

157040





T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**SEBOREİK DERMATİT YÜZ TUTULUMU TEDAVİSİNDE
KETOKONAZOL % 2 KREM İLE METRONİDAZOL % 0,75
JELİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. DİLEK SEÇKİN GÜN
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Oya Gürbüz

İSTANBUL, 2004

ÖNSÖZ

*Tezin yazılmasında büyük özen gösteren, emek harcayan, bana ışık tutan ve destek olan tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Oya Gürbüz'e;
uzmanlık eğitimim boyunca daima bilimsel ve sıcak bir çalışma, öğrenme ve üretme ortamı sağlayan ve desteklerini yakından hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Tülin Ergun, Doç. Dr. Deniz Yücelten ve Doç. Dr. Zeynep Demirçay'a;
tezin, çift kör özelliği bozulmadan yürümesini sağlayan ve her zaman yanımda olan sevgili arkadaşım Dr. Özlem Akın'a;
tezi yazma aşamasında bana destek olan Prof. Dr. Hakan Yöney'e;
tezin istatistiksel değerlendirmesini yapan Yrd. Doç. Nural Bekiroğlu'na;
çalışmada kullanılan ilaçları, plasebo formlarıyla birlikte sağlayan Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş.'ye ve Orva İlaç San. ve Tic. A.Ş.'ye; asistan arkadaşlarıma ve anabilim dalı sekreterimiz Emre Çelik'e teşekkür ederim.*

Mart 2004

Dilek Seçkin

ÖZET

Seboreik dermatit, oldukça sık rastlanan, kronik seyirli, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Yakın zamanda yapılan az sayıda çalışmada, topikal metronidazolün tedavide etkili olduğu gösterilmiştir. Amacımız, randomize, çift kör, prospektif bir çalışmayla, metronidazol % 0,75 jelin seboreik dermatit tedavisindeki etkinliğini, etkinliği daha önce kanıtlanmış bir ajan olan ketokonazol % 2 krem ile karşılaştırmaktır.

En az 2 aydır seboreik dermatiti olan hastalar arasından yüz tutulumu olan toplam 44 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 2 gruba ayrıldı, bir grup ketokonazol krem ile birlikte metronidazol jelin bazını, diğer grup metronidazol jel ile birlikte ketokonazol kremin bazını 4 hafta süreyle kullandı. Klinik değerlendirme için, bazal, 2. ve 4. haftalarda, klinik şiddet skoru, görsel analog skala ile ölçülen kaşıntı skoru ve 4. haftada hasta ve araştırmacı tarafından yapılan global değerlendirme kullanıldı.

Toplam 34 hasta 4 haftalık tedavi dönemini tamamlayarak istatistiksel değerlendirmeye alındı. Dördüncü haftada ortalama klinik şiddet skoru ketokonazol grubunda 11,9'dan 3,4'e, metronidazol grubunda 13,3'den 5,1'e düştü. Skordaki bu düşüşler, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Klinik şiddet skorunda ortalama azalma ketokonazol grubunda % 67,3, metronidazol grubunda % 53,5 olarak bulundu. İki değer karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kaşıntı skoru, her iki grupta da azaldı, ancak yalnız metronidazol grubunda bazale göre istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi. Hastalar ve araştırmacı tarafından yapılan global değerlendirmeler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tedavi, her iki grupta da oldukça iyi tolere edildi. Yan etkiler, ketokonazol grubunda, metronidazol grubuna göre daha fazla görülmesine rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak, metronidazol jelin seboreik dermatit yüz tutulumu tedavisinde etkili ve güvenli, alternatif bir ilaç olduğunu ve etkinliğinin, ketokonazol krem ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediğini söyleyebiliriz.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: seboreik dermatit, metronidazol, ketokonazol

ABSTRACT

Seborrheic dermatitis is a common, chronic, inflammatory disease of the skin. Recently, a few studies have shown that topical metronidazole is effective in the treatment of seborrheic dermatitis. Our purpose is to compare the efficacy of metronidazole 0,75 % gel with ketoconazole 2 % cream- an agent that has been shown to be effective- in the treatment of seborrheic dermatitis in a randomized, double-blind, prospective study.

