 2 hafta süreyle uygulanan topikal nistatin veya mikonazol tedavisine iyi yanıt verir (4). Ayrıca potasium permanganat pansuman tedavisi de başarılıdır (1,3). Gentian violet %1-2'lik, günde iki kere, 3 gün süreyle kullanılabilir, intertriginöz bölgelerde kutanöz nekroz riski unutulmamalıdır (4,8,12). Her ay 7 gün kullanımı rekürrenleri önleyebilir (8).

Polien bir antimikotik olan Hamisin %1 krem ve %1 solüsyonun kandidiyazis tedavisinde mikonazol kadar yüksek etkili olduğu ekperimental olarak gösterilmiştir (27).

Lanokonazol bir imidazol türevidir, kutanöz kandidiyaziste %0.5-%1 krem formunda kullanılır, yara iyileşmesini de hızlandırdığı gösterilmiştir (11).

Mupirosin (pseudomonic acid A) antibakteriyel etki gösteren bir ajandır. Yapılan bir çalışmada in vitro olarak *P.canis* ve *C.albicansa* karşı az oranda etkili bulunmuştur. Fungal çoğalma inhibisyonu için in vitro olarak yüksek konsantrasyon gerekmesine rağmen topikal uygulamada daha yüksek konsantrasyon elde edilebilir (28). Rode ve arkadaşları (28) kandida ile enfekte süperfisiyel yaraların tedavisinde topikal %2'lik mupirosin ile başarı sağlamışlardır (28).

Napkin Kandidiyazis Tedavisi

Diaper dermatitte topikal tedavi başarılıdır(1). Nistatin, %1'lik hidrokortizonla birlikte kullanılabilir (12).

Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis Tedavisi

Sistemik flukonazol, ketokonazol veya itrakonazol ile uzun ve tekrarlayan tedavilere ihtiyaç vardır. Remisyon sağlandığında antifungal ilaçlara karşı resistans gelişebileceğinden idame tedavisi kullanılmamalıdır (1).

Kongenital Kandidiyazis Tedavisi

Sağlıklı ve normal doğum ağırlıklı yenidoğanda primer kutanöz kandidiyazis spontan olarak geriler veya tedavisinde topikal ajanların kullanılması yeterli olur. Topikal nistatin ilk seçilecek olmalıdır, krem, merhem ve pudra olarak kullanılabilir (4,12). Ancak prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda, uzamış membran rüptürü durumlarında dissemine kandidiyazis oluşabilir. Bu durumda sistemik tedavi gerekir. Neonatal dönemdeki dissemine kandidiyazis bu yaş grubunda diğer ajanların güvenilirliği henüz bilinmediğinden amfoterisin B ile tedavi edilmelidir (1,4). Amfoterisin B genellikle 0.5 mg/kg gün, total 10-25 mg/kg dozunda yeterlidir. İkinci seçilecek atıfungül ajan flukonazoldür (1). Flusitosin diğer bir alternatiftir (4).

Kandidemi ve akut hematojen yayımlı kandidiyazis tedavisi

Kandida septisemisine bağlı enfeksiyonlarda en az bir ya da daha fazla organ tutulur ve mortalite oranı yüksektir (1). Nötropenili hastalarda en şiddetli komplikasyon kronik dissemine kandidiyazistir (29). Febril nötropenik hastalarda 4-6 gün süreyle uygun antibiyotik tedavisine rağmen düşmeyen ve açıklanamayan ateş varsa şüpheli dissemine kandidiyazis için ampirik tedavi uygundur. Tedaviye başlandığında ise nötropeni düzelinceye kadar devam edilmelidir (1). Kandidemi durumlarında ilk seçilecek ajan iv amfoterisin B olmalıdır. Daha sınırlı spektruma sahip olan flukonazol ikinci alternatif olarak iv veya oral kullanılabilir. Şiddetli olmayan veya kataterle ilgili kandidemi olgularında imidazoller etkilidir ve tercih edilebilir (1,12,30). *C.albicans*, *C.tropikalis*, *C.parapsilosis* tedavisinde önerilen dozlar amfoterisin B için 0.6 mg/kg gün, flukonazol için 6 mg/kg gündür. Bazı otörler amfoterisin B dozunun başlangıçta 7 mg/kg günden daha yüksek ve flukonazol dozunun ise kötü prognozlu hastalarda 12 mg/kg gün olması gerektiğini bildirmektedirler (1). Son yıllarda yapılan randomize çalışmalarda flukonazol 400 mg/gün ve amfoterisin B 0.5-0.6 mg/kg/gün benzer etkili

tedaviler olarak bildirilmiştir. Tedaviye amfoterisin B ile başlanıp, sonrasında flukonazole geçilebilir (1).

