

Pitiriyazis Versikolorda Sistemik Flukonazol ve İtrakonazolün Etkinliği: Karşılaştırmalı Çalışma

Mutlu Çeşme, Güzin Özarmağan

Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Pitiriyazis versikolor, özellikle sıcak nemli iklimlerde predispozan faktörlerin varlığında ortaya çıkan ve tekrarlamaya eğilimi olan derinin yüzeysel mantar enfeksiyonudur. Son yıllarda, kullanım kolaylıkları ve nöksleri azaltmaları açısından, pitiriyazis versikolor tedavisinde yeni sistemik antifungaller seçenек haline gelmişlerdir. Bu çalışmada sistemik antifungallerden flukonazol ve itrakonazolün pitiriyazis versikolorlu hastalarda klinik etkinliğini değerlendirmek amaçlandı. Bunun için, İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, pitiriyazis versikolor tanılı 72 hastanın 33'üne tek doz 400 mg flukonazol, 39'una 5 gün süreyle günde 200 mg itrakonazol verildi. İki aylık takip sonucunda flukonazol grubunda % 81,8 iyileşme, % 6 nöks; itrakonazol grubunda % 84,6 iyileşme, % 5,1 nöks saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Pitiriyazis versikolor tedavisinde flukonazol ve itrakonazolün yeterli ve eşit etkinlikte olduğu, ancak kısa süreli kullanımın flukonazol için bir avantaj sağlayabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Pitiriyazis versikolor, flukonazol, itrakonazol, sistemik tedavi

Çeşme M, Özarmağan G. Pitiriyazis versikolorda sistemik flukonazol ve itrakonazolün etkinliği: Karşılaştırmalı çalışma. TÜRKDERM 2001; 37: 114-116

Summary

Background and design: Pityriasis versicolor is a common superficial fungal skin infection which occurs particularly in warm and humid climates in the presence of predisposing factors and which tends to recur. Recently, new systemic antifungal agents have become preferable in the treatment of pityriasis versicolor due to their simplicity in application and ability to decrease recurrence. In this study, the efficacy of fluconazole and itraconazole, two mostly utilized systemic antifungals, on patients suffering from pityriasis versicolor was aimed to be evaluated.

Materials and methods: 72 patients diagnosed as pityriasis versicolor in the Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Department of Dermatology were investigated in the study. 39 of these patients were given 200 mg itraconazole per day for five days and the rest were given a single dose of 400 mg fluconazole only once throughout the study. The clinical and mycological evaluations were held right before the research began and at the 14th, 30th and 60th days after the treatment ended, by statistical comparison of the rates of improvement, responselessness and recurrence, using the 'student-t', 'chi-square' and 'Fischer's exact tests' methods.

Results: There was not significant difference between the statistical results of the two groups obtained from the evaluations at the 14th, 30th and 60th days. The clinical and mycologic improvement rates were 81.8% in the fluconazole-given group and 84.6% in the itraconazole-given group at the 60th day. Recurrence was recorded in two patients of each group when the study ended and none of these showed signs of serious side effects.

Conclusion: Itraconazole and fluconazole applied in the above mentioned posologies have shown to be competent with each other in means of effectiveness and safety in the successful treatment of pityriasis versicolor; however, the shorter period of treatment with fluconazole may be considered as an advantage of this agent over itraconazole.

Key Words: Pityriasis versicolor, fluconazole, itraconazole, systemic treatment

Çeşme M, Özarmağan G. Efficacy of fluconazole and itraconazole in the treatment of pityriasis versicolor. TÜRKDERM 2001; 37: 114-116

Pitiriyazis versikolor derinin sık görülen yüzeysel mantar enfeksiyonlarından. Özellikle sıcak ve nemli iklimlerde sık görülür ve tekrarlamaya eğilimlidir. Daha çok topikal ajanlarla tedavi edilen pitiriyazis versikolorda son yıllarda kullanım kolaylıkları ve nöksleri azaltabilmelerinden dolayı sistemik tedaviler ön plana çıkmaya başlamıştır^{3,5}. Sistemik ajanlar arasında en çok kullanılanlar flukonazol ve itrakonazoldür. Bu iki ilacın klinik etkinliğini

araştıran çok sayıda çalışma olmakla beraber karşılaştırmalı çalışma sayısı fazla değildir. Bu çalışmada itrakonazol ve flukonazolün en sık kullanılan dozlarının klinik etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Açık, kontrolsüz, prospektif olarak yapılan bu çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji

Alındığı Tarih: 28.04.2003 **Kabul Tarihi:** 23.06.2003

Yazışma Adresi: Uzm.Dr. Mutlu Çeşme, Fatmasultan Mah. Kahalbaşı Sok. No: 9/3 Fatih-İstanbul
e-mail: mutlucesme@hotmail.com

Anabilim Dalı Polikliniğine Ekim 2001 - Nisan 2002 tarihleri arasında başvuran, pitiriyazis versikolor tanılı 112 hasta sözlü onayla incelemeye alındı. Bu hastaların 12'si kriterlere uymadığından (gebelik, sistemik hastalık, yaş, sistemik-topikal antifungal ilaç kullanımı) çalışmaya alınmadı. 28'i ise takipsizlik nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışma sonunda toplam 72 hastanın sonuçları değerlendirildi. Hastaların yaş aralığı 18-59 arasındaydı. Çalışmaya alınan hastaların 34'ü (% 47,2) kadın, 38'i (% 52,8) erkekti.

Hastaların tanı ve takipleri, klinik muayene ve mikolojik laboratuvar incelemeleriyle yapıldı. Klinik muayenede gövde ve ekstremitelerdeki lezyonlarda eritem, skuam, hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon bulguları incelendi. Laboratuvar incelemesinde lezyon bölgesinden yapılan deri kazıntıları % 20 potasyum hidroksit (KOH) ile muamele edilerek mikroskopta incelendi ve mantar sporları veya hifleri arandı.

Klinik ve laboratuvar incelemeleriyle pitiriyazis versikolor tanısı konan hastaların biyokimya (BUN, kreatinin, SGOT, SGPT, alkalin fosfataz) ve kan sayımı incelemeleri yapıldı. İncelemeler sonucunda uygun bulunan hastalar çalışmaya alındı.

Hastalar başvuru sırasıyla, cinsiyet ve yaşları dikkate alınarak iki gruba dağıtıldı. Bir gruba (n=39) 5 gün süreyle itrakonazol 200 mg / gün, diğer gruba (n=33) flukonazol 400 mg / gün tek doz halinde tedavileri verildi. Tedavi öncesinde ve tedavinin bitiminden sonraki 15, 30 ve 60. günlerde klinik ve mikolojik muayeneler tekrarlandı. Klinik muayenede eritem, skuam ve hiperpigmentasyonun kaybolması 'iyileşme var' bulgularının devam etmesi 'iyileşme yok' şeklinde değerlendirildi. Hipopigmentasyon ise, iyileşme sonrasında da uzun süre devam edebileceğinden, tedaviye yanıtızlık kriteri olarak dikkate alınmadı. Direkt mikolojik incelemede mantar hif ve sporlarının saptanmaması 'eradikasyon', hif ve sporların görülmesi ise 'direnç' olarak kabul edildi. Her iki grupta, önceki klinik ve mikolojik incelemeleri negatif iken daha sonra ki muayenelerde pozitif bulunan hastalar 'klinik' ve 'mikolojik' nüks olarak kaydedildi. Elde edilen sonuçlar inceleyerek her iki gruptaki iyileşme, yanıtızlık ve nüks oranları değerlendirildi. Veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu amaçla student - t, ki-kare ve Fisher kesin ki - kare (Fisher's exact test) testleri kullanıldı.

Bulgular

Toplam 72 hastanın 34'ü kadın, 38'i erkekti. Kadınların yaş ortalaması 27,52 erkeklerin 24,75 idi. Değerlendir-