Among the patients who had seborrheic dermatitis for at least two months, the ones with facial involvement were included in the study. A total of 44 patients were involved. Patients were randomized into two treatment groups. One group used ketoconazole cream with the vehicle of metronidazole gel while the other group used metronidazole gel with the vehicle of ketoconazole cream for 4 weeks. Clinical severity score and pruritus score measured by visual analogue scale at baseline, 2nd and 4th weeks were used for clinical assessment. In addition, patients and the investigator made a global evaluation at 4th week.

A total of 34 patients completed the treatment. The mean clinical severity score decreased from 11,9 to 3,4 and from 13,3 to 5,1 in the ketoconazole and metronidazole groups, respectively. The decrease in the score was statistically significant in both groups. The mean of the percentage decrease in clinical severity score was 67,3 % in the ketoconazole group and 53,5 % in the metronidazole group, the difference was not statistically significant between the two groups. Pruritus score decreased in both groups but only in metronidazole group was this decrease statistically significant compared with baseline. Global evaluations made by the patients and investigator were not statistically different between the two groups. Treatment was well tolerated by the patients in both groups. Side effects were more frequent in ketoconazole group but the difference was not statistically significant.

We conclude that metronidazole gel is an alternative, effective and safe treatment option in facial seborrheic dermatitis and this efficacy is statistically comparable with that of ketoconazole cream.

KEYWORDS: seborrheic dermatitis, metronidazole, ketoconazole

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT (İNGİLİZCE ÖZET)	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Etiyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.1. Mikrobiyal ajanlar	3
2.1.2. Sebore	4
2.1.3. Diğer faktörler	5
2.2. Seboreik Dermatit ve HIV Enfeksiyonu	5
2.3. Klinik Bulgular.....	6
2.3.1. Erişkin tipi seboreik dermatit.....	6
2.3.2. İnfantil seboreik dermatit.....	6
2.4. Tedavi.....	7
2.4.1. Genel tedavi prensipleri	7
2.4.2. Tedavi seçenekleri	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM	10
3.1. Hasta Seçimi.....	10
3.2. Tedavi Protokolü.....	11
3.3. Klinik Değerlendirme ve İzlem.....	12
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	13
4. BULGULAR	14
4.1. Hastaların Özellikleri	14
4.2. Klinik Değerlendirme Sonuçları	16
4.3. Yan Etkiler	23
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇLAR	31
KAYNAKLAR.....	32

Ek-1 (ARAŞTIRMA ETİK KURULU ONAYI)	38
Ek-2 (BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FOMU).....	39



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Seboreik dermatit toplumda oldukça sık rastlanan, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Saçlı deri, yüz, sırt, göğüs ortası, koltuk altı ve kasıklar gibi vücudun farklı bölgelerini tutabilir. Özellikle yüz tutulumu, kaşıntı, yanma, gerilme gibi semptomların yanı sıra, oluşturduğu eritem ve deskuamasyon nedeni ile, hastalar açısından önemli kozmetik, psikolojik ve sosyal sorunlar oluşturabilmektedir.

Seboreik dermatit gibi kronik seyirli deri hastalıklarının tedavisinde, yinelemelerin önlenmesi, hastalığın remisyonda tutulabilmesi amacıyla uzun süreli veya periyodik topikal tedavilere gereksinim vardır. Bu tür topikal tedaviler, hafif-orta şiddette seboreik dermatit lezyonlarını genellikle kontrol altına alabilmekte ve sistemik tedavi gereksinimini azaltabilmektedir. Bu amaçla kullanılacak ajanların, etkinliklerinin yanısıra, kullanımı kolay ve emniyetli olmaları da hasta uyumunu artırabilmek açısından önemlidir.

