

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

GAZIANTEP YÖRESİNDE TINEA PEDİS ETKENLERİ
VE
ORAL TERBİNAFİNE TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI
Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Dr. Zülal ERBAĞCI
UZMANLIK TEZİ
GAZIANTEP 1994

SEVGİLİ ANNEME VE BABAMA

TEŞEKKÜR

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre içinde en iyi şekilde yetişmemizi sağlayan ve tez çalışmalarımda değerli katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Orhan Özgöztaşı'na, Mikrobiyoloji laboratuvarındaki kültür çalışmalarımı bilgi ve deneyimleriyle yönlendiren sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa Berktaş'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma, ayrıca tüm hocalarıma en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. EPİDEMİYOLOJİ	4
2. ETYOLOJİ	5
3. SEMPTOMATOLOJİ	6
4. PATOGENEZ	7
5. İMMÜNOLOJİ	8
6. TRİKOFİTİN DERİ TESTİ	12
7. DERMATOFİT ENFEKSİYONLARININ KRONİKLEŞMESİNE YOL AÇAN SEBEPLER	12
8. DERMATOFİTİD (İD REAKSİYONU)	13
9. AYIRICI TANI	14
10. TEŞHİS	15
11. TEDAVİ	16
III. MATERYAL VE METOD	27
IV. BULGULAR	34
V. TARTIŞMA	45
VI. SONUÇLAR	57
VII. ÖZET	59
VIII. KAYNAKLAR	61

ŞEMA VE TABLOLARIN LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
1. Fungal enfeksiyonlarda immünite (Şema 1)	10
2. Mannanların immüniteyi ve keratinosit proliferasyonunu inhibisyonu (Şema 2)	10
3. Ergosterol sentezi ve bazı antifungallerin etki yerleri (Şema 3)	21
4. Terbinafinin fungistatik ve fungisidal etkileri (Şema 4)	24
5. MBA'lı besiyerlerinde üreme durumu (Tablo 1)	35
6. T. pedisin klinik tiplerinin cinsiyete ve sorumlu dermatofit türlerine göre dağılımı (Tablo 2)	35
7. Klinik semptomların sürelerine göre kültürde üreyen dermatofitler (Tablo 3)	36
8. Terbinafine ve griseofulvin grubunda sorumlu dermatofitler (Tablo 4)	37
9. Terbinafine grubunda klinik ve mikolojik değerlendirmeler (Tablo 5)	38
10. Terbinafine grubunda etkili ve etkisiz tedaviler (Tablo 6)	38
11. Griseofulvin grubunda klinik ve mikolojik değerlendirmeler (Tablo 7)	39
12. Griseofulvin grubunda etkili ve etkisiz tedaviler (Tablo 8)	40
13. Her iki tedavi grubundaki yan etkilerin karşılaştırılması (Tablo 9)	43

RESİM VE ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
1. Terbinafinin derinin değişik bölgelerine dağılımı (Şekil 1)	22
2. <i>T. rubrum</i> 'un MBA'daki 14 günlük koloni görünümü (Resim 1)	31
3. MBA besi yerinde üretilen <i>T. rubrum</i> kolonisinden hazırlanan preperatın mikroskopik görünümü (Resim 2)	31
4. <i>T. mentagrophytes</i> 'in MBA'daki 14 günlük koloni görünümü (Resim 3)	32
5. MBA besi yerinde üretilen <i>T. mentagrophytes</i> kolonisinden hazırlanan preperatın mikroskopik görünümü (Resim 4)	32
6. <i>E. floccosum</i> 'un MBA'daki 14 günlük koloni görünümü (Resim 5)	33
7. MBA besi yerinde üretilen <i>E. floccosum</i> kolonisinden hazırlanan preperatın mikroskopik görünümü (Resim 6)	33
8. Terbinafine ve griseofulvin gruplarında klinik skor ortalamalarındaki düşüşler (Şekil 2)	41
9. Terbinafine ve griseofulvin gruplarında kültür ve KOH pozitifliklerindeki düşüşler (Şekil 3)	41
10. Terbinafine ve griseofulvin gruplarındaki etkili ve etkisiz tedaviler (Şekil 4)	42

11. 14 günlük terbinafine tedavisiyle klinik ve mikolojik şifa görülen t. pedis olgusunun Tedaviden önceki görünümü (Resim 7) (kültür sonucu: <i>T. mentagrophytes</i>)	44
12. Resim 7'deki olgunun tedaviden sonraki görünümü (Resim 8)	44

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

Tinea pedis günümüzde en sık görülen fungal enfeksiyonlardan biridir. Değişen sosyo ekonomik koşullarla ilişkili olarak insidansı giderek artış göstermektedir (1).

Hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan topikal antimikotiklerin genellikle fungistatik olmaları; farklı kimyasal yapıda en az 3 preparatın 6-8 hafta gibi uzun bir süre dönüşümlü olarak ve günde iki kez uygulanmasını gerektirir (2). Bu yöntem pratik ve ekonomik olmayan bir tedavi yaklaşımıdır. Bilateral ve geniş lezyonlarda ilaç tatbiki daha da güçleşmekte, maliyet de yükselmektedir. Hastaların çoğunluğu şikayetleri hafifleyince tedaviyi yarıda bırakırlar. Bunun sonucunda sorumlu dermatofitlerde direnç gelişir ve enfeksiyon kronikleşir ya da rekürrens sorunu ortaya çıkar.

Asemptomatik ve kronik enfeksiyonların bulaşıcılık açısından epidemiyolojik önem taşımalarının yanısıra, akut alevlenmeler ve sıklıkla gelişen komplikasyonlar iş, güç ve ekonomik kayıplara yol açar.

Topikal tedavilere alternatif olarak kullanımı daha kolay ve oldukça etkili oral antifungaller piyasada mevcuttur.

1958'den beri tıpta kullanılmakta olan griseofulvin, primer olarak dermatofitlere fungistatik etkili ilk oral antifungaldir (3,4). Kronik ve rekürren t. pediste 6-8 hafta, bazen 3 aya kadar kullanılması önerilir (5). Griseofulvin;

fungistatik olması, uzun süre kullanma zorunluluğu, kronik enfeksiyonlardan en fazla sorumlu dermatofit olan *T. rubrum*'un ilaca karşı sıklıkla direnç geliştirmiş olması ve oldukça geniş yan etki spektrumu nedeniyle bugün için *t. pedis*'in oral tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç değildir (5-8).

Belirtilen bu nedenlerden dolayı kısa sürede ve düşük dozda kullanımıyla fungisidal etkili, yan etkileri minimal ve iyi tolere edilen oral bir antifungal, ihtiyacı karşılayacak en ideal ve mantıklı çözüml olarak gözükmektedir.

Yurdumuzda kısa süre önce piyasaya verilen terbinafine, dermatofitlerde düşük MIC değerlerinde primer fungisidal etkili olduğu bildirilen ve günde tek doz alınan, allylamine grubundan yeni bir oral antifungaldir (7-9).

Bu çalışmada kronik dermatofit enfeksiyonlarında klasikleşmiş bir ilaç olan griseofulvin'le, yeni kullanıma giren terbinafin'in *t. pedis* tedavisinde etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmayı ve bunu yaparken de yöremizde *t. pedis* neden olan dermatofit florasının tespitine katkıda bulunmayı amaçladık.

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER

Süperfisiyel fungal enfeksiyonlar, Dermatoloji polikliniklerde en sık görülen enfeksiyon hastalıklarındandır (10).

Bu enfeksiyonlara en sıklıkla:

1. Dermatofitler,
2. *Candida* türü mayalar,
3. *Malassezia furfur* neden olur (2,10)

Dermatofitozlar: Dermatofit denilen fungusların yaptığı hastalıklardır.

Dermatofitler: Derinin korneum tabakasında, kıl ve tırnakta kolonize olabilen, bazen daha derine invazyon gösterebilen keratinofilik funguslardır (5,11,12).

Sınıflandırmada *fungi imperfecti (Deuteromycetes)* bölümünde, *Hypomyces* takımında, *Moniliaceae* ailesinde yer alırlar.

1) Taksonomik Sınıflandırma

3 İmperfect generasyonda 39 tür vardır.

a. **Tricophytonlar:** Deri, kıl ve tırnakta enfeksiyon oluştururlar.

b. **Microsporumlar:** Deri ve kılda enfeksiyon oluştururlar.

c. **Epidermophytonlar:** Deride, nadiren de tırnakta yerleşirler.

2) Ekolojik Sınıflandırma

1. **Antropofilik:** Başlıcaları *T. rubrum*, *T. Mentagrophytes* var *interdigitale*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. schönleinii*, *E. floccosum*, *M. audouinii*.

2. **Zoofilik:** Başlıcaları *T. mentagrophytes* var. *mentha*, *M. canis*, *T. verrucosum*, *M. gallinea*, *M. nanum*.

3. **Jeofilik:** Başlıcaları *M. gypseum*, *M. fulvum*, *T. terrestre*'dir (5,11-13).

TİNEA PEDİS

Dermatofit enfeksiyonlarından geçen yüzyılda ve yüzyılımız başlarında en sık görüleni *tinea capitis* iken günümüzde *tinea pedis* bunun yerini almıştır (1,2,5,11,12,14).

T. pedis en yeni tanımlanmış fungal hastalıktır. Eski Yunan, Hint ve Roman literatüründe bu konuyla ilgili bilgi yoktur (5,11,12).

T. pedis et *manum* şeklinde 1802'de Celal Muhtar Hocamız tarafından ilk kez tanımlanmıştır (2,13).

Klinikte en sık *t. pedis*, daha az sıklıkla *t. pedis* et *manum*, daha da az sıklıkla *t. manum* şeklinde görülür (2).

Tinea pedis: Sıklıkla interdigitalerde, bazen de plantar yüzde yerleşen ayağın dermatofit enfeksiyonudur. Çeşitli klinik formları vardır. Özellikle erişkin popülasyonun bir hastalığıdır. Toplumun % 10-20'si hayatında en azından bir kez bu enfeksiyonla karşılaşmaktadır (15-17).

1. EPİDEMİYOLOJİ

Çok küçük çocuklarda da vakalar bildirilmişse de özellikle puberteden sonra insidansı giderek artmaktadır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Bu durum genellikle erkeklerin içinde bulunduğu çevresel koşullarla ve

bünyesel faktörlerle ilişkilidir (14,16).

Zoofilik enfeksiyonlar sporadiktir. Antropofilik enfeksiyonlar daha sık görülür. Genellikle indirekt olarak enfekte skuamlarla temasla bulaşır (12.)

Antropofilik fungusların neden olduğu enfeksiyonların indirekt yolla bulaşmasında, dermatofit türlerine ve enfeksiyonun karakterine göre bazı farklılıklar vardır. Örneğin, *T. rubrum*'un virulansı düşüktür, fakat kronik enfeksiyonlara yol açarak sürekli bir deskuamasyona neden olmaktadır. Bunun sonucunda *T. rubrum*'la enfekte şahıs çevresi için sürekli bir rezervuar durumundadır. *E. Floccosum* ise yüksek virulansı nedeni ile genellikle enflamatuvar tipte akut enfeksiyonlara yol açmaktadır. Dış etkenlere dayanıklı artroconidialarının enfekte skuamlarda uzun süre canlı kalabilmeleri sonucu bazen yaz aylarında epidemiyolojilere sebep olabilmektedir (5, 12).

2. ETYOLOJİ

1940'lı yıllara kadar tüm dünyada en çok görülen etken *T. mentagrophytes* iken, daha sonra ilk sırayı *T. rubrum* almış ve t. pedis insidansında artış başlamıştır (5,10-12,14)

Orijinal endemik bölge Güneydoğu Asya'dır. Buradaki yerli halkta gizli veya kronik *T. corporis* şeklinde endemik olan *T. rubrum*, çıplak ayakla dolaştıkları için bu insanlarda t. pedis'e yol açmamaktadır. II. Dünya Savaşı sonrasında bu bölgeden askerler ve kitle hareketleri aracılığıyla Avrupa ve Amerika'ya yayılmıştır. Halen tüm dünyada en yaygın dermatofit *T. rubrum*'dur. *T. rubrum* genellikle kronik enfeksiyonlardan sorumludur (12).