Itrakonazolun iv formülasyonunun 12 saat arayla 200 mg 4 dozda ve ardından 200 mg/gün olarak uygulanması önerilmektedir, bu doz yeterli kan seviyesini daha hızlı oluşturur, oral preparatlarda gözlenen kişisel yararlım farklılığını azaltır. Daha şiddetli durumlarda flusitosin ile kombine edilebilir. Kandidiyal septisemide tedavi süresi klinik semptom ve bulguların kaybolması ve en son negatif kan kültürü alınmasından sonra 2 hafta daha sürdürülmelidir(1).

Nötropenik hastalardaki fungal hastalıkların tedavisinde flukonazol ve Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating factor (GM-CSF) kombinasyonu etkilidir. GM-CSF; nötrofil ve monositlerin farklılaşması, nötrofil ve monositlerin adhesive molekül ekspresyonu, monosit ve makrofajların direkt antifungal etkisi gibi çeşitli mekanizmalarla antimikotik aktiviteyi stimüle eder (29).

İmmün yetmezlikli hastalarda %40-50 gibi yüksek oranda mortalite ile seyreden sistemik kandidiyazis durumlarında antikandidiyal ilaçlara kombine olarak uygulanacak olan antifungal anti-kor tedavisi ümit vaatmektedir (31).

Killer anti-idiotypes (KTantild) eksperimental sistemik ve vaginal kandidiyazis modellerinde etkili bulunmuştur (32).

Yeni triazol antifungal ajanlardan 2-3-1 butanol serisinden syn2836, syn2869, syn2903 ve syn2921'in in vitro ve in vivo olarak kandida suşlarına etkili olduğu gösterilmiştir (33).

Pityrosporum Enfeksiyonlarının Tedavisi

Pityrosporum ovale(Malassezia furfur) normal deri florasında bulunan lipofilik bir fungustur. Predispoze faktörlerin etkisiyle blastospor formunun miçelyal forma dönüşmesi sonucu pitriyazis versikolor, seboreik dermatit, folikülit, atopik dermatitin bazı formları, psoriasis, steroid akne ve akneniform diğer erüpsiyonlar gibi bazı süperfisiyel deri hastalıklarına yol açar(34,35) .

Pitriyasis Versikolor Tedavisi

Pitriyasis versikolor P.ovale tarafından oluşturulan, sık görülen yüzeysel bir mantar enfeksiyonudur (31). Farklı tedavi metodları vardır.

Topikal Tedavi

Topikal azol deriveleri ketokonazol, ekonazol ve mikonazol in vitro olarak P. ovaleye karşı etkilidir (3,34,35). Pitrosporom türlerinde M. furfur, M. sympodialis, M. slooffiae, M. pachydermatis, M. globosa, M. obtusa, M. restricta ile yapılan in vitro çalışmalarda düşük konsantrasyonlarda ketokonazol, vorikonazol ve itrakonazolün etkili olduğu gösterilmiştir. M. furfur, M. globosa ve M. obtusa terbinafine karşı dirençli M. sympodialis ise oldukça sensitif bulunmuştur (36). Yapılan çalışmalarda ketokonazolün in vitro ve in vivo olarak Malassezia türleri üzerinde diğer azol türlerinden çok daha güçlü inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (6,34,37,38). Ketokonazol aynı zamanda antienflamatuar etkilidir, makrofajlar tarafından oluşturulan reaktif radikal nitrik oksid inhibisyonu yolu ile bu etkiyi gösterdiği düşünülmektedir. Flukonazol ise P. ovalenin filamentöz formuna karşı etkilidir (34).