Topikal kortikosteroidler, seboreik dermatit tedavisinde yıllardır kullanılmakta olan ilaçlardır. Hastalığı hızla kontrol altına alabilirler ancak tedavi kesildikten sonra lezyonlar çabuk yineleme eğilimindedir. Öte yandan topikal kortikosteroidler, iyi bilinen lokal yan etkileri nedeniyle, sadece kısa dönemler için uygulanabilen ve özellikle yüz tutulumunda uzun süreli kullanıma elverişli olmayan ajanlardır.

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada *Malassezia* cinsi mayaların hastalık etiolojisinde rolü olabileceğinin saptanması üzerine, antifungal ilaçlar seboreik dermatit tedavisinde, kortikosteroidlere alternatif olarak yaygın biçimde kullanıma girmiştir. Antifungallerin antiinflamatuvar özellikleri ile de etkili oldukları düşünülmektedir. Bunlar içinde ketokonazol, topikal olarak etkinliği kanıtlanmış, sık kullanılan bir ajandır. Yapılan çok sayıda çalışmanın sonuçlarına göre, uzun süreli topikal kullanımda hastalığı remisyonda tutabilme açısından etkili, yan etkilerinin az olması nedeniyle de güvenli olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı hastalarda topikal ketokonazol ile iritasyon veya kontakt sensitizasyon reaksiyonları gelişebilmekte, bazı hastalarda ise etkisi sınırlı kalmaktadır. Topikal olarak tedavide kullanılacak

diğer ajanlar içinde, propilen glikol, çinko piriton, selenyum sülfid, takrolimus ve lityum süksinat sayılabilir. Ancak bunların bir kısmı ülkemizde bulunmayıp, bir kısmı da tedavide yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle halen seboreik dermatit için alternatif topikal tedavi arayışı sürmektedir.

Metronidazol, topikal olarak, rozase tedavisinde yıllardır güvenle ve başarı ile kullanılmaktadır. Antiinflamatuvar özelliği nedeniyle etkili olduğu düşünülmektedir. Rozase hastalarında metronidazolün topikal kullanımı ile çok az yan etki görülmekte, bu nedenle yüz kullanımında emniyetli bir ajan olarak kabul edilmektedir. Metronidazolün uzun süreli topikal kullanımı ile bu hastalarda yine uzun süreli remisyonlar sağlanabilmektedir. Zaman zaman gözlenen rozase ve seboreik dermatit birlikteliği ve klinik uygulamalarda bu hastalarda da metronidazol ile olumlu sonuç alınması, bu ajanın seboreik dermatit yüz tutulumu tedavisinde bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde, metronidazolün seboreik dermatit tedavisinde topikal olarak kullanımıyla ilgili iki çalışma bulunmaktadır. Her iki çalışmada da metronidazol plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaların birinde plaseboya üstün bulunurken, diğerinde, tedavide etkili olmasına rağmen bu etki plasebodan istatistiksel olarak farksız bulunmuştur. Metronidazolün diğer topikal ajanlarla karşılaştırıldığı bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmamızda, metronidazolün seboreik dermatit tedavisindeki etkinliğini, etkinliği daha önce pek çok çalışmada kanıtlanmış olan ketokonazol ile karşılaştırmayı amaçladık. Bu şekilde, sistemik tedavi gerektirmeyen seboreik dermatit hastalarında, yüz tutulumu için, metronidazolün alternatif bir seçenek olup olamayacağı gösterilmek istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Seboreik dermatit, derinin sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Toplumda görülme sıklığı %3-5 olarak bildirilmektedir. En sık görüldüğü yaşlar, hayatın ilk üç ayı ve dördüncü-yedinci dekadlar arasındadır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık rastlanır. Hastalık, alevlenme ve remisyon dönemleri ile kronik bir seyir izler^{1,2}.