Bunun dışında her ülkenin ve bölgenin kendine özgü değişik bir dermatofit florası vardır.

Genellikle ikinci sırayı *T. mentagrophytes* almaktadır. Antropofilik variantı daha çok semptomsuz ve subklinik enfeksiyonlardan sorumludur.

Zoofilik variantı ise akut-subakut vezikülobüllöz t. pedis'te en sık görülen dermatofittir (12).

Daha nadir görülen *E. floccosum* ise özellikle yaz aylarında şiddetli enfeksiyonlara yol açmaktadır (12).

T. violaceum ve *T. tonsurans* endemik oldukları bölgelerde nadiren t. pedis'e sebep olabilmektedirler. *T. megninii*, *M. persicolor* ve *M. canis* çok düşük oranlarda sorumlu olabilen dermatofitlerdir (4,12).

3. SEMPTOMATOLOJİ

Klinikte dört tip t. pedis enfeksiyonu görülür. Bunlar kronik intertriginöz, kronik papüloskuamöz hiperkeratotik (makosen), akut-subakut vezikülobüllöz ve akut ülseratif vezikülopüstüler tiplerdir (5,12).

1. Kronik intertriginöz (interdigital) t. pedis: Etyolojide en sık *T. rubrum* yer alır. En sık görülen formdur. Daha çok 4. ve 3. olmak üzere ayak parmak aralarında yerleşir. Burada deri skuame, masere ve kötü kokuludur. Bazen sulantılı ve eriteme olabilir. Akut alevlenmelerde enfeksiyon parmak altlarına ve plantar yüzlere yayılır. Genellikle hiperhidrozla birlikte. Bu form uygun yapıldığı takdirde topikal tedaviye cevap verir.

Komplike olmamış intertriginöz t. pedis Leyden ve Kligman (18) tarafından Dermatofitozis Simplex olarak isimlendirilir. Bütünlüğü bozulan ve masere olan stratum korneumda rezistan mikrokoklar ve lipofilik difteroidler, Gram negatif bakteriler selektif olarak çoğalıp sekonder enfeksiyon gelişirse Dermatofitozis Kompleks olarak adlandırılır (10-12,18).

Funguslar penisilin ve benzeri antibakteriyel maddeler ürettiklerinden, sekonder enfeksiyonlar penisilin ve türevlerine dirençlidir. Diğer taraftan bakteriler tarafından üretilen keton, alkol ve fena kokuya sebep olan sülfürlü bileşimler potent fungisidallerdir ve bakteri çoğalmasına yardımcı olurlar. Bu

evrede direkt mikroskopi ve kültür negatifleşir (11,18).

Sekonder enfeksiyonlarda en çok görülen bakteri türleri *Staphylococcus aureus* ve Gram negatif bakterilerdir. Gram negatif bakteriler bazen çok ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadırlar (11).

2. Kronik papüloskuamöz hiperkeratotik t. pedis (Moccasin foot) tedaviye en dirençli formdur. Etyolojide sıklıkla *T. rubrum*, bazen de *T. mentagrophytes* var. interdigitale bulunur. Sıklıkla bilateraldir, olaya *T. manum* da eşlik edebilir. Tırnak tutulumu siktir. Popülasyonun yaklaşık % 10'unda makosen tip t. pedis olduğu sanılmaktadır. Relatif olarak herediter palmopantar keratodermili hastalarda siktir. Hiperkeratozun çevresinde eriteme bir bant veya yüzeysel fissürler şeklinde kendini gösterir (11,12).

3. Akut-subakut vezikülobülloz t. pedis: En sık neden *T. mentagrophytes*'tir. Sıklıkla intertrijinoz tipte birlikte. Seröz berrak sıvı ihtiva eden veziküller, bazen de büller görülür. Şiddetli enflamatuvar reaksiyon vezikül-bül gelişiminden sorumludur. Yine aynı nedenle spontan iyileşmeler görülebilir de rekürrens siktir. Komplikasyonları: Sellülit, lenfanjit ve İd reaksiyonudur (10,12).

4. Akut ülseratif t. pedis: Ekzematooid veziküller görülür. Sekonder Gram negatif enfeksiyonla beraberdir. Vezikül sıvısı pürülan, epidermis ülseredir. Nadiren tüm plantar yüzey soyulur. Topikal antifungallerle tedavi durumu daha da ağırlaştırır (Dermatitis medikamentoza). Sıklıkla sellülit, lenfadenit ve lenfanjitle birlikte. En sık etken *T. mentagrophytes*'in zoofilik variantıdır. İd reaksiyonu siktir, yaygın olabilir (1,5,12).

4. PATOGENEZ

Yetişkin erkek popülasyonda yapılan birçok çalışmada normal görünümlü interdigitallerden % 70-80'e varan oranlarda kültürde dermatofit

üremesi elde edilebilmiştir (10-12). Dermatofitler diğer vücut bölgelerine göre stratum korneumun 30-50 kat daha kalın olduğu, sebace gland ihtiva etmeyen ve kan dolaşımının zayıf olduğu interdigitallerde genellikle hiçbir klinik semptom vermeksizin en üstteki keratin tabakada uzun süre yaşayabilmektedirler (18). Bu durumda konakçının immünolojik olarak uyarılması söz konusu değildir. Fakat dermatofit mevcudiyetiyle birlikte stratum korneumun travmatizasyonu ve hidrasyonu bu tabakanın bariyer fonksiyonu bozulur ve klinik enfeksiyon gelişir. Bu evrede lezyonun genişlik ve süresini tayin eden iki faktör vardır:

- 1) Dermatofit büyüme hızı,
- 2) Epidermal turnover zamanı (ETT)

Eğer ETT hızlanıp (deskuamasyon) fungus büyüme hızını aşarsa fungus elimine edilir. Aksi takdirde persistan enfeksiyon gelişir (5,10,17).

Dermatofitler keratinaz ve elastaz gibi proteolitik enzimlere sahiptirler. Patogenezdeki rolleri tam olarak anlaşılacakla birlikte keratinaz, keratini metabolize eder ve hücrel immünitede rolü vardır. Elastaz ise dermisin epidermisten ayrılmasına yardımcı olur ve inflamasyonu başlatır (5,17).

5. İMMÜNOLOJİ

Dermatofit enfeksiyonlarına karşı immünolojik savunma mekanizmaları yanında nonimmünolojik (doğal) mekanizmalar da önemlidir (5).

1) Doğal Savunma Mekanizmaları

1. Postpubertal olarak serumda artan uzun zincirli sature yağ asitlerinin fungisidal ve fungistatik etkisi.

2. Serum İnhibitor Faktör (SİF): Taze serumun dialize edilebilir bir komponentidir. Antikor yapısında olmamasına rağmen dermatofit çoğalmasını

stratum korneumda sınırlandırarak fungistatik etki göstermektedir. Unsature tranferrinin SİF olduğuna dair kuvvetli deliller vardır (5,14).

Transferrin, fungus büyümesi için gerekli demire bağlanarak büyümeyi durdurmaktadır.

3. α_2 macroglobülin keratinaz inhibitörü: Serumda idantifiye edilmiştir. Fungus çoğalmasını inhibe edebileceği şeklinde görüşler vardır (5).

2) İmmünolojik Savunma Mekanizmaları

1.Hücreyel İmmünite: Dermatofit enfeksiyonlarının iyileşmesinde esas rolü gecikmiş tipteki hücreyel immünite (tip 4 reaksiyon) oynamaktadır. Fungus hücre duvarındaki glycopeptid antijenlerin stratum korneumdan geçerek T lenfositleri stimüle etmeleri sonucu lenfokinler ve enflamatuvar mediyatörler salgılanır. Bir çok lenfokin türü idantifiye edilmişse de önemli olanlar: İnterferon γ (İFN γ), İnterlökin 4 (İL-4) ve Epidermal Growth Faktör (EGF)'dir.

Helper T lenfositler (CD_4) ürettikleri lenfokinlere göre 2 subgruba ayrılabilir: Tip 1- CD_4 lenfositler İFN γ üretirler, bu esas olarak hücreyel immüniteden sorumludur.

Tip 2- CD_4 lenfositler ise İL-4 üretirler, bu da humoral immüniteyi harekete geçirir ve IgE yapımına sebep olur (5,17). Fungal enfeksiyonlarda immünitenin gelişimi Şema 1 'de gösterilmiştir.

Fungusların virulansı ve ürettikleri bazı maddeler bu epidermal proliferatif cevabı etkilemektedir. Bunların başında **mannanlar** gelir (5,17,19). Mannanlar, fungus hücre duvarı yapı taşı olan glycoproteinlerdir (19,20).

Mannanların immüniteyi ve keratinosit proliferasyonunu inhibisyonu Şema 2'de verilmiştir.

Mannanlar, mukokutanöz Candidazis ve Candidal sepsisli hastaların serumlarında gösterilmiştir (19,20). Her fungusun kendine özgü değişik sayıda ve yapıda mannan'ı vardır.

Blake ve arkadaşlarının (21) yaptığı bir çalışmada *T. rubrum*'un *M. canise* göre daha az sayıda, fakat hücrel immüniteyi daha iyi süpresse edebilen mannani olduğu gösterilmiştir (19). Kronik enfeksiyonların çoğunluğundan sorumlu ve griseofulvin tedavisine dirençli *T. rubrum* genellikle minimal enflamatuvar cevap uyandırmaktadır.

Mannanlar monositleri etkileyerek hücrel immüniteyi baskımlarken aynı zamanda keratinosit proliferasyonunu da inhibe ederler (Şema 2) (19-21).

Kronik dermatofit enfeksiyonlarında sistemik enfeksiyon gelişimini engelleyen faktörler:

a) Serum İnhibitör Faktör (SİF),

b) Dermatofitlerin diğer fungus ve bakteriler gibi alternatif yoldan aktive ettikleri Kompleman Sistemidir.

T. rubrum'un bu sistemi alternatif yoldan aktivasyonu deneysel enfeksiyonlarda gösterilmiştir (17,22,23).

Komplemanlar direkt fungisidal etkinin yanısıra lenfosit, monosit ve makrofajlardan başta Leukotrien 4 olmak üzere kemotaktik substansların salgılanmasına yol açarak nötrofillerin enfeksiyon yerine gelmelerini sağlarlar. Nötrofiller fungusları fagosit edip, Myeloperoksidaz ve Superoxide dismutaz gibi oksidatif mekanizmalarla ve lizozomal enzimlerle yok ederler (20,22,23).

2) Humoral İmmünite: Dermatofit enfeksiyonları presipitan, hemaglutinasyon ve kompleman fixasyon yapan IgG, IgM, IgA ve IgE antikorlarının yapılmasına yol açar. Bu antikorlar türe spesifik olmayıp saprofitlere, havada taşınan küflere, diğer dermatofit türlerine, hatta A grubu isoantijenlerine ve epidermisteki intersellüler substansa çapraz reaksiyon

verirler (5,17).

6. TRİKOFİTİN DERİ TESTİ

Pratikte pek kullanılmamaktadır. Sensitize şahıslara intradermal uygulandığında 2 tür cevap alınır:

1. 20 dakika sonra beliren tip I (erken) reaksiyon. IgE'ler sorumludur.
2. 48 saat sonra beliren tip IV (gecikmiş) reaksiyon. Helper T lenfositlerin rol oynadığı hücrel immünite sorumludur (1,5,11).