Pitriyasis versikolor tedavisinde en doğru tedavi yaklaşımı topikal imidazolün veya terbinafinin solüsyon, gel yada köpük preparatlarının kullanılmasıdır (6). Topikal uygulamalarda en büyük sorun geniş vücut yüzeylerine uygulanamamasıdır (3). Şampuan formlarının etkilenen bütün vücut yüzeylerine uygulanmasının geniş yüzeylerde P. ovale çoğalmasını inhibe etmesi nedeniyle oral tedaviye alternatif etkili bir tedavi şekli olduğu düşünülmüştür (37). Bu nedenle şampuan formundaki azoller geliştirilmiştir (3). Topikal imidazol içeren şampuanların vücutta köpürtülüp birkaç dakika beklendikten sonra durulanması ile etkili tedavi yapılabilir. Başlangıçta bir hafta her gece, sonra birkaç hafta süreyle haftada bir kez uygulanmalıdır (12). Yapılan bir çalışmada 322 hastada %2 ketokonazol şampuan günde bir kez etkilenen bölgeler ve çevresine sürülüp 5 dk beklendikten sonra durulanmıştır. Bir günlük teda-

vi alanlarda %78, üç günlük tedavi alanlarda %84 oranında iyileşme saptanmıştır (37).

Sınırlı lezyonlarda topikal imidazol kremle tedavi başarılıdır (12). Terbinafinin %1 solüsyon ve %1 krem ile bir haftalık tedavi etkili, güvenli ve kolay uygulanan bir topikal tedavidir (3,34,39).

Tedavi süresi ortalama 2-3 haftadır, losyon formülasyonları ile kısa süreli uygulamaların etkili olabileceği gösterilmektedir (3).

Azollerle organizmalar hızla ölür ancak kalınlaşmış Malessezia hücre duvarı epidermisten hızla temizlenemez ve yanlış pozitif sonuç yada dirençli enfeksiyon gibi yorumlanabilir (6).

Lokal tedavide diğer bir yaklaşım deterjan bazında %2-2.5 selenyum sulfid veya çinko piriton losyonlardır (6,12,33). Selenyum sulfid şampuan etkilenen vücut bölgelerine sürülür, 10 dk kurumaya bırakılır ve durulanır (4,12). Yada gece bütün vücuda uygulanır, ertesi sabah durulanır (3,4,6,12). İki hafta süreyle hergün yada gün aşırı uygulanır (3,4,6). Bazı hastalarda 1-2 uygulama yeterli olabilir (3). Rekürrensi önlemek için tedaviyi izleyen aylarda her ay bir veya iki gün şampuan uygulanmaya devam edilir (4). En önemli avantajları düşük maliyet ve uygulama kolaylığıdır. Diğer yandan iritan özellikleri vardır, yüze ve genital bölgeye uygulanmamalıdır. Elbise ve yatağı boyarlar (3).

Alternatif olarak %20 sodyum hiposulfit solüsyon ve su içinde %50 propilen glikol 14 gün süreyle kullanılabilir (3,6,40). Propilen glikolün uzun süre aralıklı uygulanması relapsları önler (3).

Siklopiroks olamin, P.ovaleye karşı etkili, hidrokspiridon derivesi olan bir antifungal bir ajandır (41). İn vitro doza bağımlı olarak araşidonik asitin lipooksijenaz yolunu inhibe eder. Böylece antienflamatuar etki gösterir (42).

Hamisin P. ovaleye karşı etkili bulunan polien bir antifungal ajandır(43).

Riloproks P. ovale enfeksiyonlarının topikal tedavisinde etkisi gösterilmiş yeni sentetik piridon derivesidir (11,34).

Mupirosin ile yapılan çalışmalarda topikal uygulama ile Pitrosporum suşları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (28,34).

Sertakonazol P.ovaleye karşı etkili bulunan diğer bir ajandır (34).

Sistemik Tedavi

Topikal tedaviye yanıtız, sık tekrarlayan, yaygın tutulumlu olgularda sistemik tedavi seçilmelidir (6,12). Bütün imidazoller çok etkilidir (3,12,30,35).