meler klinik sonuçlar ve mikolojik sonuçlar olmak üzere iki grupta yapıldı. Tedavi bitiminden sonraki 14. günde flukonazol grubundaki hastaların 25'inde (% 75,8) klinik ve mikolojik iyileşme itrakonazol grubundaki hastaların 32'sinde (% 82,1) klinik ve mikolojik iyileşme tespit edildi. Flukonazol grubunda 8 (% 24,2) itrakonazol grubunda ise 7 (% 17,9) hastada klinik iyileşme yoktu. Ki-kare testine göre iki gruptaki sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tedavi bitiminden sonraki 30. günde, flukonazol grubunda 28 (% 84,8) kişide klinik ve mikolojik, itrakonazol grubunda 34 (% 87,2) kişide klinik, 35 (% 89,7) kişide mikolojik iyileşme görüldü. Flukonazol grubunda 5 (% 15,2) kişide klinik ve mikolojik, itrakonazol grubunda 5 (% 12,8) kişide klinik, 4 (% 10,3) kişide mikolojik iyileşme yoktu. Fisher'in kesin ki-kare (Fisher's exact test) testiyle yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grubun 30. gün sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tedavi sonrası 60. günde flukonazol grubunda 27 (% 81,8) kişide, itrakonazol grubunda 33 (% 84,6) kişide klinik ve mikolojik infeksiyon bulguları negatifti. Flukonazol grubunda 6 (% 18,2) kişide, itrakonazol grubunda 6 (% 15,4) kişide klinik ve mikolojik infeksiyon bulguları tespit edildi. Bu hastalardan flukonazol grubundan 2 (% 6) ve itrakonazol grubundan 2 (% 5,1) kişi önceden infeksiyon bulguları kaybolmuş olup tekrarlama gösteren hastalardı ve klinik ve mikolojik nüks olarak değerlendirildi. Ki-kare testine göre 60. gündeki sonuçlarda her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo I, II).

Tartışma

Pitiriyazis versikolordaki ideal sistemik tedavi rejimleri kısa süreli ve düşük dozlarda kullanılan, yüksek klinik- mikolojik kür ve düşük nüks oranlarına sahip tedavilerdir¹⁰. Günümüzde pitiriyazis versikolorun sistemik yolla tedavi-

Tablo I: 60. günde klinik ve mikolojik sonuçlar

	İyileşme var	İyileşme yok	Toplam
Flukonazol	27 (% 81,8)	6 (% 18,2)	33
İtrakonazol	33 (% 84,6)	6 (% 15,4)	39
Toplam	60 (% 83,3)	12 (% 16,7)	72

Tablo II: 60. günde her iki gruptaki nüksler

	Nüks sayısı
Flukonazol	2 (% 6)
İtrakonazol	2 (% 5,1)
Toplam	4 (% 11,1)

sinde üzerlerinde en çok durulan ajanlar flukonazol ve itrakonazoldür. Bu ilaçlar ketokonazole göre benzer etkinliğe ancak daha düşük yan etki potansiyeline sahip olmaları nedeniyle tercih edilmektedir.

Pitiriyazis versikolorun sistemik tedavisinde itrakonazol ve flukonazol değişik doz ve sürelerde kullanılmaktadır. İtrakonazolün 5-7 gün süreyle günde 200 mg, flukonazolün tek doz 400 mg olarak kullanımı yaygındır^{1,2,11}. Her iki ilaçla ayrı ayrı yapılan çalışmalarda iki ilacın da etkili olduğu gösterilmiştir^{6,7}. Doğan ve arkadaşları⁴ toplam 30 hastadan oluşan çalışmalarında flukonazolü 150 mg tek doz, bir hafta arayla iki kez 150 mg ve tek doz 300 mg şeklinde kullanmışlar, dört hafta sonraki kontrolde iki doz 150 mg ve tek doz 300 mg flukonazolün etkili olduğunu bildirmişlerdir. Karıncaoğlu ve arkadaşları⁹ 27 hastadan oluşan çalışmalarında tek doz 400 mg itrakonazolün 6 hafta sonraki kontrolde %70,4 iyileşme oranı sağladığını bildirmişlerdir. Ancak ülkemizde iki ilacın aynı anda kullanılarak etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Montero ve arkadaşlarının¹⁰ yaptığı çalışmada 450 mg tek doz flukonazol, bir hafta arayla iki kez 300 mg flukonazol ve 7 gün süreyle 200mg/gün itrakonazol olmak üzere üç gruba ayrılan toplam 90 hastada kullanılmış; bir hafta arayla iki kez verilen 300 mg flukonazolün tek doz 400 mg flukonazolden daha üstün ve 7 günlük 200 mg/gün itrakonazol tedavisiyle aynı etkinlikte olduğu bildirilmiştir. Köse⁹ 600 mg flukonazolü ve 400 mg itrakonazolü günlük iki eşit doza bölünmüş halde 15 gün süreyle kullandığı çalışmasında tedavi sonrası 12. haftada flukonazol grubunda %88, itrakonazol grubunda %80 mikolojik iyileşme oranı bildirmişlerdir.