7. DERMATOFİT ENFEKSİYONLARININ KRONİKLEŞMESİNE

YOL AÇAN SEBEPLER

1. Tekrarlayan ve daimi olumsuz çevresel koşullar.
2. Atopi.
3. İmmüno-supressif tedaviler.
4. Hücrel İmmünitinin Konjenital veya Akkiz (HIV) bozukluğu.
5. Diğer nedenler:
 - a) Diabetes Mellitus.
 - b) Cushing hastalığı.
 - c) Lenfoma, thymoma, kaposi, sarcoma gibi malignensiler.
 - d) Kollagen doku hastalıkları.
 - e) Keratinizasyon bozuklukları.
 - f) İlaçlar (kortikosteroidler).
 - g) Kronik mukokütanöz candidiazis.
 - h) Familier endokrinopatiler.
 - ı) Periferik damar hastalıkları (5,12,17).

8. DERMATOFİTİD (İD REAKSİYONU)

Ayağın lokal dermatofit enfeksiyonunda yeterli inflamasyon varsa ve özellikle sekonder enfeksiyon da birlikteyse primer enfeksiyondan uzak bir yerde (genellikle ellerde) sekonder enflamatuvar bir reaksiyon oluşur, buna İd Reaksiyonu denir. İlk kez Bloch (24) tarafından tanımlanmıştır.

Mekanizması tam olarak bilinmekle birlikte sistemik olarak absorbe edilen fungal antijenlere karşı lokal immünolojik bir cevap olarak nitelendirilmektedir. Bu antijenlerden en etkin olanları protein fraksiyonuna bağlı polisakkaritlerdir. Serbest polipeptid ve nükleik asit fraksiyonları orta derecede, serbest polisakkaritler zayıf aktivite gösterirler. Nitrojensiz polisakkaritler antijenik değildir (5,10).

İd reaksiyonuna en çok zoofilik funguslar sebep olurlar. Bazen virulansı yüksek olan *E. floccosum* da neden olabilir (1,11,12). İd reaksiyonunun belirlenmesinde 1950 de Peck (11) tarafından ortaya atılan kriterler halen geçerliliğini korumaktadır (1,2,24):

- 1) Primer olay enflamatuvar tipte fungal bir enfeksiyondur.
- 2) İd reaksiyonu genellikle t. pedis başladıktan sonra başlayıp bunun tedavisi ile kaybolmaktadır. Bazen t. pedisin intensif tedavisi ile başlayabilmektedir.
- 3) İd reaksiyonu lezyonlarında fungal elemanlar bulunmaz.
- 4) Trichophytin deri testi pozitif olabilir.

İd Reaksiyonu Tipleri:

1. Foliküler papüller tip (Lichenoid dermatophytid ; Lichen dermatophyticus): Gövdede daha çok görülür.
2. Dishidrotik (Vezikülobüllöz) tip: Daha çok ellerde belirir. Bazen kuru lamellar dishidro (Dyshydrozis lamellaris sicca) şeklinde de olabilir.
3. Makülopapüler, exudatif, polimorfik tip. Eritema multiformeye

benzer tarzda target lezyonlar olabilir.

4. Eritema nodosum tipi.
5. Pityriasis rosea Gibert tipi.
6. Eritema annulare centrifigum tipi.
7. Erizipele benzer tipi.
8. Ürtikaryen tip (1,5,11,14,24).

9. AYIRICI TANI

İnterdigital tipte:

1. *Corynebacterium minutissimum*'un yaptığı eritrazmadan,
2. *Candida* türlerinin (özellikle *Candida albicans*) yol açtığı candidiazisten,

3. Bakteriyel enfeksiyonlardan ayırmak gerekir,

Bazen dermatofitler bu enfeksiyonlarla birarada bulunabilir.

Hiperkeratotik tiplerin:

1. Psöriazis,
2. Hereditör ve akkiz keratodermiler (bazen birlikte olabilirler),
3. Reiter sendromu,
4. Kontakt dermatitler,
5. Sekonder Syphilis,
6. Acrodermatitis continua, Dermatitis repens,
7. Arsenikal keratoz,
8. Fix ilaç erüpsiyonları,
9. Tuberculosis verrucosa,
10. Pityriasis rubra pilaristen ayırt edilmesi gerekir.

Vezikülobüllöz tipleri:

1. Püstüler psöriazisten,

2. Andrews'in püstüler bakteridinden,
3. Piyodermilerden ayırmak gerekir (1,5,11-14,16).

10. TEŞHİS

A) Teşhiste en yaygın olarak kullanılan kolay ve ucuz bir yöntem % 10-20'lik potasyum hidroksit (KOH) preparasyonudur (Nativ preparat). Kültürle birlikte % 95 tanı koydurur (2,11,13,25).

Direkt preparatın yanısıra 24 saat bekletmek kaydıyla Çini mürekkebi ile veya Chlorazol Black E (100 mg) + Dimethyl Sulfoxide (DMSO) (10 ml)+ % 5 KOH şeklinde hazırlanan boyalı preparatlarla fungal elemanlar daha iyi görülebilir. Calcofluor White (Fluoresan mikroskop gerektirir) ve diğer boyama metodları pratik olmadığından genellikle kullanılmamaktadır (1,11).

Nativ preparat incelenirken alışkın olmayanlar için hücre kenarlarının üstüste gelmesiyle oluşan mozaik fungus yanılığlara sebep olabilir (1).

B) Wood lambası ile muayene: Eritrazma ve *Pseudomonas*'ların sebep olduğu interdigital enfeksiyonları ayırt etmek için kullanılır (5,11).

C) Kültür yöntemleri: Sabouraud'nun Dextroz Agarı (SDA) standart besiyeridir (11). Ayrıca bakteriyel kontaminasyonu önlemek için chloramphenicol 0.05 gr/lt ve saprofit (küfler, mayalar) üremesini engellemek için cyclohexamid 0.4 gr/lt eklemesiyle oluşan Mycobiotik Agar (Mycosel) (MBA) yaygın olarak kullanılmaktadır (1,5,11).

Dermatofit Test Medium (DTM, Taplin) bazı dezavantajlarına rağmen kitle taramalarında kullanılacak pratik bir kültür vasatıdır (1,5,11).

Patates Dextroz Agar (PDA) *T. rubrum*'un pigment yapımını daha iyi gözlemek için kullanılacak bir besi yeridir (11,25,26).

Üreli besi yeri, *T. mentagrophytes* ile *T. rubrumun* ayırt edilmesinde kullanılan bir kültür vasatıdır. Birincisi kuvvetli üreaz etkinliği göstererek

besiyerinin rengini sarıdan pembe kırmızıya çevirir. *T. rubrum* ise üreaz etkinliği göstermez veya çok zayıf gösterir (11,25,26).

Kolonilerin morfolojileri genellikle tür hakkında fikir verirse de mikroskopik inceleme gereklidir. Bu amaçla uygulanan en pratik metod, Selofan band yöntemiyle alınan aerial miçelyumların Laktofenol Pamuk Mavisıyla boyanmasıyla hazırlanan preparasyondur (25).

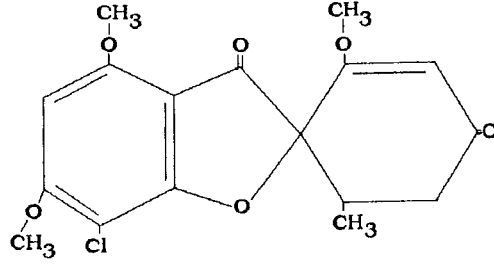
En sık görülen ve ayırt edilmesinde en fazla güçlüklerle karşılaşılan türler olan *T. Mentagrophytes* ile *T. rubrum*'un identifikasyonu için üreaz deneyine ilaveten kıl delme deneyi yapılabilir. Bu deney *T. mentagrophytes*'te 4 haftada pozitifleşirken, *T. rubrum*'da negatiftir (25,26).

11. TEDAVİ

Tinea pedis tedavisinde topikal ve sistemik tedavi seçeneklerimiz vardır. Özellikle *T. rubrum* gibi inatçı kronik enfeksiyonlarda, kıl ve tırnak tutulumu olanlarda, sık rekürrens yapanlarda sistemik tedavi gerekmektedir (1,5,11,27). Oral kullanımı olan ilk antifungal griseofulvin'dir. Daha sonra sırasıyla ketokonazol, triazololler (fluconazol, itraconazol) ve allylaminlerden terbinafine oral kullanımı ile tedaviye giren antifungallerdir. Burada çalışmamızla ilgili olduğundan sadece griseofulvin ve terbinafine'den bahsedilecektir

GRİSEOFULVİN

1939 da *Penicillium griseofulvum*'dan ve diğer bazı *penicillium* türlerinden elde edilmiştir (4,5,28,29). Açık kimyasal formülü aşağıdaki gibidir:



Griseofulvin (C₁₇H₁₇ClO₆)

7 chloro-2',4,6 trimethoxy-6', methylspiro-[benzofuran-2(3H),1'-(2)cyclohexen]-3,4-dione (5,28,30).

Kimyasal yapısı 1947 de tespit edilmiştir (5). Önceleri tarımda bitkilerin mantar parazitlerine karşı kullanılmıştır (28). Tıpta ilk kez 1958 de yaygın granülomatöz *T. rubrum* enfeksiyonu olan bir hastanın tedavisiyle kullanılmaya başlanmıştır (5,31). Brian ve arkadaşları (5,31) tarafından özellikleri ilk kez tanımlanmıştır.

Fungus kültürlerine ilavesi ile büyümenin durmasına ve hifaların kıvrılıp kurumalarına yol açtığı için "Curling Faktör" olarak isimlendirilmiştir (5,29,31). Fungistatik etkilidir. Etkisini aktif olarak büyümekte olan mikroorganizmanın nükleer bölünmesi sırasında, sitoplazmik mikrotübüllerin sekretuar materyalin hücre periferine transport fonksiyonunu bozarak göstermektedir. Böylece büyümekte olan hifanın hücre duvarı bozuk sentezlenmekte, bunun sonucunda kolayca parçalanmaktadır (3,5,9,11,29-31).

Antimikotik özellikleri yanısıra antikemotaktik ve antiinflamatuvar özellikleri de vardır. Primer olarak dermatofitlere etkilidir (4,5,29,31). Dermatofitlerin büyük bir kısmında 1 µg/ml'den düşük serum

konsantrasyonlarında etkilidir. Bakteriyel enfeksiyonlarda, candidiaziste ve derin mikozlarda etkisizdir (5).

3 µg/ml'den daha yüksek minimal inhibitör konsantrasyonlar griseofulvine relatif rezistans olarak nitelendirilir. İlaça karşı primer (doğal) direnç olabilir. İn vitro olarak doz artırımlarıyla dermatofit türlerinde rezistans oluşturulabilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre, *T. rubrum* griseofulvine direnç geliştiren dermatofitlerin başında gelmektedir (5-8,19).

500 mg'lık oral dozdan 4-6 saat sonra 1 µg/ml'lik pik plilazma seviyesi görülmektedir. Suda iyi erimediğinden absorpsiyonu düzensizdir. Absorpsiyonu partikülleri küçültmekle (mikronize, ultramikronize) veya ilacın polyethylene glycolde süpersatüre solüsyonun kullanılmasıyla artırılabilir. Yağlı yemekler absorpsiyonu artırmaktadır, fakat 24 saatlik total absorpsiyon değişmez (1,3,5,28,29,31). Emilimden 4-8 saat sonra stratum korneumda gösterilebilir ve selektif olarak burada konsantre olur. Stratum korneuma geçiş pasif diffüzyon ve ektrin ter bezleriyle sağlanmaktadır. Tedavi durdurulduktan 48-72 saat sonra kıl ve tırnak dışındaki stratum Korneumdan süratle kaybolur. Keratinositlerde depolanmaz. Bu nedenle Epidermal Turnover Zamanına uygun olarak en az 4 hafta ilacın kullanılması gerekir. Ter, bir fitil gibi etki ederek ilacın stratum korneumda yoğunlaşmasına yardımcı olur (3,5,6,11,28,29,31).

