



# Tinea Versikolor Tedavisinde İtrakonazol ve İtrakonazol ile Birlikte Uygulanan %2 Ketokonazol Şampuanın Etkinliğinin Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma

Yelda Karıncaoğlu\*, Hamdi Özcan\*, Tuba Akı\*, Muammer Eşrefoğlu\*

\*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Malatya

**Amaç:** Tinea versikolor lipofilik bir maya olan *Malassezia furfur*'un neden olduğu sık rastlanılan yüzeysel bir mantar enfeksiyonudur. Tinea versikolorlarda tedavi seçenekleri arasında topikal ketokonazol şampuan ve sistemik itraconazol yer almaktadır. Çalışmamızda tek başına kullanılan itraconazol ile itraconazol ve %2 lik ketokonazol şampuanın birlikte uygulamalarının tedavideki etkinliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

**Materyal-Metod:** Polikliğimize 1998-2002 yılları arasında başvuran ve tinea versikolor tanısı konulan hastaların dosyaları incelendi. Tedavisinde sadece itraconazol ve itraconazol ile birlikte ketokonazol %2 şampuan kullanılan yaygın tutulumlu olgular çalışmaya alındı.

**Bulgular:** Çalışma grubu 29 (%56.9) erkek, 22 (%43.1) bayan toplam 51 olgudan oluştu. Hastaların 32 (%62.7)'si itraconazol, 19 (%37.3)'ü itraconazol ile birlikte ketokonazol %2 şampuan kullanmıştı. Sadece itraconazol kullanan olguların 21 (%65.6)'in tedaviye yanıt verdiği, 11 (%34.4)'in tedaviye yanıt vermediği, itraconazol ile birlikte ketokonazol şampuan kullanan grupta ise bu oranların sırasıyla 17 (%89.5) ve 2 (%10.5) olduğu belirlendi. Veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde her iki tedavi yöntemi arasında anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızda itraconazol ile birlikte ketakonazol şampuan kullanan grupta iyileşme oranı yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark anlamlı değildir. Ancak şiddetli ve yaygın lezyonu bulunan olgularda sistemik tedaviye ek olarak ketakonazol şampuan kullanımının iyileşmeye katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Tinea Versikolor, İtrakonazol, Ketokonazol Şampuan.

## Comparing Efficacy Of Itraconazole Versus Itraconazole Plus 2% Ketoconazole Shampoo In The Treatment Of Pityriasis Versicolor: Retrospective Study

**Background and Design:** Tinea versicolor is a frequent superficial fungal infection caused by a lipophilic yeast; *Malassezia furfur*. Topical ketoconazole shampoo and systemic itraconazole can be used for the treatment of tinea versicolor. In this study, the efficiency of itraconazole versus itraconazole plus 2% ketoconazole shampoo in the treatment of tinea versicolor is evaluated retrospectively.

**Materials and Methods:** The patients, who were admitted to dermatology department between 1998-2002 and diagnosed as tinea versicolor, were retrospectively evaluated. The patients who had disseminated lesions and were administered only itraconazole and itraconazole plus 2% ketoconazole shampoo were enrolled in the study. Fifty one patients; 29 (56.9%) male, 22 (43.1%) female were examined. Thirty two (62.7%) patients were administered itraconazole and 19 (37.3%) patients itraconazole plus 2% ketoconazole shampoo.

**Results:** In the itraconazole group 21 (65.6%) patients recovered, and 11 (34.4%) patients did not. In the itraconazole plus 2% ketoconazole shampoo group the result were 17 (89.5%) and 2 (10.5%) respectively. These results showed that there was no significant difference in efficacy between the two treatment methods.

**Conclusion:** In this report, it is shown that the recovery ratio in tinea versicolor lesions was higher in itraconazole plus 2% ketoconazole shampoo group than single itraconazole group, but this result is not statistically significant, and it is concluded that 2% ketoconazole shampoo may be combined by itraconazole in for the treatment of generalized tinea versicolor lesions.

**Key Words:** Tinea Versicolor, İtraconazole, Ketoconazole Shampoo

Tinea versikolor (T. Versikolor, Pitiriyasis versikolor) genellikle boyun, kolların proksimali ve gövde üst bölgesinde lokalize olan, sık rastlanılan, kronik, yüzeysel bir mantar enfeksiyonudur. Hastalık seboreik bölgelerde normal florada bulunan, lipofilik bir maya olan *Malassezia furfur*'un (*Pityrosporum ovale* veya *Pityrosporum orbiculare*) predispose

faktörler sayesinde blastospor formundan meççial forma dönüşmesi sonucu ortaya çıkar. T. versikolor gelişiminde eksojen ve endojen bir takım predispoze faktörler rol oynar. En önemli eksojen neden yüksek sıcaklık ve nemdir, tropikal bölgelerde daha sık görülmesi muhtemelen bu faktörlerle açıklanabilir. En önemli endojen faktörler ise yağlı deri, hiperhidroz, herediter faktörler, kortikosteroid tedavisi ve immün yetmezliktir.<sup>1,2</sup> Lezyonlar iyi sınırlı, bir iki santimetreden tüm gövdeyi kaplayacak büyüklüğe ulaşabilen, sıklıkla birbiriyle birleşmeye meyilli pembe, beyaz, açık veya koyu kahve renkte olabilen, ve üzeri ince furfurase skuamla kaplı maküllerdir.<sup>3</sup>