Bu çalışmada her iki ilaç daha düşük doz ve sürelerde kullanılmıştır. İkinci ay sonunda itrakonazol grubunda % 84,6 ve flukonazol grubunda % 81,8 olarak elde edilen klinik –mikolojik iyileşme oranları pitiriyazis versikolor tedavisinde bu tedavi şekillerinin yüksek etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlar toplu olarak incelendiğinde iki grupta da 14, 30, ve 60. günlerdeki klinik - mikolojik iyileşme oranlarının hemen hemen aynı olduğu görülmektedir. Hipopigmentasyon dikkate alınmadığında, klinik iyileşmeyle birlikte mikolojik iyileşme de sağlanmaktadır. 30. gün sonunda, her iki grupta klinik – mikolojik iyileşme oranları artış göstermiş ve çalışma boyunca görülen en üst seviyeye çıkmıştır (flukonazol % 84,8 – itrakonazol % 89,7 mikolojik iyileşme). Önceki çalışmalarda da gözlemlenen bu durum karşısında, pitiriyazis versikolorun flukonazol veya itrakonazol ile tedavisi sırasında ilaçların maksimal etkilerini birinci ayda gösterdikleri ve maksimal iyileşme oranlarının ortalama bir ay sonra izlendiği söylenebilir. Sistemik fluko-

nazol ve itrakonazol tedavilerinin etkileri ikinci aydan sonra azalmaya başlamakta ve nükslerin meydana geldiği gözlenmektedir. Ancak çalışmamızdaki iyileşme oranları tatmin edicidir ve nüks oranı çok düşüktür.

Montero ve arkadaşları¹⁰ çalışmalarında sadece kür oranları açısından 7 gün 200mg/gün itrakonazolü tek doz 450 mg flukonazolden daha etkili bulmuşlarsa da kür + iyileşme şeklinde değerlendirme yaptıklarında ikisi arasında farklılık kalmamaktadır. Bu çalışmada da 14, 30 ve 60. günlerde itrakonazolün iyileşme oranları flukonazole göre biraz daha yüksek olmakla beraber farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna dayanarak pitiriyazis versikolorun tedavisinde, verilen dozlarla itrakonazol ve flukonazolün eşit etkinlikte olduğu sonucuna varılmıştır. Nüks oranları her iki ilaç için de düşüktür ve bu açıdan aralarında bir farklılık yoktur.

Çalışma sonunda her iki ilacın da pitiriyazis versikolor tedavisinde yüksek derecede etkinliğe sahip oldukları ve birbirlerine göre önemli bir üstünlüklerinin olmadığı görülmüştür. Her iki ilaç da pitiriyazis versikolor tedavisinde bu dozajlarla başarılı bir şekilde kullanılabilirler. Ancak flukonazolün tek dozluk kullanımı uyum açısından önemli bir avantajdır.

Kaynaklar

1. Bhogal CS, Singal A, Baruah MC: Comparative efficacy of ketoconazole and fluconazole in the treatment of the pityriasis versicolor: a one year follow up study. *J Dermatol* 28 : 553 (2001).
2. Cuce LC, Belda Junior W, Riberio EB : Itraconazole in the treatment of pityriasis versicolor: comparison between 5 and 7 days of treatment. *Rev Inst Med* 32 : 181 (1990).
3. Del Palacio Hernanz A, Delgado Vicente S, Menendez Ramos F: Randomized comparative clinical trial of itraconazole and selenium sulfide shampoo for treatment of pityriasis versicolor. *Rev Infect Dis* 9 : 121 (1987).
4. Doğan C, Saraçoğlu Z N, Ürer S M, Sabuncu İ: Pitiriyazis versikolorlarda oral flukonazolün üç farklı dozda etkisinin araştırılması. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 9 : 137 (1999).
5. Estrada RA: Itraconazole in pityriasis versicolor. *Rev Infect Dis* 9: 128 (1987).
6. Faergemann J: Treatment of pityriasis versicolor with a single dose of fluconazole. *Acta Derm Venereol* 72 : 74 (1992).
7. 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* 34 : 785 (1996).
8. Karıncaoğlu Y, Doğan G, Hazneci E, Özcan H: Tek doz itrakonazol ile tinea versikolor tedavisi. *Türkderm* 35 : 40 (2001).
9. Köse O: Flukonazole versus itrakonazole in the treatment of tinea versicolor. *Int J Dermatol* 34 : 498 (1995).
10. Montero Gei F, Robles ME, Suchil P: Flucanazole vs. itraconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int J Dermatol* 38 : 601 (1999).
11. Morales-Doria M: Pityriasis versicolor: Efficacy of two five day regimens of itraconazole. *Rev Infect Dis* 9 : 131 (1987).