Griseofulvin karaciğerde metabolize olur, eliminasyon yarı ömrü 9-21 saattir. Ana metaboliti 6-demethylgriseofulvindir. Metabolitleri büyük ölçüde idrarla atılır (5,28).

A) Yan Etkiler:

1. Hastaların % 55'i tedavi başlangıcında baş ağrısından şikayet ederler. Geçicidir, 48 saat tedaviye ara vermekle kaybolur.
2. Bulantı, kusma, diare (gastrointestinal distress) % 10 oranında

görülür.

3. Ürtikaryen ilaç reaksiyonu.

4. Fototoksisite.

5. Hematolojik; nadiren lökopeni.

6. Üriner sisteme ait bozukluklar: proteinüri, silindirüri (nadiren).

7. Konfüzyon, letharji, periferal nöritis, diplopi gibi nörolojik rahatsızlıklar çok nadiren görülebilir.

8. SLE ve akut intermittan porphyriayı agreve edebilir. Bu hastalıklarda ve variegate porphyriada kontrendikedir. Porphyria cutanea tardayı etkilemez (1,5,11,12,14,16,28,29,31-34).

B) İlaç Etkileşimleri:

1. Barbitüratlar ilacın absorpsiyonunu sınırlar, birlikte alınmaları halinde ilacın kan seviyesi düşer.

2. Hepatik mikrozomal enzimleri indüklediğinden Warfarinin antikoagulan etkisini azaltır.

3. Koumarinle de etkileşim gösterir. Albüminle bağlanma yerinde kompetisyona girerler. Protrombin zamanı tedaviden önce ve tedavi süresince ölçülmelidir.

4. Bazı hastalarda griseofulvin alımının alkol toleransını azaltığı bildirilmiştir (1,5,11,28,29,31).

C) Dermatofitozlarda Etkinliği:

1. En yüksek etkinlik T. capitis'te görülür (% 93.1).

2. T. corporis'te % 64.8.

3. T. pedis et manum'da % 53.3.

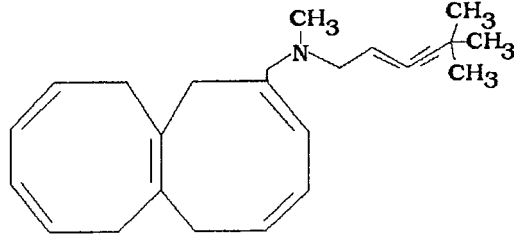
4. T. Unguium (elde) % 56.9.

5. T. unguim (ayakta) % 16.7 (5,12,35).

TERBİNAFİNE (SF 86-327)

Allylaminlerin oral kullanımı olan ilk ve en etkili bileşigidir (3,4,36,37). Prototipi naftifine'dir. 1980 yılından sonra araştırılmağa başlanmış, 1990 yılından itibaren oral kullanımı başlamıştır. Açık kimyasal formülü aşağıda gösterilmiştir

(37):

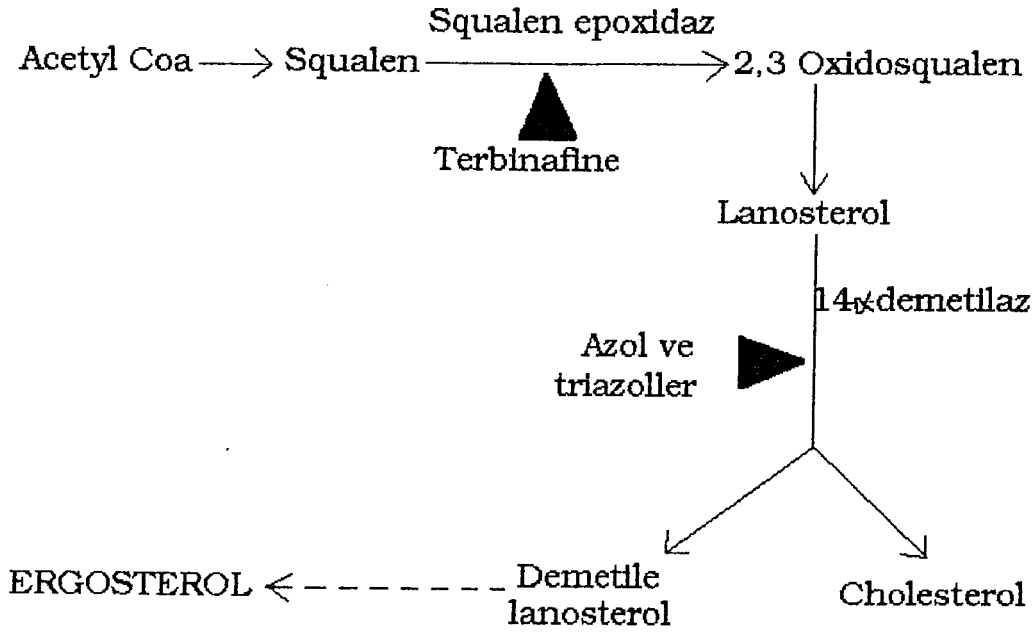


Benzo [b] thienyl allylamine.

[(E)-N (6,6-dimethyl-2-hepten-4ynyl)-N-methyl-1-naphtale nemethamine] (38,39).

Terbinafine özellikle düşük MIC (Minimal İnhibitör Konsantrasyon) değerlerinde etkili olan primer fungusidal bir ilaçtır (9,40,41).

Allylaminler etkilerini fungus hücre duvarı yapı taşlarından olan ergosterolün sentezini, ilk aşamalarda görev alan bir enzim olan Squalen Epoxidazın selektif inhibisyonu ile gösterirler (3,4,9,36,37,40). Ergosterol sentezi ve bazı antifungallerin etki yerleri Şema 3'de gösterilmiştir. Squalen epoxidazın sitokrom P 450 sistemiyle ilişkisi yoktur (9,27,40,42). Yine ergosterol sentezinin inhibisyonu ile etki gösteren azol ve triazol grubu antifungaller ise bu sisteme ait bir enzim olan lanosterol 14 α -demetilazı

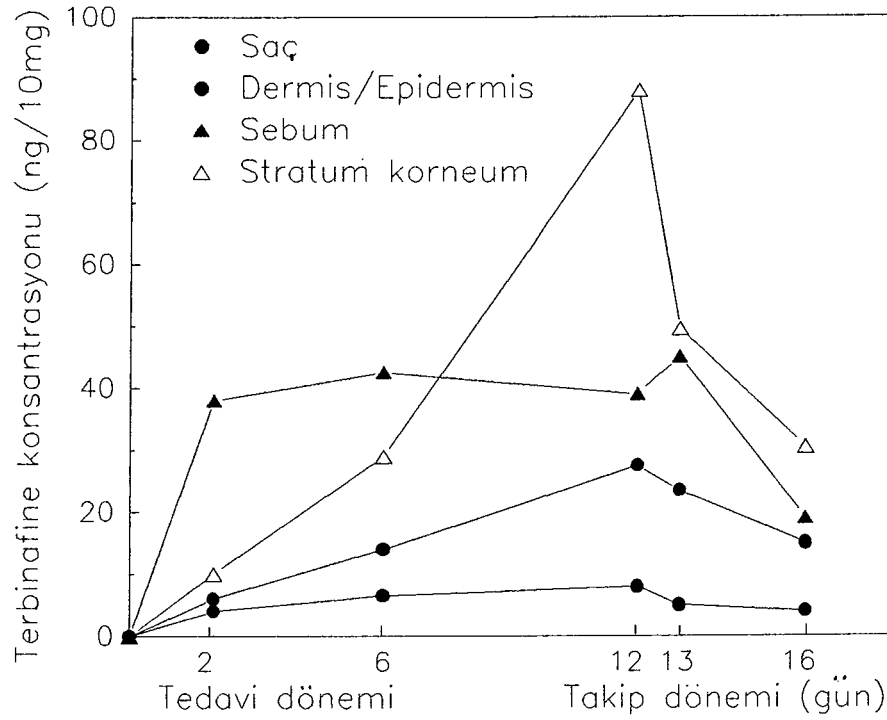


Şema 3. Ergosterol sentezi ve bazı antifungallerin etki yerleri.

inhibe etmektedirler (3,9,42).

Funguslar bakterilerden farklı olarak eukaryotik mikroorganizmalardır. Nükleer membranı olan gerçek nükleus ve kitin ihtiva eden hücre duvarına sahiptirler (9,12,43). Küf ve mayaların hücre duvarlarında insan hücre membranında bulunmayan ergosterolün yer alması modern antifungal tedavinin esasını teşkil eder. Azol, triazololler ve allylaminler biokimyasal, polyene grubu antimikotikler (amphotericin B, nystatin) fiziksel mekanizmalarla hücre membranı seviyesinde; griseofulvin ve flucytosin ise nükleer seviyede etki göstermektedir (3,4,28,43).

Ergosterol fungus için hayati önem taşıyan bir komponenttir. Membran bütünlüğü ve fungus büyümesi için gereklidir (9,40).



Şekil 1. Terbinafinin derinin değişik bölgelerine dağılımı (46).

A) Terbinafinin Derideki Farmakokinetiği

1. **Absorbsiyon:** Oral yolla alınan 250 mg'lık tek doz terbinafinin % 70'i absorbe olur. Emilim gıdalardan etkilenmez. Maximum plazma konsantrasyonuna 2 saatte ulaşır (C_{max}). Bu seviye 0.8-1.5 $\mu\text{g/ml}$ 'dir (3,4,44). Alındıktan 24 saat sonra stratum korneumun iç katlarında gözlenir, tedavinin devamıyla sabit bir artış göstererek üst (dış) katlara erişir. 5. günden sonra artış durur. Bu dozdaki uzun süreli tedavilerde, tedavinin birinci ayında sabit bir konsantrasyona erişmekte, daimi olarak bu düzeyde kalmaktadır (3,45).

2. **Dağılım:** Terbinafinin derinin değişik bölgelerindeki dağılım oranı Şekil 1'de görülmektedir. Terbinafine lipofilik ve keratinofilik bir bileşimdir. Dermoepidermisin vasküler sisteminden pasif diffüzyonla hızla stratum corneuma geçer. Diğer bir geçiş yolu da sebumdur. 2 gün içinde deride

plazma pik seviyesiyle aynı düzeydedir. Birkaç günde plazma seviyesinin 10 katına, 12 gün sonra ise stratum korneumda plazma seviyesinin 75 katına ulaşır (9,44,46).

Sebumda da yüksek oranda yoğunlaşır. Oral alımından birkaç gün sonra sebumdaki yoğunluğu 45.1 µg/ml'dir. Saça sebum yoluyla ulaşır (46,47). Kıl içi ve civarında konsantrasyonu 2,6 µg/g'dır. Terbinafine terde bulunmaz (3,46).

İlacın sebum ve stratum korneumda yarılanması için geçen süre 3-5 gündür. Ancak kalan miktar en azından 2-3 hafta boyunca birçok dermatofit için MIC değerinin üzerindedir (3,45).