400 mg tek doz ketokonazole cevap veren olgular vardır, ama genellikle 200 mg/gün 5-10 gün gibi uzun tedavi periyodu gerekir (3,6,44).

Itrakonazol 200 mg/gün 5-7 gün veya 400 mg/gün 2-3 gün verilebilir (6,12,45,46,47,48). Flukonazol 400 mg tek doz ile bir yıl süreyle takip edilen hastalarda %80 oranında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (49). Kür oranı ketokonazol ve itrakonazol ile %100, flukonazole ile %75 olarak bildirilmiştir (4).

Tedavi sonrası 30 gün süresince deri kazıntılarında mikolojik olarak maya hücreleri görülmeye devam edebilir. Tedavi başarılı olsa da deri pigmentasyonunun normale dönüşü birkaç ay alabilir ve bu konuda hastalar uyarılmalıdır (6,47).

P. ovale topikal terbinafine karşı duyarlı, oral kullanıma karşı duyarlı değildir. Oral terbinafin pilosebase foliküllerde ve deri yüzeyindeki lipidlerde çok daha fazla dağılması nedeniyle çok daha etkili olacağı beklenirken, muhtemelen lipofilik yapısından dolayı lipid damlaları içinde parçalanması sonucu P ovale suşlarını inhibe edecek konsantrasyona ulaşmamaktadır (50).

Relapslar kural gibidir (12). Tedaviden sonraki ilk yılda %60, 2. yılda %80 oranında rekürrens görülür (39,49). Her epizod yeniden tedavi edilebileceği gibi profilaktik olarak itrakonazol iki haftada bir 200 mg kullanılabilir. Bu düşük doz yan etki açısından emniyetlidir ve nöksleri önlemede başarılıdır (12). Profilaktik tedavide ketokonazol her ay 3 gün üst üste 200 mg yada her ayın bir günü tek doz 400 mg kullanımı tanımlanmıştır (40,47).

Faergemann ve arkadaşlarının (47) yaptıkları bir çalışmada bir grup günde 200 mg 7 gün süreyle itrakonazol tedavisi almış ve profilaksi almamış, bir grup ise aynı tedaviden 6 ay süreyle her ayın bir günü 12 saat arayla iki kez 200 mg profilaktik tedavi ile devam etmiştir. Profilaktik tedavi alan grupta kür oranı %88 iken plasebo tedavisi uygulanan grupta bu oran %57 bulunmuştur. Herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır (47).

Pitrosporum Folikülit Tedavisi

Pitrosporum folikülit P.ovalenin kıl folikülleri içine yayılarak çoğalmasıyla oluşan kaşıntılı akne benzeri erüpsiyondur. Tedavisi mayanın çoğalmasının baskılanması ve predispoze faktörlerin ortadan kaldırılması esasına dayanır. Genellikle topikal imidazol ve selenyum sülfid şampuanlar ile lokal tedaviye hızlı cevap alınır. Selenyum sülfid şampuan, başlangıçta 3 gün üst üste duş sonrası 30 dk uygulanır, sonra haftada bir idame tedavi önerilir. Su içinde %50 oranında propilen glikol 3 hafta süreyle haftada iki kez uygulanabilir (6,12,41,51). Hemen hemen kural olarak relaps geliştiğinden tedavi sonrası profilaktik olarak haftada bir yada iki uygulama önerilebilir (6,9,41).

Yaygın lezyonlarda ve çok kaşıntılı durumlarda ketokonazol veya itrakonazol ile birkaç gün sistemik azol tedavisi önerilebilir (6,12,51). Oral pulse itrakonazol ve haftalık flukonazol ile başarılı olarak tedavi mümkündür (34,47).

Seboreik Dermatit Tedavisi

Seboreik dermatit P.ovale'nin yüz ve saçlı deriye kolonizasyonu ve bu organizmaya karşı gelişen enflamatuvar reaksiyon sonucu oluştuğu düşünülen bir hastalıktır (6,42,52,53). Seboreik dermatit ve dandruff patogeneğinde P.ovalenin rolünün anlaşılmasından sonra tedavide antifungaller kullanılmaktadır (6,38,42).