2.1. Etioloji ve Patogenez

Seboreik dermatitin etiolojisine yönelik bazı teoriler bulunmakla birlikte hastalığın patogenezini tam olarak anlayamamıştır.

2.1.1. Mikrobiyal ajanlar

Malassezia cinsi mayaların seboreik dermatitteki rolüyle ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. *Malassezia* cinsi mayalar sekiz türe ayrılmış olup bunlar içinde seboreik dermatit lezyonlarında, ağırlıklı olarak, *Malassezia restricta* ve *Malassezia globosa* türlerinin rolü olduğu ileri sürülmektedir³.

Malassezia, derinin kalıcı florasının bir elemanı olup çeşitli hazırlayıcı faktörlerin varlığında fırsatçı bir patojen olarak davranabilir. Seboreik dermatit dışında, pitriasis versikolor ve *Pityrosporum* follikülitinin de etiolojisinde yer alır.

Malassezia ile seboreik dermatit arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, bu mayalara karşı immün yanıtın hastalık gelişimindeki rolü üzerinde durulmaktadır. Bu konudaki sonuçlar birbiriyle çelişkilidir. Yapılan çalışmalarda, *Malassezia*'ya karşı humoral immün yanıt ve hücrel immün yanıt azalmış, artmış ya da değişmemiş olarak saptanmıştır⁴⁻¹⁰. Bir çalışmada, seboreik dermatitli hastalarda saptanan NK1+ ve CD16+ hücrelerdeki artış, *Malassezia* tarafından salınan ürünlere karşı irritan

veya non-immünojenik bir yanıtın olduğunu göstermiştir¹¹. Ancak tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, seboreik dermatitli hastalarda *Malassezia*'ya karşı immün yanıtta kesin olarak saptanmış bir yetersizlik bulunmamaktadır.

Benzer şekilde, *Malassezia* sayısı ile seboreik dermatit arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da birbiriyle çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalarda *Malassezia* sayısı seboreik dermatitli hastalarda yüksek bulunmuş ve hastalık şiddetiyle ilişki göstermiştir^{12,13}. Bazı çalışmalarda ise *Malassezia* sayısı lezyonlu ve lezyonsuz deride ve sağlıklı kontrollere göre farklı bulunmamıştır¹⁴. Başka bir çalışmada da *Malassezia* sayısının lezyonlu deride, lezyonsuz deriye oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir¹⁵. Bu farklı ve çelişkili sonuçlar, büyük olasılıkla, örnekleme tekniğindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. *Malassezia*'nın hastalık gelişiminde rolü olduğuna dair en iyi kanıt, antifungal ilaçlarla organizma sayısının azalması ve kliniğin düzelmesi, hastalığın yinelenmesi durumunda ise organizma sayısının artmasıdır.

2.1.2. Sebore

Seboreik dermatit, başlıca, sebace bezlerden zengin bölgelerde ortaya çıkar ve genellikle artmış sebum üretimi ile birlikte dir. Artmış sebum ise, *Malassezia*'nın üremesi için uygun bir ortam yaratır. Yeni doğanlarda seboreik dermatitin yüksek oranda görülmesi, bu dönemde anneden geçen androjenlerin etkisiyle, sebace bezlerin boyutlarında ve aktivitelerinde artış olması nedeniyledir. Ancak hastaların hepsinde sebum üretiminde artış saptanmaz. Bu nedenle sebum miktarı, tek başına belirleyici faktör değildir¹⁶.

Seboreik dermatitli hastalarda deri yüzey lipidlerinin bileşimi de araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada, bu hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, deri yüzeyinde kolesterol ve trigliserit miktarları artmış, skualen ve serbest yağ asitleri azalmış olarak saptanmıştır¹⁷.

2.1.3. Diğer faktörler

Çeşitli ilaçlar seboreik dermatit benzeri lezyonlara yol açabilir. Bunlar içinde, arsenik, altın, metildopa, simetidin ve nöroleptikler sayılabilir¹.