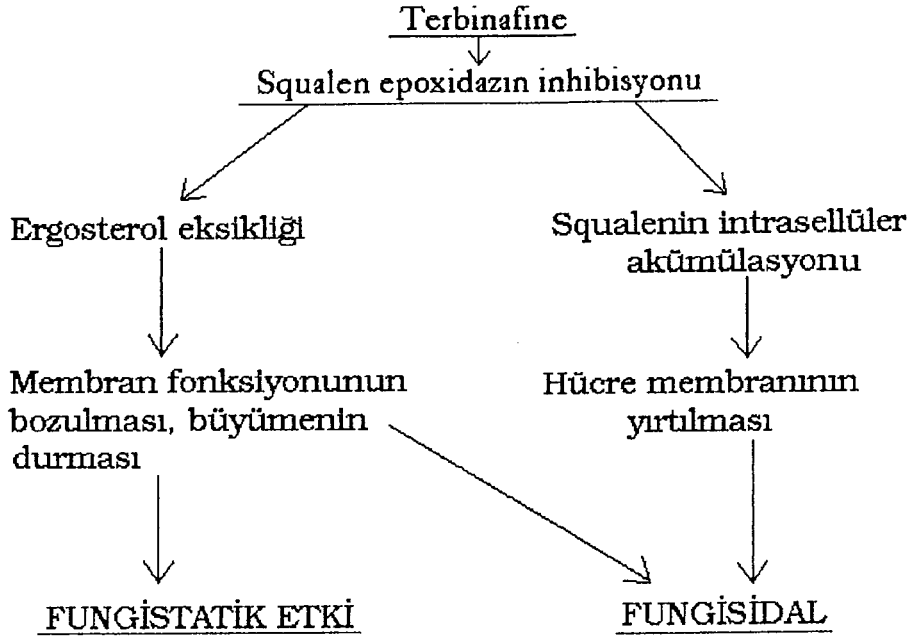
Tırnağa diffüzyon matrixten ve tırnak yatağından gerçekleşmekte, ilk birkaç haftada etkin konsantrasyonlara ulaşmaktadır (45).

3. Terbinafinin fungisidal etkisinin mekanizması: Antifungal ajanların etkinliğini göstermekte in vitro deneyler sonucu belirlenen 2 temel değer vardır:

a) MIC (Minimal İnhibitor Konsantrasyon); fungus büyümesini önleyebilen en düşük ilaç konsantrasyonudur.

b) MFC (Minimal Fungisidal Konsantrasyon, Minimal Lethal Konsantrasyon); orijinal fungus inokulumunu % 99.9 oranında azaltan ilaç yoğunluğudur (9).

Terbinafine dermatofit enfeksiyonlarında 0.003-0.005 µg veya daha düşük MIC değerlerinde fungisidal etki göstermektedir. Dermatofitler için MIC=MFC olan tek antifungal ajan terbinafindir (9,40,41). Diğer bir deyişle dermatofit üremesini engelleyebilen en küçük konsantrasyon, aynı zamanda dermatofitin % 99,9'unun ölümüne neden olmaktadır. Bu nedenle düşük dozlarda primer fungisidal bir ajandır. Bu etki özellikle dermatofitler, dimorfik ve filamentöz funguslarda belirgindir. Mayalarda ise *C. parapsilosis*'te



Şema 4. Terbinafinin fungistatik ve fungisidal etkileri (Dual etki) (9,40).

fungisidal, *C. albicans*'ta fungistatiktir (40,48).

Dermatofitlerde ergosterolün sadece parsiyel inhibisyonuyla bile fungisidal etki gerçekleşebilmektedir. Terbinafinin fungistatik ve fungisidal etkileri (Dual etki) Şema 4'de verilmiştir. Azol-triazol grubu bileşimler de ergosterol biosentezini inhibe ederler, fakat fungistatik etkilidirler. Fungisidal etki için önemli olan fungus hücrelerinde squalen birikimidir. Squalenin hücre içi seviyesi arttıkça aşamalı olarak hücre ölümü gerçekleşmektedir (40).

Son derece lipofilik bir madde olan squalen lipid damlacıklarında depolanır (3,9,40). Sitoplazmada biriken squalen bir lipid süngerine gibi görev yaparak, zayıflamış hücre duvarından esansiyel lipid komponentleri kendisine çeker. Bütünlüğü bozulan membrandan hücre için litik olan enzimler açığa çıkarak fungisidal etki gerçekleşir (3,9,40).

Squalen epoxidaz, moleküler O₂ gerektiren membrana bağlı bir enzim sistemidir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sitokrom P-450 sisteminin bir üyesi olmadığı kesindir (40,42). Squalen epoxidaz inhibitörleri: Thiocarbamate, tolciolate, tolnaftate ve allylaminler (naftifine, terbinafine, SDZ 87-469)'dur (48). Terbinafine bu enzimin spesifik reversibl potent bir inhibitörüdür. Fungus hücreesindeki inhibisyon nonkompetitiftir. Muhtemelen terbinafine, lipid bağlanma yeri olan 2 noktadan squalen epoxidazla etkileşime girmektedir (40).

Bu enzim, memelilerde kolesterol sentezinde önemli rolü olan bir enzimdir. Memeli karaciğerinde mikrozomal epoxidaz üzerine fugalardan çok yüksek konsantrasyonlarda ve zayıf bir aktivite gösterir; bu inhibisyon kompetitiftir (40,49). In vitro aktivitesi pH yükseldikçe artmaktadır (50).

Terbinafinin majör serum komponentlerine düşük oranlarda bağlanması sonucu sistemik enfeksiyonlarda etkisi azalırken; deri, kıl ve tırnakta yüksek oranda birikmesi sonucu dermatofitozlarda etkisi yüksektir (51).

B) Metabolizma

Terbinafine, karaciğerde sitokrom P-450 sistemi ile metabolize edilir. Bu sistemin potent bir inhibitörü olan cimetidin terbinafine klirensini azaltırken, rifampicin klirensi artırır (4,52-54).

Terbinafinin plazmada 15 metaboliti tespit edilmiştir. Primer olarak oksidasyon olmak üzere geniş ölçüde biotransformasyona uğrar. Majör metaboliti N-demetile derivativesidir, terbinafinle aynı anda plazmada görülür (37,53).

Eliminasyon % 80 üriner, % 20 fekal yolla gerçekleşir. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 16 saattir, muhtemelen lipofilik özelliğine bağlı olarak yavaş elimine edilmektedir (4,53).

C) Özel Hasta Gruplarındaki Farmakokinetiği

- 1) Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez.
- 2) Karaciğer yetmezliğinde maksimal plazma konsantrasyonu ve buna erişme zamanı değişmez. Bu hastalarda metabolizma yavaşlamış olduğundan doz azaltması gerekir .
3. Böbrek yetmezliğinde absorpsiyon ve dağılım normaldeki gibidir. Eliminasyon yarı ömrü uzadığından doz azaltılmalıdır.
4. Terbinafine ve metaboliti süte geçtiğinden, laktasyonda kullanılmamalıdır (44,52,53).

D) Kullanım Süresi ve Dozaj

Ağırlık	Günlük toplam doz
12-20 kg arası	62.5 mg (1/4 tablet)
20-40 kg arası	125 mg (1/2 tablet)
40 kg ve üstü	250 mg (1 tablet)

5 yaşın ve 12 kg'ın altındaki çocuklarda halen kullanılmamaktadır (55).

Çeşitli dermatofitozlarda kullanım süreleri:

1. T. capitis'te: 4-6 haftada (55).
2. T. pedis et manum: 2-6 haftada (7,56-58).
3. T. corporis, T. cruris: 2-4 haftada (59).
4. T. unguium (el): 6 haftada (45,60).
5. T. unguium (ayak): 12 hafta (45,61).

BÖLÜM III

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Aralık 1993 ile Mart 1994 tarihleri arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, t. pedis tanısı konulan 85 hastada yapıldı.

Hastaların aynı yaş grubunda olmasını sağlamak amacıyla Gaziantep İl merkezinde bulunan yatılı Polis Okulu ve Sağlık Meslek Lisesi öğrencileri özellikle çalışmaya dahil edildiler. Yine aynı zaman zarfında Dermatoloji Polikliniğinde t. pedis tanısı konulan hastalar da çalışma kapsamına alındılar.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 16-54 yaş arasında ve 65'i erkek, 20'si kadındı. 16 yaşından küçükler, 4 hafta öncesine kadar oral, 2 hafta öncesine kadar topikal antifungal ilaç kullananlar, hamileler ve süt veren anneler çalışma kapsamına alınmadı.

Hastalara klinik olarak t. pedis tanısı konulduktan sonra nativ preparat yöntemiyle tanı kesinleştirildi. Direkt mikroskopisi pozitif olan hastalardan daha sonra kültür yapıldı.

1. Nativ Preparatın Hazırlanması

Alevden geçirilmiş keskin olmayan bir bistüriyle lezyon kenarlarından temiz bir lam üzerine deri kazıntısı alındı. % 20'lik potasyum hidroksid (KOH) solüsyonundan 1-2 damla damlatıldıktan sonra bir lamelle kapatıldı. Hazırlanan preparat, nemli petri kutusunda oda ısısında yarım saat bekletildikten sonra parmakla hafifçe bastırılarak homojen olarak yayılması sağlandı. Binoküler ışık

mikroskopunda önce küçük sonra büyük büyütme ile incelendi. Septalı hifalar ve sporlar görülen preparatlar direkt mikroskopi pozitif olarak değerlendirildi. Pseudohifler ve maya hücreleri görülen preparatlar Candidiazis tanısı konularak çalışma dışı bırakıldı.

2. Kültür Yöntemi

a) Örneklerin Alınması ve Kültürlerin Hazırlanması

Direkt mikroskopisi pozitif olan hastalardan, lezyonları % 70'lik etil alkolle silindikten sonra alınan materyal steril petri kutularına konuldu. Bu örneklerden cam tüplerde eğik olarak hazırlanmış Mycobiotik Agara (MBA) ve Sabouraud Dextroz Agara (SDA) kalın çengel öze ile ikişer adet ekim yapıldı. Ekim yapılan tüplerin birer taneleri 37°C de diğerleri 26°C de 4 hafta süreyle enkübe edildi. Haftada iki kez üreme olup olmadığı kontrol edilerek üreme görülenlerden, petri kutularına hazırlanmış aynı tür besi yerlerine ve Patates Dextroz Agara (PDA) pasajlar yapıldı. İlk üredikleri ısıda tekrar enkübe edildi. *T. Mentagrophytes* ve *T. rubrum* ayırımının kesin olarak yapılabilmesi için ayrıca üreaz deneyi yapıldı. Üreli besiyerlerine yapılan pasajlar bir haftaya kadar izlendi.

b) Sonuçların Değerlendirilmesi

Kültürler mikroskopik olarak koloni morfolojisi, üreme hızı, pigment yapımı yönünden değerlendirildi. Mikroskopik değerlendirme için petri kutularındaki kolonilerden selofan bant yöntemiyle alınan aerial miçelyumlar, lam üzerine 1-2 damla lactofenol pamuk mavisi damlatılıp band lama gergin bir şekilde yapıştırıldıktan sonra önce küçük sonra büyük büyütmede incelendi. Mikro ve makrokonidiumlar kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi.

Beyaz pamuğumsu tüylü, tabanında kırmızı pigment olan koloniler yapan, üreaz etkinliği göstermeyen, mikroskopisinde hif boyunca dizilmiş az sayıda göz yaşı damlası şeklinde mikrokonidiumlar görülen kültürler *T. rubrum* olarak değerlendirildi (Resim 1-2).

Pudramsı veya granüler, uyduları olan krem veya sarımsı renkte koloniler yapan, koloni tabanında kırmızı pigment görülmeyen, güçlü üreaz etkinliği göstererek üreli besi yerinin rengini birkaç günde sarıdan pembe kırmızıya çeviren, mikroskopisinde bol kümeler halinde yuvarlak mikrokonidiumlar görülen kültürler *T. mentagrophytes* olarak değerlendirildi (Resim 3-4).

Işınsal tarzda oluklu, hardal sarısı renkte pleomorfik miçelle örtülü koloni morfolojisi gösteren, koloni tabanında portakal rengi veya kahverengi pigment oluşturan, mikroskopisinde ince duvarlı, düzgün yüzeyli 2-6 gözeli lobut biçiminde bol makrokonidiumlar görülen ve mikrokonidiumları bulunmayan kültür ise *E. floccosum* olarak değerlendirildi (Resim 5-6).

c) Hastaların Tedaviye Alınması

Klinik ve direkt mikroskopi ile t. pedis tanısı konulan hastalar kültür için materyal alındıktan sonra, kültür sonuçları beklenmeksizin rastgele seçilerek 2 gruba ayrıldılar.