T. versikolor'da topikal ve sistemik bir çok tedavi seçeneği vardır. Propilen glikol, ketokonazol, çinko piritiyon, selenyum sülfid içeren şampuanlar ve çeşitli topikal antifungal ilaçlar bir çok hastada tedavi seçeneği olmuştur. Sistemik tedavi rekürren hastalıkta, yaygın tutulumda veya topikal tedaviye yanıtız hastalarda tercih edilmektedir.<sup>1,3</sup> İtrakonazol güçlü keratofilik ve lipofilik özelliğe sahip triazol grubu bir antifungal ilaçtır. Diğer azol grubu antifungaller gibi 14-alfa-demetilaz enzimini inhibe ederek mantar hücre membranında sterol sentezini bozar.<sup>4</sup> Bir çok çalışmada T. versikolor'da %2 ketakonazol şampuanın Malleszia furfur'un (M. furfur) gelişmesini direkt olarak inhibe ederek etkenin eliminasyonunu sağladığı, kısa sürede skuamaları kaldırdığı ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.<sup>5</sup> Çalışmanın amacı T. Versikolor tanısı almış ve tek başına itrakonazol ile itrakonazol ve %2 ketokonazol şampuan tedavisi uygulanmış hastaların retrospektif olarak incelenmesi ve her iki tedavi yönteminin sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubumuzu 1998-2002 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve tinea versikolor tanısı konulan hastalar oluşturdu. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Önceden belirlenen kayıt formlarına dosyalardan sadece itrakonazol ve itrakonazol ile birlikte ketokonazol %2 şampuan kullanılan yaygın tutulumlu olgular kaydedildi.

Çalışmadaki hastalar, son iki ay içinde sistemik antifungal ve steroid, son bir ay içinde topikal antifungal almamış, kan sayımı ve rutin biyokimyasal değerleri normal, gebeliği ve laktasyonu olmayan bireylerdi. İtrakonazol her iki grupta 200 mg/gün toplam 7 gün olarak verilmişti. İkinci grup itrakonazole ek olarak gūnaşırı toplam 5 kez ve

vücutta 5 dakika kaldıktan sonra durularak uygulanan %2 ketakonazol şampuan tedavisi alan hastalardan oluştu.

Çalışmaya alınan hastaların hepsi tedavi öncesi ve sonrasında lezyondan hazırlanan preparatların %20 KOH solusyonuyla 10x ve 40x büyütme ile ışık mikroskopunda değerlendirilmiş, M.furfurun klasik kısa geniş küme yapmış hifalarının bulunması mikolojik olarak pozitif kabul edilmişti. Grupların karşılaştırılmasında istatistiksel analiz için Fisher'in kesin ki-kare testi uygulandı.

## BULGULAR

Çalışmamızda 32(%62.7)'si itrakonazol, 19 (%37.3)'u itrakonazol ile birlikte ketokonazol %2 şampuan kullanan, yaşları 13-57 (28.23±9.39) arasında değişen 29(%56.9) erkek, 22(%43.1) kadın toplam 51 olgu değerlendirildi.

Sadece itrakonazol kullanan 32 olgunun 21 (%65.6)'nin tedavi ile klinik ve mikolojik olarak tamamen iyileştiği saptandı, 11 (%34.4)'nin ise klinik olarak lezyon boyutunda azalma kaydedilmiş olmakla birlikte mikolojik olarak iyileşmenin olmadığı saptandı. İtrakonazol ile birlikte %2 ketokonazol şampuan kullanan grupta ise tam iyileşme 17(%89.5) hastada gözlenmişti, hastaların 2 (%10.5)'inde ise lezyonda azalma olmakla birlikte mikolojik etken pozitif olarak kaydedilmişti (Tablo 1). Hastaların sonuçları yüzde olarak farklı olmakla birlikte, veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde her iki tedavi yöntemi arasında anlamlı farkın olmadığı tespit edildi ( $p=0.0561$ ).