Seboreik dermatit, sinir sistemini ilgilendiren çeşitli hastalıklarla birlikte bulunabilir. Bunlar içinde en önemlisi Parkinson hastalığıdır. Bunun dışında, epilepsi, fasiyal paralizi, siringomiyeli, poliomyelit gibi hastalıklar da sayılabilir¹. Bir çalışmada, nörolojik hastalıklarda seboreik dermatitin sık görülmesinin sebebinin, sebum salgısındaki artışa değil, hareketsizlik nedeniyle, üretilmiş sebum havuzunun artışına bağlı olduğu ileri sürülmüştür¹⁸.

Fiziksel faktörler hastalığın seyrini etkileyebilir. Seboreik dermatit özellikle kış aylarında ve nemin düşük olduğu ortamlarda alevlenme gösterir. Ultraviyolenin ise hastalığı artırıcı veya azaltıcı yönde etkileri olabilir.

Stres de hastalığı alevlendiren faktörlerden biri olarak sayılmaktadır.

2.2. Seboreik Dermatit ve HIV Enfeksiyonu

Seboreik dermatit, HIV enfeksiyonu olan hastalarda görülen en sık deri hastalıklarından biridir. Klasik formdan farklı olarak, daha yaygın ve şiddetli, tedaviye dirençli olma eğilimindedir. Bu tür hastalarda seboreik dermatit bazen öncü bir bulgu olabileceğinden, yüksek riskli kişilerin HIV enfeksiyonu açısından taranması gerekir^{19,20}.

2.3. Klinik Bulgular

2.3.1. Erişkin tipi seboreik dermatit

Seboreik dermatit, saçlı deriye sınırlı kepeklenme tablosundan tüm gövdeyi tutabilen eritrodermaya kadar değişen bir klinik yelpaze içinde görülebilir.

Seboreik dermatit, klasik olarak saçlı deride, kaşlarda, alında, burun kenarlarında, yanaklarda, çenede, kulak içi ve arkalarında, göğüs ve sırt ortasında, daha az olarak da koltuk altı, göbek deliği ve kasıklarda yerleşir. Eritemli, sarımsı renkli, yağlı, skuamli, genellikle de kaşıntılı lezyonlarla karakterizedir. Keskin sınırlı, anüler lezyonlar görülebilir. Kronik otitis eksterna ve seboreik blefarit bazen hastalığın tek bulgusu olabilir.

2.3.2. İnfantil seboreik dermatit

Seboreik dermatit, hayatın ilk ayları içinde özellikle saçlı deriyi ve kıvrım bölgelerini etkiler. Bazen yüz, göğüs ve boyun gibi diğer alanlar da tutulabilir. Saçlı deri tutulumu karakteristiktir. Yağlı, kalın, yapışık skuamlar "konak" olarak adlandırılan tabloya yol açar. Prognoz genellikle iyidir. Bu çocuklarda erişkin dönemde seboreik dermatit geliştirme riski artmış değildir. Nadiren eritroderma gelişebilir.

2.4. Tedavi

2.4.1. Genel tedavi prensipleri

Seboreik dermatit kronik bir seyre sahip olduğundan, tedavi ile hedeflenen, hastalığı kontrol altında tutmak olmalıdır ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Bu yaklaşım içerisinde kullanılacak ajanların hastaya zarar vermeyecek nitelikte olması ana prensiplerden biridir.

Seboreik dermatit lezyonları, genel olarak, yıkama sıklığının artırılmasıyla iyileşme eğilimi gösterir. Ancak nadiren, kuru derili kişilerde, sık yıkama ile hastalık kötüleşebilir. Hafif olgularda, çinko pirition, selenyum sülfid ve ketokonazol içeren antiseboreik şampuanların haftada bir-iki kez kullanımı tedavi için yeterli olabilir. Bu şampuanlar, daha şiddetli olgularda yardımcı ajan olarak tedaviye eklenebilirler.