Azol grubu antifungal preparatlar; selenyum sulfide, çinko piriton, sodium sulfasetamid ve topikal terbinafin bu mikroorganizmanın kolonizasyonunu azaltır (36). Özellikle %2 topikal

ketokonazol şampuan ve losyon gibi topikal imidazollerin en etkili ajanlar olduğu gösterilmiştir (6,38,42). Saçlı deriye % 1 terbinafin solüsyonunun 4 hafta süreyle günde bir kez uygulanmasını etkili olduğu bildirilmiştir (51). Hastalığın kontrolünde hijyen başlıca rolü oynar (52). Seboreik dermatit ve dandruffda rekürrens oranının yüksek oluşu alternatif tedaviler ve idame tedavisi gerektirmektedir (6,34).

Siklopiroks olamin 129 orta ve hafif şiddetli seboreik dermatitli hastada günde 2 kere 28 gün kullanılmış ve %63-90 oranında etkili bulunmuştur, hafif ve orta etkili seboreik dermatit tedavisinde etkili ve iyi tolere edilir bir ajan olarak değerlendirilmiştir (42).

Bazı çalışmalarda topikal ve sistemik terbinafinin etkili olduğu gösterilmiştir. Terbinafin fungisidal aktivitenin yanısıra antienflamatuvar etkiye de sahiptir, bu ek etki seboreik dermatit tedavisindeki başarıyı açıklamaktadır. Terbinafin aynı zamanda oldukça lipofiliktir ve kertaından zengin dokuya ve adipoz dokuya genişçe yayılır. Dört haftalık tedaviden sonra doku konsantrasyonu plazma seviyesinden birkaç kat daha yüksektir. Tedavi sonrasındaki 8. haftalık kontrollerde terbinafinin hala etkin olduğu gösterilmiştir (53).

P.ovalis mikroflorasını inhibe etmek için pH azaltılması ve iyonik güç artırılmasını sağlamak gerekir. Şampuan ve losyonların pH'ı 4.5 civarında olmalıdır. Kozmetik preparatların formülasyonuna ilave edilen 0.0005-0.5 g/dl gibi oldukça düşük konsantrasyonlarda sinamik asid saçlı deride *P.ovalis* çoğalmasını inhibe eder (34).

KAYNAKLAR

1. Rex JH, Walsh J, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dimukes WE, Edwards JE. Practise guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
2. Firriolo J. Oral candidiasis. University of Louisville. available at: www.dentalcare.com/soap/intermed/oralcan.htm
3. Hary RJ, Moore MM. Mycology. In (Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds.) *Textbook of Dermatology*. Sixth edition, United Kingdom, Blackwell Science 1999:1277-1376.
4. Martin AG, Kobayashi GS. Yeast Infections: Candidiasis, Pityriasis (Tinea) Versicolor. In (Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. eds) *Dermatology in General Medicine*. Fifth edition, New York, McGraw-Hill 1999: 2358-71.
5. Chan LY. Candidiasis. *Handbook of Dermatology & Venerology*. 2002; Chapter 34. available at: www.hkmj.org.hk/skin/skinfect.htm.
6. Ellis D. Management of cutaneous fungal infections. *Mycology online*. available at: www.mycology.adelaide.edu.au
7. Powderly WG. The problem of azole-resistant candidiasis. *HIV Newslines: Reporting recent advances in the diagnosis and treatment of patients with HIV infection*. 1997; 3,1. available at: www.thebody.com/hivnews/newsline/feb97/optimal.html
8. Oral Candidiasis (Trush). *National HIV/AIDS Treatment Hotline*. 2002 Project inform. available at: www.projectinform.org.
9. Powderly WG. Candidiasis. Second in a 6-part series on fungal infections. *JIAPAC* 2002. available at: www.iapac.org
10. Antifungals Oral. *Pocket Pediatrics* 1999. available at: <http://members.oal.com/pocketpeds>
11. Rubin AI, Bagheri B, Scher RK. Six novel antimycotics. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(2):71-81.
12. Braun-Falco O, Plewig G, Wolfe HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. Second edition, New York, Springer. 2000:313-358.
13. Fessel WJ, Merrill KW, Ward DJ, Moskovitz BL, et al. An open-label evaluation of itraconazole oral solutions in the treatment of HIV-positive or AIDS patients with fluconazole refractory oropharyngeal candidiasis. 4th conference on retroviruses and opportunistic infections. 1997:22-6. available at: www.thebody.com/hivnews
14. Brodell RT, Elewski B. Antifungal drug interactions. *Postgraduate Medicine* 2000;107:1
15. Menon T, Umamaheswari K, Kumarasamy N, Solomon S, Thyagarajan SP. Efficacy of fluconazole and itraconazole in the treatment of oral candidiasis in HIV patients. *Acta Tropica* 2001;80:151-4.
16. Vazquez JA, Peng G, Sobel JD, Steele-Moore L, Schuman P, Holloway W, Neaton JD. Evolution of antifungal susceptibility among candida species isolates recovered from human immunodeficiency virus-infected women receiving fluconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2001; 1;33(7):1069-75.
17. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, Di Nubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus of candidal esophagitis *Clin Infect Dis* 2001;33:1529-35.
18. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002;15;34(2):277-84.