**Tablo 1:** İtrakonazol ve itrakonazol ile %2 şampuan ile tedavilerin sonuçları.

	İtrakonazol		İtrakonazol ve ketokonazol %2 şampuan	
	n	%	n	%
Tedavi edilen hastalar	32	(%62.7)	19	(%37.3)
Klinik ve mikolojik düzelme olan	21	(%65.6)*	17	(%89.5)*
Klinik ve mikolojik düzelme olmayan	11	(%34.4)	2	(%10.5)

\* İstatistiksel olarak anlamsız,  $p=0.0561$

Tedavi sonrası ve kontrollerde tüm hastaların kan sayımı ve rutin biyokimyasal testleri normaldi. Dosya incelemesinde tedaviyle ortaya çıkan herhangi bir yan etki kaydedilmemişti.

## TARTIŞMA

Son dönem çalışmalarda T. versikolor'un tedavisi ile ilgili topikal ve sistemik antifungal ilaçların in vitro ve

## Tinea Versikolor Tedavisinde İtrakonazol ve İtrakonazol ile Birlikte Uygulanan %2 Ketokonazol Şampuanın Etkinliğinin Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma

in vivo etkileri kanıtlanmıştır. T. versikolor'da uzun süre tedavi gereksinimi ve rekürrens sıklığı nedeniyle yeni tedavi protokolleri önerilmektedir. Sistemik antifungallerin son dönemde özellikle yaygın ve rekürren lezyonlarda güvenli, etkili ve kısa süreli kullanılabilmesi tercih edilme sıklığını arttırmıştır. Ketokonazol, flukonazol ve itrakonazol T. versikolor'da etkili bulunmuş antifungal ajanlardır.<sup>6,7</sup> Ketokonazol 5 ve 10 gün gibi kullanımlarının olduğu çalışmalar bildirilmiştir. Bohogal ve arkadaşları ketokonazol 400mg tek doz (Grup 1) ve 200 mg 10 gün ketokonazol (Grup 2) ile 400 mg flukonazol tek doz (Grup 3) ve 150 mg/haftada toplam dört hafta (Grup 4) uygulayarak karşılaştırmalı çalışma yapmışlardır. Dördüncü haftada Grup 1'de 66.6%, Grup 2'de 73.3%, Grup 3'de 80% ve Grup 4'de 59.9% klinik başarı, mikolojik başarı ise sırasıyla Grup 1'de %53,3, Grup 2'de %73.3 Grup 3'de %82.2 ve Grup 4'de ise %64.4 elde etmişlerdir.<sup>8</sup> Başka bir çalışmada ise ketakonazol tek doz 400 mg etkinliğinin, 10 gün 200 mg kadar etkili olduğu bulunmuş.<sup>9</sup> Doğan ve arkadaşları T. versikolor tedavisinde üç farklı grupta tek doz 150 mg, iki hafta aralıklarla iki doz 150 mg ve 300 mg tek doz flukonazol tedavilerini karşılaştırmışlar ve 300 mg tek doz flukonazolün %80 hastada düzelmeye sağladığı tespit etmişlerdir.<sup>10</sup> Yine Faergemann ve arkadaşları tek doz flukonazol ile %80 başarı elde etmişler ve tedavi sonrası takiplerinde rekürrens izlememişler.<sup>11</sup>

Son dönem çalışmalarda T. versikolor'un itrakonazol ile kısa süreli tedavisinin başarılı ve güvenli olduğuna dair yayımlar bildirilmiştir. Hickman plasebo kontrollü, çift-kör, randomize çalışmasında günlük 200 mg itrakonazol ile toplam 7 gün tedavi sonrası plaseboya göre %94 başarı ve % 6 rekürrens elde etmiştir.<sup>12</sup> Yine Cuce ve arkadaşları 200 mg itrakonazol ile 5 ve 7 günlük tedavi sürelerinde %90 başarı elde etmişler ve her iki grup arasında istatistiksel fark bulamamışlardır.<sup>13</sup> Karıncaoğlu ve arkadaşları 400mg tek doz itrakonazol ile tedavi ettikleri hastaların 3. haftada kontrollerinde %70.4, 6. haftada ise %66.6 başarı elde etmişlerdir.<sup>14</sup> T. versikolorun rekürrens insidansının yüksekliği nedeniyle proflaktik tedavi çalışmaları gündeme gelmiştir. Faergemann ve arkadaşları itrakonazol tedavisini randomize ve plasebo kontrollü üç grupta karşılaştırmışlardır. Açık grup günde 200 mg 7gün itrakonazol tedavisi almış, 2. grupta 12 saat arayla 200 mg her ay tek gün toplam altı ay itrakonazol ile proflaktik tedavi uygulanmış, 3. gruba ise yine günde iki kez ayda tek gün 6 ay boyunca plasebo ile tedavi etmişlerdir. Mikolojik kür oranları açık grupta %92, proflaktik tedavi alanlarda