Birinci gruptaki 33'ü erkek, 10'u kadın toplam 43 hastaya günde tek doz 250 mg oral terbinafine, 2 hafta süreyle; ikinci gruptaki 32 erkek, 10'u kadın 42 hastaya günde iki kez 500 mg griseofulvin 4 hafta süreyle verildi.

Daha sonra kültürü negatif olan 25 hasta tedavinin etkinliği yönünden değerlendirme dışı bırakılıp, sadece ilaçların yan etkileri sorularak güvenilirlik açısından değerlendirildi.

d) Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tedaviye alınan hastalar, tedavinin başlangıcından sonraki 2. 4. ve 6. haftalarda klinik ve mikolojik olarak değerlendirildiler.

Klinik değerlendirme; eritem, deskuamasyon, vezikül, püstül, maserasyon ve pruri açısından (O:yok, 1:hafif, 2:Orta, 3:şiddetli) şeklinde puanlandırılarak yapıldı.

Klinik skorlarla mikolojik bulguların birarada değerlendirilmesiyle her iki tedavi grubundaki sonuçlar şu şekilde tanımlanmıştır:

1. Şifa: Klinik skor: 0,

Direkt mikroskopi ve kültür negatif.

2. İyileşme:

A) Belirgin iyileşme: Direkt KOH ve kültür negatif.

Klinik skorda tedavi öncesine göre % 50'den fazla azalma.

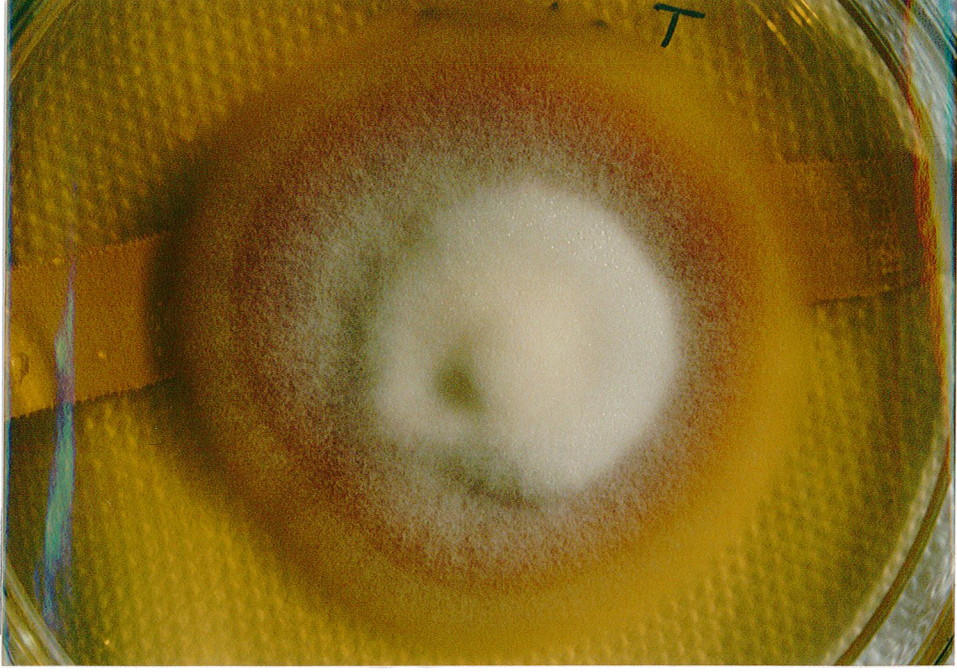
B) Kısmi düzelme: Direkt KOH ve kültür negatif.

Klinik skorda tedavi öncesine göre % 50'den az oranda düşme.

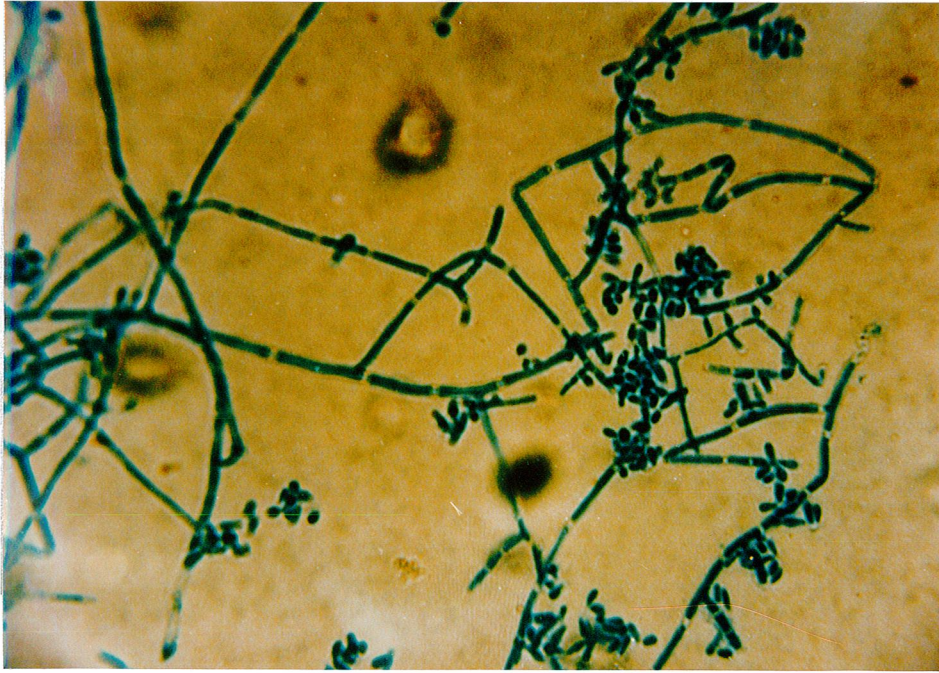
Bu iki gruba giren sonuçlar **Etkili Tedavi** olarak değerlendirildi.

3. İyileşmeme (etkisiz tedavi): Direkt KOH ve kültür pozitif.

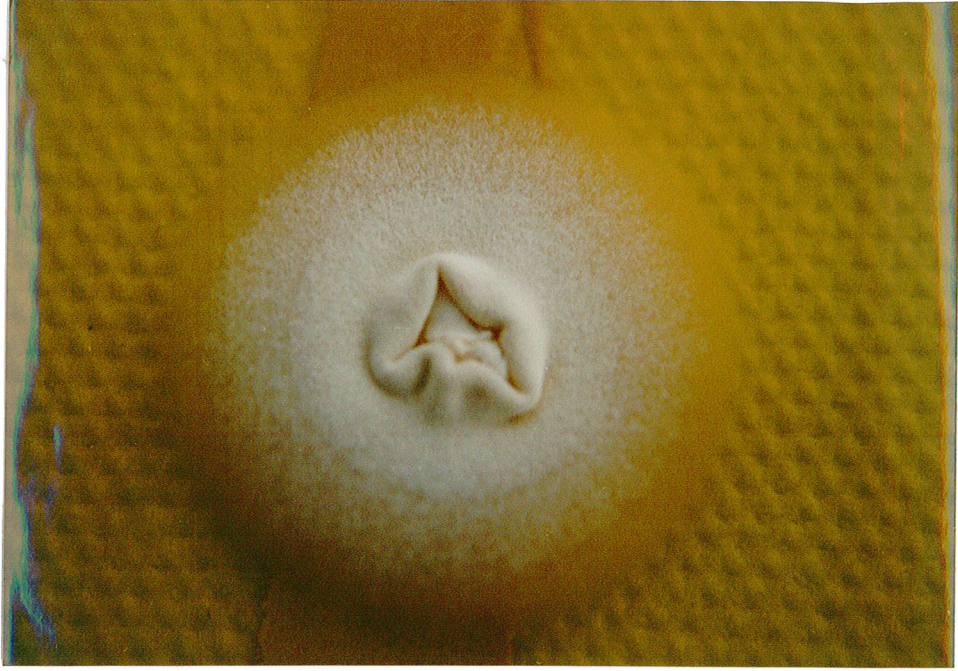
Klinik bulgular devam ediyor.



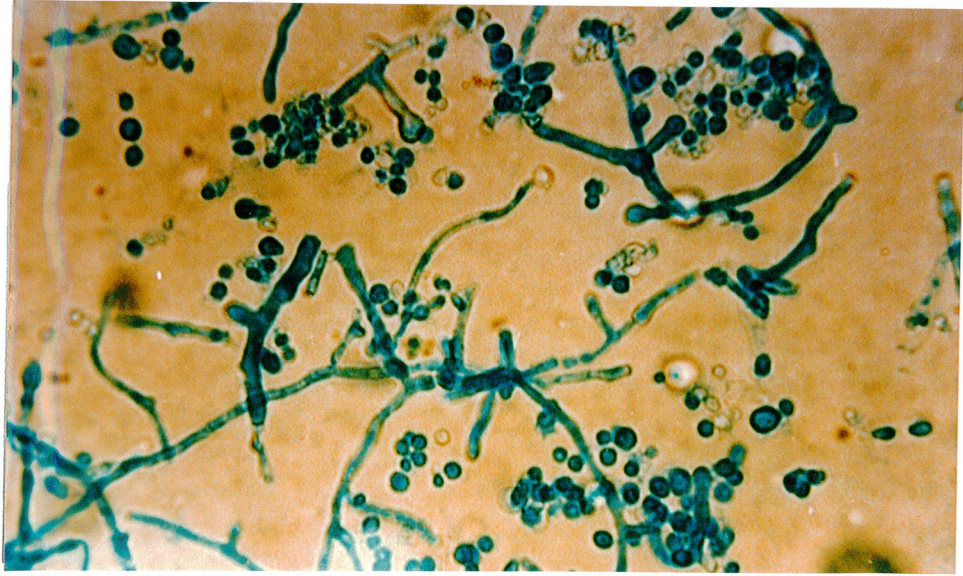
Resim 1. *T. rubrum*'un MBA'daki 14 günlük koloni görünümü.



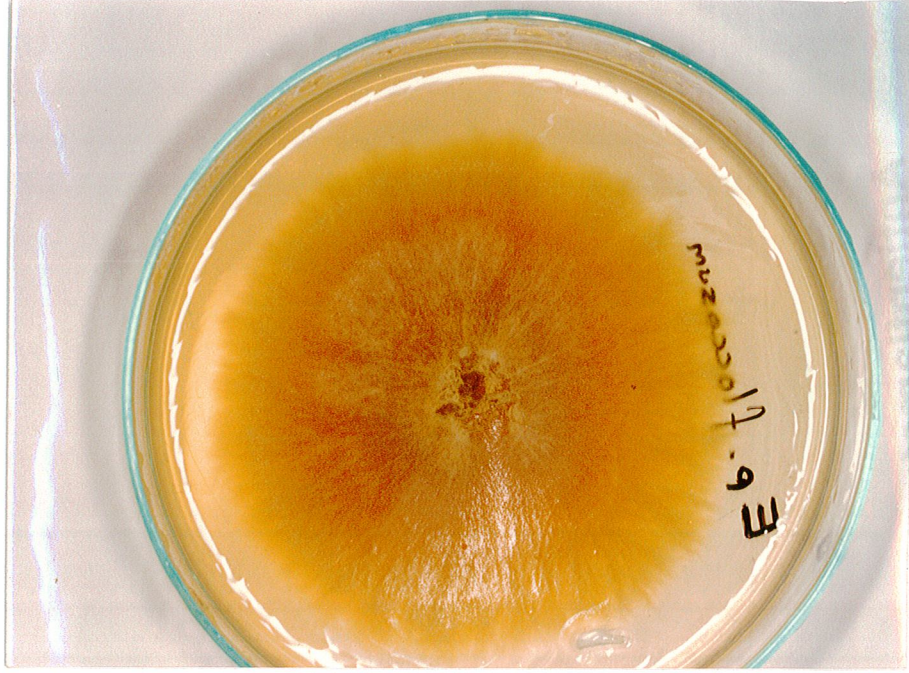
Resim 2. MBA besi yerinde üretilen *T. rubrum* kolonisinden hazırlanan preparatın mikroskopik görünümü.