Saçlı derinin yapışık skuamlı lezyonları salisilik asit içeren preparatlar veya özellikle infantil dönemde zeytinyağı ile kaldırılabilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığında uygun antibiyotik tedavisi yapılmalıdır.

2.4.2. Tedavi seçenekleri

Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler genellikle kısa süreli kullanım için tercih edilirler. Idame tedavisi için uygun değildirler. Saçlı deride güçlü, yüzde ise zayıf etkili steroidler kullanılır. Uzun süreli kontrolsüz kullanım, yüzde, steroid dermatiti, perioral dermatit, *rebound* fenomeni ve steroide bağlı rozase gibi yan etkilere yol açabilir. Seboreik dermatit genellikle topikal tedaviye iyi yanıt veren bir hastalık olmasına rağmen, yaygın ve şiddetli formlarında sistemik kortikosteroidler kısa süre için kullanılabilirler.

Antifungaller

Seboreik dermatit tedavisinde antifungal ilaçlar, topikal veya sistemik olarak çok sık kullanılırlar ve oldukça etkilidirler. Bu etkileri, *Malassezia*'ya karşı olan aktiviteleri dışında, antiinflamatuvar özellikleri ile de açıklanmaktadır. Antifungal preparatların antiinflamatuvar aktivitelerini araştıran in vivo bir çalışmada, sikloproksolamin, terbinafin ve naftifin en güçlü, ketokonazol ise orta dereceli antiinflamatuvar aktivite göstermiştir²¹. Topikal ajanlar içinde en çok tercih edilen ketokonazolün, % 2'lik şampuan ve krem formlarının etkinliği çok sayıda çalışmayla kanıtlanmıştır. Dört haftalık kullanımda yanıt oranları % 63 ile % 90 arasında değişmektedir²²⁻³⁰. Ketokonazol topikal steroidlerle karşılaştırıldığı çalışmalarda, steroidlere benzer etkinlikte bulunmuş, *Malassezia*'yı daha etkin bir şekilde baskılamasından dolayı, tedavi sonrası izlem döneminde daha uzun süreli remisyon sağlamıştır^{28,29}. Uzun süreli kullanım, özellikle de idame tedavisi için uygun ve emniyetli bir seçenektir. Azol grubu içinde seboreik dermatit tedavisinde kullanılabilecek diğer topikal ajanlar, mikonazol, bifonazol ve flukonazoldür³¹⁻³³. Terbinafin ve sikloproksolamin, diğer topikal antifungal seçenekleridir^{34,35}.

Şiddetli, topikal tedaviye yeterli yanıt olmayan hastalarda antifungaller sistemik olarak da kullanılabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, oral itrakonazol uzun süreli periyodik kullanıldığında hastalığı remisyonunda tutma açısından etkili olmuştur³⁶. Terbinafin, sistemik kullanımda *Malassezia*'ya karşı antifungal etkisi düşük bir ajan olarak bilinmesine rağmen, seboreik dermatitte oral kullanıldığında etkili olduğuna dair yayınlar da mevcuttur³⁷. İn vitro bir çalışmada terbinafinin serbest radikal tutucusu olduğu gösterilmiş ve bu yol ile in vivo olarak antiinflamatuvar aktivite gösterebileceği yorumu yapılmıştır³⁸. Sistemik olarak kullanıldığında etkili bulunmuş bir diğer antifungal, flukonazoldür³⁹.

Metronidazol

Metronidazol bir nitroimidazol olup, % 0,75'lik jel veya % 1'lik krem formuyla rozase tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Seboreik dermatit tedavisinde

ise topikal metronidazolün kullanımıyla ilgili literatürde iki çalışmaya rastlanmıştır. Her ikisi de metronidazolün plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör çalışmalardır. Bunlardan Parsad ve ark.'nın yaptığı çalışmada⁴⁰, metronidazol plaseboya üstün bulunmuş, Koca ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise⁴¹ metronidazol jel seboreik dermatit tedavisinde etkili olmasına rağmen bu etki plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Her iki çalışmada da metronidazolün antiinflamatuvar aktivitesi üzerinde durulmuştur.