19. Clemons KV, Stevens DA. Efficacy of ravuconazole in the treatment of mucosal candidosis in SCID mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;34:33-6.
20. Mikamo H, Yin XH, Hayasaki Y, Satoh M, Tamaya T. Effect of ravuconazole, an new triazole antifungal, in a rat intraabdominal abscess model. *Chemother* 2001;47: 377-380.
21. Martinez A, Ferrer S, Santos I, Jimenez E, Sparrowe J, Regadera J, De Las Heras FG, Gargallo-Viola D. Antifungal activities of two new azosordarins; GW471552 and GW471558, in experimental models of oral and vulvovaginal candidiasis in immunosuppressed rats. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;33:4-9.
22. Pujol G. AIDS Treatment initiative. Naturally treating and preventing fungal infections. *New Mexico AIDS InfoNet* 2000. available at: http://thebody.org/asp/decoo/fungal_infections.html
23. Watson MC, Grimshaw JM, Bond CM, Mollison J, Ludbrook A. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole anti-fungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis(trush). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD002845.
24. Gupta AK, Katz I, Shear NH. Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafine and their management. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:237-49
25. Young GL, Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis(trush) in pregnancy. *Cochrane Dabatase Syst Rev* 2001;4:CD000225.
26. Lass-Flört C, Dierich MP, Fuchs D, Semenitz E, Ledochowski M. Antifungal activity against *Candida* species of selective serotonin-reuptake inhibitor, sertaline. *Clin Infect Dis* 2001;33:135-6.
27. Dhunley JN. Therapeutic efficacy of hamycin, a polyene antimycotic agent, for experimental cutaneous candidiasis in guinea pigs. *Roz Akad Med Bialymst* 2002;45:19-25.
28. Nicholas RO, Berry V, Hunter PA, Kelly JA. The antifungal activity of mupirocin. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:579-582.
29. Rokusz L, Liptay L, Kadar K. Successful treatment of chronic disseminated candidiasis with fluconazole and a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor combination. *Scand Infect Dis* 2001;33:784-6.
30. FK Kölemen. Oral Antimikotik İlaçlar. XII. Prof Lütü Tat Simpozyumu (Anakonular kitabı) Ankara. 1995: 210-4
31. Mathews R, Burnie J. Antifungal antibodies: a new approach of the treatment of systemic candidiasis. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2(4): 472-6.
32. Magliani W, Conti S, Arseni S, Frazzi R, Salati A, Polonelli L. Killer anti-idiotypes in the control of fungal infections. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2(4); 477-9.
33. Salama SM, Atwal H, Gandhi A, Simon J, Poglod M, Montaseri H, Khan JK, Furukawa T, Saito H, Nishida K, Higashitani F, Uji T, Unemi N, Daneshtalab M, Micetich RG. In vitro and in vivo activities of syn 2836, syn 2869, syn 2903, and syn 2921: new series triazol antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(9):2420-6.
34. Baroni A, De Rosa R, De Rosa A, Donnarumma G, Catalanotti P. New strategies in dandruff treatment: growth control of malassezia ovalis. *Dermatology* 2002; 201: 332-336.
35. Faergemann J. Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. *Am J Clin Dermatol* 1(2):75-80.
36. Gupta AK, Kohli Y, Li A, Faergemann J, Summerbell RC. In vitro susceptibility of the seven *Malassezia* species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. *Br J Dermatol* 2000;142(4):758-65.
37. Lange DS, Richards HM, Guarneri J, Humeniuk JM, Savin RC, Reyes BA, Hickman J, Pariser DM, Pariser RJ, Sherertz EF, Grossman RM, Gisoldi EM. Ketoconazole 2% shampoo in the treatment of tinea versicolor: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:944-50.
38. Pierard-Franchimont C, Pierard GE, Arrese JE, De Doncker P. Effect of ketoconazole 1 % and 2 % shampoos on severe dandruff and seborrheic dermatitis: Clinical, squamometric and mycological assessment. *Dermatology* 2001; 202: 171-6.
39. Savin R, Eisen D, Fradin MS, Lebwohl M. Tinea versicolor treated with terbinafine 1% solution. *Int J Dermatol* 1999;38:863-5.
40. Faergemann J. Pityriasis versicolor. *Semin Dermatol* 1993; 12(4):276-9.
41. Mason SH. Pityrosporum folliculitis. *eMedicine Journal* 2002;8;3;2. available at: www.emedicine.com/derm
42. Dupuy P, Maurette C, Amoric JC, Chosidow O, The Study Investigator Group. Randomized, placebo-controlled, double blind study on clinical efficacy of ciclopiroxalamine 1% cream in facial seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144:1033-7.
43. Gupta TE, Gaikwad UV, Naik SR. Experimental studies(in vitro) on polyene macrolide antibiotics with special reference to hamycin against *Malassezia ovale*. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 1999; 22(2):93-102.
44. Alpsoy E, Yılmaz E, Karaaslan T, İş A, Başaran E. Tinea versikolor tedavisinde ketokonazol: Yeni bir yaklaşım. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1993; 27 (2): 97-100
45. De Doncker P, Gupta AK, Stoffles P, Heremans A. Itraconazole pulse therapy for onychomycosis and dermatomycoses:an overview. *J Am Acad Dermatol* 1997;37: 969-74.
46. Hickman JG. A double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of short-term treatment with oral itraconazole in patients with tinea versicolor *JAAD* 1996;34(5pt):785-7.
47. Faergemann J, Gupta AK, Al Mofadi A, Abanami A. Et al. Efficacy of itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis(tinea) versicolor. *Arch Dermatol* 2002; 138(1):69-73
48. Karıncaoğlu Y, Doğan G, Hazneci E, Özcan H. Tek doz itraconazol ile tinea versikolor tedavisi. *Türkderm* 2001;35:40-2