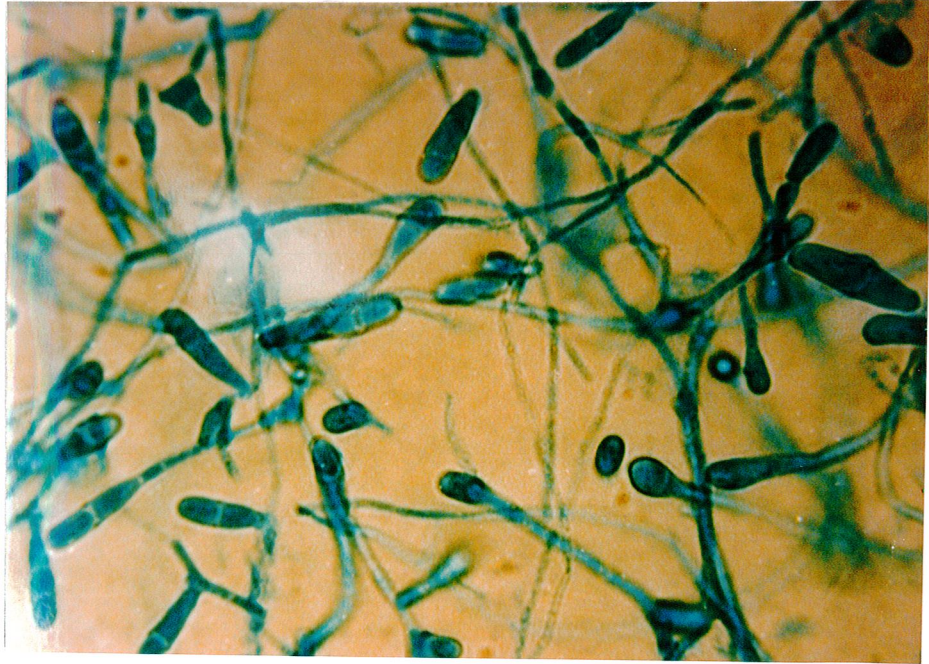
Resim 3. *T. mentagrophytes*'in MBA'daki 14 günlük koloni görünümü.



Resim 4. MBA besi yerinde üretilen *T. mentagrophytes* kolonisinden hazırlanan preparatın mikroskopik görünümü.



Resim 5. *E. floccosum*'un MBA'daki 14 günlük koloni görünümü.



Resim 6. MBA besi yerinde üretilen *E. floccosum* kolonisinden hazırlanan preparatın mikroskopik görünümü.

BÖLÜM IV

BULGULAR

Kültürlerin MBA'lı besiyerlerindeki üreme durumu Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmaya alınan 85 hastadan alınan materyallerden MBA besi yerlerine yapılan kültürlerin 60'ında dermatofit türleri, (31'inde *Candida* ile birlikte olmak üzere), 12'sinde *Candida* türleri, 5'inde saprofit, 4'ünde *Pseudomonas* suşları ürerken, 4'ünde üreme olmadı. Antibiyotiksiz SDA besi yerlerine yapılan kültürlerin tümünde *Candida* suşları veya saprofit üredi.

T. pedisin klinik tiplerinin cinsiyete ve sorumlu dermatofit türlerine göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Dermatofit üreyen 60 kültürün 45'inde (% 75.0) *T. rubrum* idantifiye edildi. Bu kültürlerden 40 (% 66.6)'ı erkek, 5 (% 8.3)'i kadın hastalara aitti. *T. mentagrophytes* 14 (% 23.3) kültürde üredi. Bu kültürlerden 6 (% 10.0)'sı erkek, 8 (% 13.3)'i kadın hastalardan alınmıştı. *E. floccosum* sadece 1 (% 1.6) kültürde idantifiye edildi, bu erkek hastalardan birine aitti.

Kültürlerinde dermatofit üremesi görülerek ilaç etkinliği yönünden takibe alınan 60 hastadan 51 (% 84.9)'inde intertrijinöz, 9 (% 14.9)'unda vezikülobüllöz tipte t. pedis mevcuttu. Intertrijiniöz tip enfeksiyonlardan 45 vakada *T. rubrum*, 6 vakada ise *T. mentagrophytes* sorumlu idi. Bu tip enfeksiyon 43 erkek, 8 kadın hastada görülmüştü. Vezikülobüllöz tip enfeksiyonlardan sorumlu *T. rubrum* yoktu. 8'inde *T. mentagrophytes*, 1'inde *E. floccosum* sorumlu idi. Bu tip enfeksiyon 4 erkek ve 5 kadın hastada görülmüştü.

Tablo 1. MBA'lı besiyerlerinde üreme durumu.

Kültürlerde üreme durumu (MBA)	Sayı	Oran
Sadece dermatofit üreyenler	29	% 34.11
Dermatofitle birlikte <i>Candida</i> üreyenler	31	% 36.47
Sadece <i>Candida</i> üreyenler	12	% 14.1
Saprofit üreyenler	5	% 5.9
<i>Pseudomonas</i> üreyenler	4	% 4.7
Üreme olmayanlar	4	% 4.7
Toplam	85	% 100.0

Tablo 2. T. pedisin klinik tiplerinin cinsiyete ve sorumlu dermatofit türlerine göre dağılımı.

Hastalığın tipi	Cinsiyeti	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagr.</i>	<i>E. floccosum</i>	<i>T. rubrum</i>
İntertrijinöz tip t. pedis	Erkek	40 (% 66.6)	3 (% 5.0)	-	51 (% 84.9)
	Kadın	5 (% 8.3)	3 (% 5.0)	-	
Vezikülobüllöz tip t. pedis	Erkek	-	3 (% 5.0)	1 (% 1.6)	9 (% 14.9)
	Kadın	-	5 (% 8.3)	-	
TOPLAM		45 (% 75)	14 (% 23.3)	1 (% 1.6)	60 (% 100)

Kültürlerinde dermatofit üreyen hastalardan 8 (% 13.3)'i 16-20 yaş grubunda, 42 (% 70.0)'si 20-30 yaş grubundaydı. 10 (% 16.6) hasta ise 30 yaşın üzerindeydi.

Klinik semptomların sürelerine göre kültürlerde üreyen dermatofit türlerinin dağılımı Tablo 3'de verilmiştir. Şikayetleri 1 yıldan az ve 2 aydan fazla zamandan beri devam eden hastaların sayısı 19 (% 31.6), 1-5 yıldır rahatsız olanların sayısı 30 (% 50.0), 5 yıldan fazla zamandır rahatsız olanların sayısı ise 11 (% 18.3)'di. 1 yıldan daha az bir zamandan beri rahatsız olan hastalardan yapılan kültürlerin 8 (% 13.3)'inde *T. rubrum*, 10 (% 16.6)'unda *T. mentagrophytes*, 1 (% 1.6)'inde ise *E. floccosum* üremiştir. 1-5 yıldır rahatsız olanlardan yapılan kültürlerden 26 (% 43.3)'sında *T. rubrum* 4 (% 6.6)'ünde *T. mentagrophytes* üremesi görüldü. 5 yıldan daha uzun zamandır rahatsız olanların hepsinin kültürlerinde üreyen dermatofit ise *T. rubrum*'du (% 18.3).

Terbinafine ve griseofulvin grubundaki hastaların kültürlerinde üreyen dermatofit türlerinin dağılımı Tablo 4'de verilmiştir. Kültürlerinde dermatofit üreyen 60 hasta rastgele iki tedavi grubuna ayrıldı. Terbinafine grubundaki 30

Tablo 3. Klinik semptomların sürelerine göre kültürde üreyen dermatofitler.

Dermatofit türü	Klinik semptomların süresi		
	2 ay-1 yıl	1-5 yıl	5 yıldan fazla
<i>T. rubrum</i>	8 (% 13.33)	26 (% 43.3)	11 (% 18.3)
<i>T. mentagrophytes</i>	10 (% 16.66)	4 (% 6.6)	-
<i>E. floccosum</i>	1 (% 1.66)	-	-
TOPLAM	19 (% 31.6)	30 (% 50.0)	11 (% 18.3)

hastadan yapılan kültürlerin 23 (% 76.6)'ünde *T. rubrum*, 6 (% 20.0)'sında *T. mentagrophytes* ve 1 (% 3.3)'inde *E. floccosum* üremiştir.

Griseofulvin grubundaki, 30 hastadan yapılan kültürlerden 22 (% 73.3)'sinde *T. rubrum*, 8 (% 26.6)'ünde ise *T. mentagrophytes* üremesi görülmüştür.

Terbinafine grubunda klinik ve mikolojik değerlendirme sonuçları Tablo 5'de verilmiştir. Terbinafine grubunda tedavi öncesi (başlangıç) klinik skor ortalaması 7.23 iken bu değer ilk kontrolde (tedavi bitimi) 2.46; II. kontrolde (tedavi bitiminden 2 hafta sonra) 0.43; III. kontrolde (tedavi bitiminden 4 hafta sonra) 0.20 olarak hesaplandı. Klinik ve direkt mikroskopisi pozitif hasta sayısı ilk kontrolde 12 (% 40.0), II. kontrolde 2 (% 6.6), son kontrolde ise 1 (% 3.3) idi.

Terbinafine grubundaki etkili ve etkisiz tedavi sayıları ve oranları Tablo 6'da verilmiştir. Terbinafine grubunda klinik ve mikolojik sonuçlar birlikte değerlendirilerek tespit edilen tedavinin etkinlik şöyleydi:

I. Kontrolde: 1 hastada şifa elde edildi. Belirgin iyileşme 15, kısmi iyileşme 2 olmak üzere toplam 17 hastada iyileşme görüldü. Bu kontrode etkili tedavi sayısı (şifa+iyileşme): 18 (% 60.0), etkisiz tedavi sayısı: 12 (% 40.0) idi.

Tablo 4. Terbinafine ve griseofulvin grubunda sorumlu dermatofitler.

Tedavi grupları	Sorumlu dermatofitler		
	<i>T. rubrum</i>	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>E. floccosum</i>
Terbinafine	23 (% 76.6)	6 (% 20.0)	1 (% 3.3)
Griseofulvin	22 (% 73.3)	8 (% 26.6)	-

Tablo 5. Terbinafine grubunda klinik ve mikolojik değerlendirmeler.

	(Tedaviden önce) Başlangıç	(Tedavi sonu) I. Kontrol	(Tedavi bitiminden sonraki)	
			2. hafta	4. hafta
			II. Kontrol	III. Kontrol
Ortalama klinik skor	7.23	2.46	0.43	0.20
Kültür ve direkt KOH pozitifliği	30 (% 100)	12 (% 40.0)	2 (% 6.6)	1 (% 3.3)

Tablo 6. Terbinafine grubunda etkili ve etkisiz Tedaviler.

		I. Kontrol	II. Kontrol	III. Kontrol
Şifa		1	19	19
İyileşme	Belirgin iyileşme	15	9	10
	Kismi iyileşme	2	-	-
ETKİLİ TEDAVİ		18 (% 60)	28 (% 93.3)	29 (% 96.6)
ETKİSİZ TEDAVİ		12 (% 40)	2 (% 6.6)	1 (% 3.3)

II. Kontrolde: 19 hastada şifa, 9 hastada belirgin iyileşme görülerek **etkili tedavi** sayısı 28 (% 93.3), **etkisiz tedavi** sayısı 2 (% 6.6) olarak tespit edildi.