%88 ve plasebo grubunda ise %57 oranında tespit etmişlerdir.<sup>15</sup>

Topikal ilaçlar lokalize veya rekürren olmayan lezyonlarda tercih edilen preparatlardır. Topikal % 2 ketakonazol şampuan en sık kullanılan, diğer azollere göre daha etkili ve güvenli ve bir preparattır. Lange ve ark. ketakonazol %2 şampuanın tek gün ve 3 gün üst üste kullanımı ile tedavisinin yapıldığı, her iki grubun plasebo ile karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışma yapmışlardır. Her iki grupta ketakonazol şampuan plaseboya göre belirgin etkili bulunmuş ve tedaviden 31 gün sonra 3 gün uygulananının %73, tek gün uygulananının %69 ve plasebonun ise %5 klinik cevabı tespit edilmiştir.<sup>3,7,16</sup> Topikal tedaviler ile sonuçlar iyi olmakla beraber bu grup ilaçlarda önemli sorun uygulama zorluğu ve rekürrens sıklığıdır.<sup>12</sup> Kliniğimizde olduğu gibi ülkemizdeki bir çok klinikte sistemik ve topikal antifungal kombine kullanılmaktadır. Literatürde ise muhtemel olarak ilaç etkinliğini göstermek amacıyla ilaçlar tek başına, plasebo veya başka bir ilaçla karşılaştırma amaçlı kullanıldığı için kombine tedaviye rastlanmadı. İtrakonazol T. versikolor tedavisinde etkin ve güvenilir olarak kullanılmaktadır. Bizim retrospektif çalışmamızda itrakonazol ile birlikte ketakonazol şampuan kullanan grupta iyileşme oranı biraz daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark anlamlı değildi. Ancak şiddetli ve yaygın lezyonu bulunan olgularda sistemik tedaviye ek olarak ketakonazol şampuan kullanımının iyileşmeye katkı sağladığını ve ketakonazol şampuan ile proflaktik tedavinin ekzojen ve endojen olarak T. versikolora predispoze hastalarda ucuz, güvenilir ve etkili olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- 1- Faergemann J: Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. Am J Clin Dermatol 2000;1(2):75-80.
- 2- Gupta AK, Bluhm F, Summerbell R: Pityriasis versicolor. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16(1):19-33.
- 3- Lange DS, Richards MH, Guarnieri J, Humeniuk JM: Ketoconazole 2% shampoo in the treatment of tinea versicolor: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 1998;39:944-950.
- 4- Van Custem J: Oral and parenteral treatment with itraconazole in various superficial and systemic experimental fungal infections: comparisons with other antifungal and combination therapy. Br J Clin Pract 1990;44(suppl 71):32-36
- 5- Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al: Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: pityriasis (tinea) versicolor. J Am Acad Dermatol 1996;34:287-289.
- 6- Faergemann J: Pityrosporum yeasts--what's new? Mycoses 1997;40 (Suppl 1):29-32
- 7- Baroni A, De Rosa R, De Rosa A, Donnarumma G, Catalanotti P: New strategies in dandruff treatment: growth control of Malassezia ovalis. Dermatology 2000;201:332-3.
- 8- 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):535-539.
- 9- Fernandez-Nava HD, Laya-Cuadra B, Tianco EA: Comparison of single dose 400 mg versus 10-day 200 mg daily dose ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. Int J Dermatol 1997;36(1):64-6.
- 10- Doğan C, Saraçoğlu ZN, Ürer SM, Sabuncu İ: Pityriasis versikolor'da oral flukonazolün üç ayrı dozda etkisinin araştırılması. T Klin Dermatoloji 1999;9:137-142.

## Karıncaoğlu ve ark

- 11- Faergemann J: Treatment of pityriasis versicolor with single dose of fluconazole . Acta Derm Venercol 1992;72:75-74.
- 12- Hickman JG: A double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of short-term treatment with oral itraconazole in patients with tinea versicolor. J Am Acad Dermatol 1996;34(5 Pt 1):785-787.
- 13- Cuce LC, Belda Junior W, Ribeiro EB: Itraconazole in the treatment of pityriasis versicolor. comparison between 5 and 7 days of treatment. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1990;32(3):181-184. (Özet)
- 14- Karıncaoğlu Y, Doğan G, Hazneci E, Özcan H: Tek doz itraconazol ile tinea versikolor tedavisi. Türkderm 2001;35(1):40-42.
- 15- Faergemann J, Gupta AK, Al Mofadi A, Abanami A, Shareeah AA, Marynissen G: Efficacy of itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis (tinea) versicolor. Arch Dermatol 2002;138(1):69-73.

- 16- Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Arrese JE, De Doncker P: Effect of ketoconazole 1% and 2% shampoos on severe dandruff and seborrheic dermatitis: clinical, squamometric and mycological assessments. Dermatology 2001;202:171-76.

### Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Yelda Karıncaoğlu  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji Anabilim Dalı, 44300 Malatya.  
E-Posta: ykarıncaoglu@inonu.edu.tr