49. Bhogal CS, Singal A, Baruah MC. Comparative efficacy of ketoconazole and fluconazole in the treatment of pityriasis versicolor: a one year follow-up study. *J Dermatol* 2001;28(10):535-9.
50. Leeming JP, Sansom JE, Burton JL. Susceptibility of Malessezia furfur subgroup to terbinafine. *Br J Dermatol* 1997; 764-7
51. Pityrosporum folliculitis. New Zealand Dermatological Society. 2002. available at: www.dermnetnz.org.
52. Johnson BA, Nunley J. Treatment of seborrheic dermatitis. *Am Fam Physician* 2006;12703-10,2713-4.
53. Scaparro E, Quadri G, Virno G, Orifici C, Milani M. Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine(Daskil) in the patients with seborrheic dermatitis.

- A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 854-7.
54. Faergemann J, Joner JC, Hettler O, Loria Y. Pityrosporum ovale(Malassezia furfur) as the causative agent of seborrheic dermatitis: new treatment options. *Br J Dermatol* 1996;46:12-5.

Geliş Tarihi: 12.07.2002

Yazışma Adresi: Dr.Muammer EŞREFOĞLU
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, MALATYA
drmuammer@hotmail.com

[¶]Not: Bu derleme IV. Çukurova Tıp Günlerinde Sunulmuştur.