III. Kontrolde; şifa: 19, belirgin iyileşme: 10 olmak üzere **etkili tedavi** grubuna giren hasta sayısı 29 (% 96.6) idi. Bir hastada ise tedavi etkisizdi.

Griseofulvin grubunda klinik ve mikolojik değerlendirme sonuçları Tablo 7’de verilmiştir. Griseofulvin grubunda başlangıç klinik skor ortalaması 6.7 iken, I. kontrolde 6.1; II. kontrolde 2.3; son kontrolde ise 1.3 olarak bulundu. Kültür ve direkt mikroskopisi pozitif hasta sayısı ilk kontrolde (tedavinin 15. günü) 30 (% 100), II. kontrolde (4 haftalık tedavinin bitimi): 16 (% 53.3), son kontrolde ise 15 (% 50) idi.

Griseofulvin grubundaki etkili ve etkisiz tedavi sayıları ve oranları Tablo 8’de verilmiştir. Griseofulvin grubunda klinik ve mikolojik tedavi sonuçları birlikte değerlendirilerek tespit edilen **tedavinin etkinlik** durumu şöyledi:

I. Kontrolde tüm hastalarda tedavi **etkisizdi**.

Tablo 7. Griseofulvin grubunda klinik ve mikolojik değerlendirmeler.

	(Tedaviden önce) Başlangıç	(Tedavinin 14. günü) I. Kontrol	(Tedavi bitimi) II. Kontrol	(Tedavi bitiminden 2 hafta sonra) III. Kontrol
Ortalama klinik skor	6.7	6.1	2.3	1.3
Kültür ve direkt KOH pozitifliği	30 (% 100)	30 (% 100)	16 (% 53.3)	15 (% 50)

Tablo 8. Griseofulvin grubunda **etkili** ve **etkisiz** tedaviler.

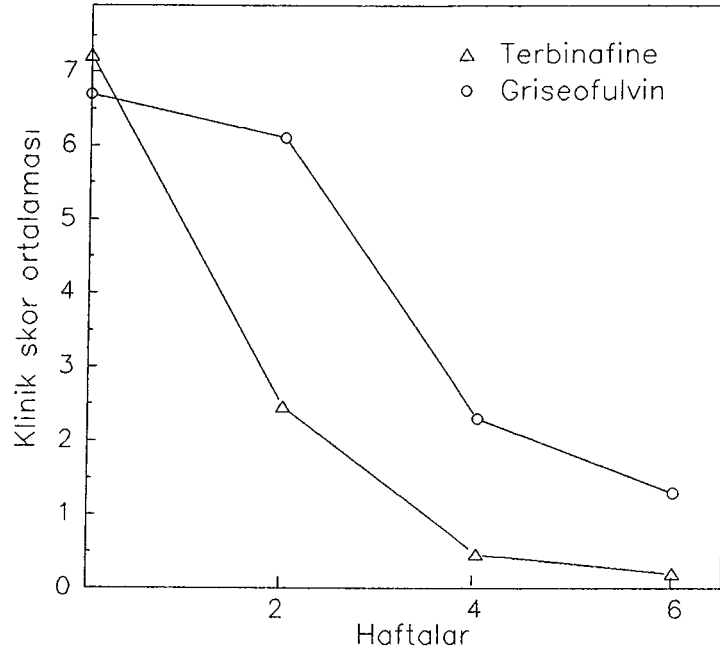
		I. Kontrol	II. Kontrol	III. Kontrol
Şifa		-	5	9
İyileşme	Belirgin iyileşme	-	8	6
	Kısmi iyileşme	-	1	-
ETKİLİ TEDAVİ		-	14 (% 46.6)	15 (% 50)
ETKİSİZ TEDAVİ		30 (% 100)	16 (% 53.3)	15 (% 50)

II. Kontrolde 5 hastada şifa, 8 hastada belirgin iyileşme ve 1 hastada kısmi iyileşme olmak üzere toplam 14 (% 46.6) hastada tedavi **etkili** bulundu. 16 (% 53.3) hastada ise tedavi **etkisizdi**.

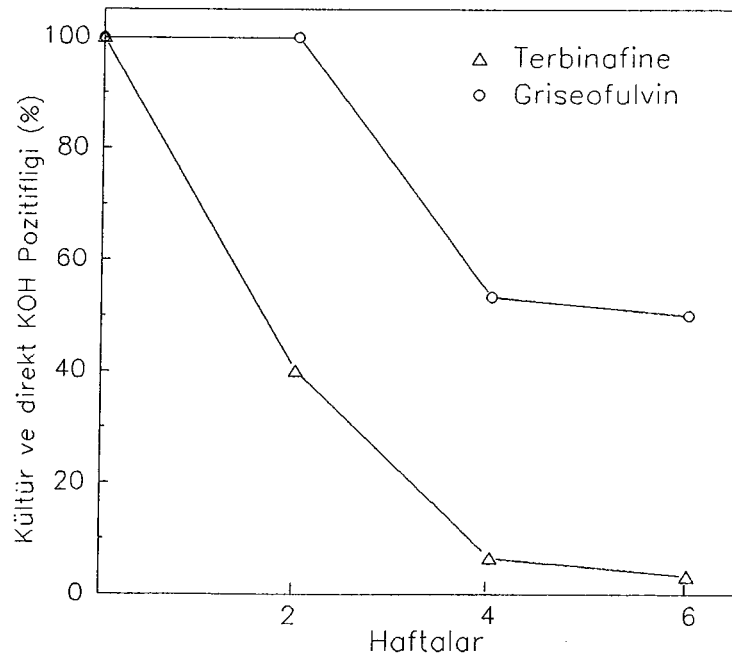
Son kontrolde 9 hastada şifa, 6 hastada belirgin iyileşme olmak üzere toplam 15 (% 50.0) hastada tedavi **etkili** olarak değerlendirilirken, kalan 15 (% 50) hastada tedavi **etkisizdi**.

Terbinafine ve griseofulvin grubundaki klinik scor ortalamasındaki düşüşler karşılaştırılmalı olarak Şekil 2'de gösterilmiştir. Şekil 3'de ise her iki tedavi grubundaki kültür ve direkt mikroskopi pozitifliğindeki düşüşler karşılaştırılmalı olarak gösterilmiştir.

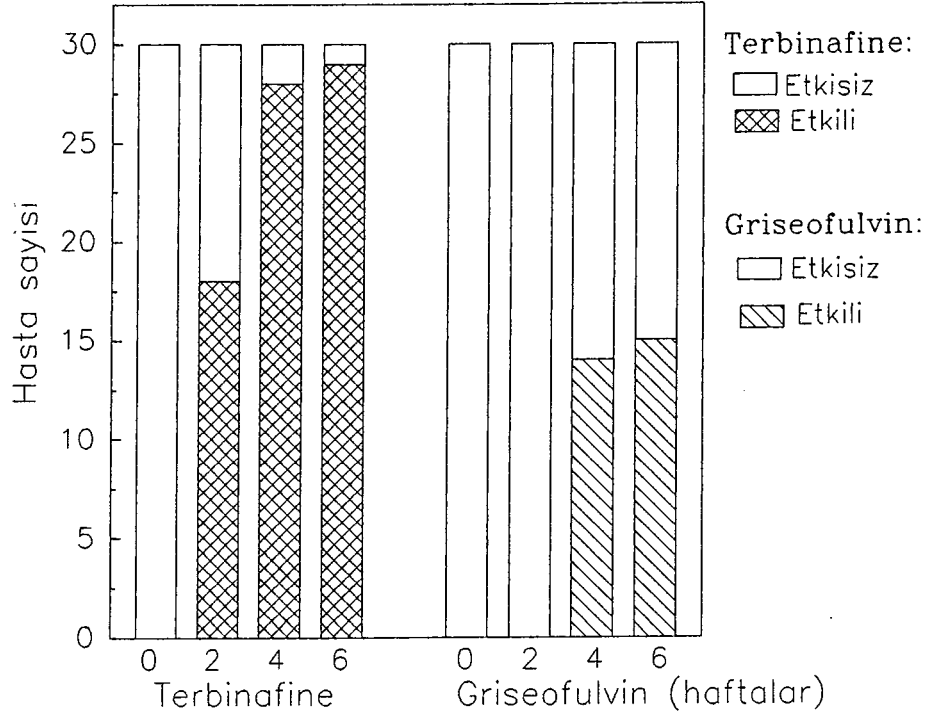
Buna göre tedavilerin hemen bitiminde tespit edilen etkili tedavi sayısı terbinafine gurubunda 18 (% 60) iken, bu sayı griseofulvin grubunda 14 (% 46.6)'dür. Bu dönemde tedavi etkinliği açısından iki grup arasındaki fark anlamlı değildir ($p > 0.05$).



Şekil 2. Terbinafine ve griseofulvin gruplarında klinik skor ortalamalarındaki düşüşler.



Şekil 3. Terbinafine ve griseofulvin gruplarında kültür ve KOH pozitifliğindeki düşüşler.



Şekil 4. Terbinafine ve griseofulvin gruplarındaki etkili ve etkisiz tedaviler.

Takip dönemi sonundaki karşılaştırmada her iki tedavi grubunda tesbit edilen en yüksek **etkili tedavi** sayısı ve oranı esas alınmıştır. Buna göre takip dönemleri sonundaki kontrollerde terbinafine grubunda **etkili tedavi** sayısı 29'a yükselirken (% 96.6); griseofulvin grubunda 15 olarak (% 50) bulunmuştur. Bu dönemde tedavi etkinliği açısından iki grup arasındaki fark ileri derecede anlamlıdır ($p < 0.001$).

Terbinafine ve griseofulvin gruplarındaki **etkili ve etkisiz** tedaviler Şekil 3'de verilmiştir.

14 günlük terbinafine tedavisiyle klinik ve mikolojik şifa görülen t. pedise ait **tedavi öncesi ayağın durumu** Resim 7'de, **tedaviden sonraki durumu** ise Resim 8'de gösterilmiştir.

İlaçların güvenilirliği ve tolerabilitesi açısından yapılan

değerlendirmelerde; her iki tedavi grubunda da ilacı bıraktıracak şiddette ağır yan etkiye rastlanmadı.

Terbinafine grubundaki 43 hastanın 4'ünde hafif şikayetler gözlemlendi. Bir hastada ilk günlerde mide bulantısı, bir hastada eskiden beri mevcut olan baş ağrısında artma, bir diğer hastada deride (özellikle palmoplantar) soyulmalar tesbit edildi. Kadın hastalardan birisi tedavinin sonuna doğru tat alma duyusunda bozulmadan şikayet etti, bu durum birkaç gün içinde düzeldi.

Griseofulvin grubunda 9 hasta baş ağrısından ve uyuklamadan şikayetçi iken, 8 hasta mide bulantısından dolayı ilk günlerde tedaviye birkaç gün ara verip rahatsızlıkları hafifleyince tedaviye devam ettiler. Bu grupta değerlendirilen hasta sayısı 42 idi.

Her iki tedavi grubunda görülen yan etkilerin karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir. Terbinafine grubunda yan etki görülen toplam vaka sayısı 4 (% 9.3), griseofulvin grubunda yan etki görülen toplam vaka sayısı 17 (% 40.46) olarak bulunmuştur. İlaçların güvenilirliği ve tolerabilitesi açısından iki grup arasındaki fark çok anlamlıdır ($p < 0.005$).

T. pedisli 85 hastanın ikisi şiddetli id reaksiyonu dolayısıyla oral kortikosteroid tedavisi gördüler. Kültürlerinde dermatofit üremesi görülmeyen bu hastalar tedavi etkinliği yönünden değerlendirilmediler.

Tablo 9. Her iki tedavi grubundaki yan etkilerin karşılaştırılması.

	Yan etki görülen hasta sayısı	Oran
Terbinafine (n=43)	4	% 9.3
Griseofulvin (n=42)	17	% 40.46