Takrolimus ve pimekrolimus

Takrolimus ve pimekrolimus, son dönemde geliştirilmiş, topikal makrolaktam grubu immünmodulatuvar ilaçlardır. Pek çok farklı inflamatuvar deri hastalığında kortikosteroidlere alternatif olarak kullanıma girmişlerdir.

Yakın zamanda yapılan açık pilot bir çalışmada, topikal takrolimus, seboreik dermatit yüz tutulumu olan hastalarda hızlı bir iyileşme sağlamıştır⁴². Başka bir çalışmada da takrolimus benzer şekilde etkili bulunmuş, bu etki, takrolimusun antiinflamatuvar özelliği yanında in vitro olarak saptanmış *Malassezia*'ya karşı antifungal aktivitesi ile de açıklanmıştır⁴³. Pimekrolimus, takrolimusa benzer şekilde seboreik dermatit tedavisinde etkili bulunmuştur⁴⁴.

Diğer tedaviler

Diğer tedavi seçenekleri arasında, topikal kalsipotriol ve takalsitol, seçilmiş hastalarda kullanılabilir⁴⁵. Lityum süksinat ve lityum glukonat, ülkemizde bulunmayan ancak topikal olarak tedavide başarılı olabilen ajanlardır^{46,47}. Dirençli olgularda denenmiş ve etkili olmuş diğer tedaviler arasında oral isotretinoin¹⁸ ve dar-bant UVB⁴⁸ sayılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Seboreik dermatit yüz tutulumu tedavisinde metronidazol % 0,75 jel ile ketokonazol % 2 kremin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla, çift kör, randomize, prospektif bir çalışma planlandı. Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı^a (onay tarihi: 1.6.2002, sayı: Mar-YÇ-2002-0047). Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve onam formu^b hasta ve araştırmacı tarafından imzalandı.

3.1. Hasta Seçimi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve en az iki aydır seboreik dermatiti olan hastalar arasından yüz tutulumu olanlar çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. İmidazollere allerji
2. Gebelik ve emzirme dönemi
3. Önceki iki hafta içinde topikal tedavi (kortikosteroid, antibiyotik, antifungal), önceki dört hafta içinde sistemik tedavi (kortikosteroid, antibiyotik, antifungal, retinoid, immünsupresif) kullanımı
4. Eşlik eden psoriasis varlığı
5. Eşlik eden rozase varlığı
6. Akne vulgaris veya yüz tutulumu gösteren başka hastalık varlığı
7. AntiHIV pozitifliği
8. On dört yaşından küçük olma

^a Ek 1, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu Onayı

^b Ek 2, Bilgilendirilmiş onam formu

9. Sistemik tedavi gereksinimi (Eritrodermik veya şiddetli seboreik dermatiti olan hastalar, sistemik tedavi gerektiren hastalar olarak kabul edildi. Yüz dışında en az üç seboreik bölgedeki tutulum şiddetleri, bu bölgeler için hesaplanan maksimum skorun % 70'inden fazla olan hastalar, şiddetli seboreik dermatiti olan hastalardır)
10. Başlangıç skorunun beşten küçük olması (Bu hastalar, seboreik dermatit lezyonları çok hafif olduğundan, tedaviye yanıtları yeterince değerlendirilemeyeceği için çalışmaya alınmadı)

3.2. Tedavi Protokolü

Çalışmaya alınan hastalar, çalışmaya alınma sıralarına göre randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Bir grup ketokonazol % 2 krem ile birlikte metronidazol % 0,75 jelin bazını, diğer grup ise metronidazol % 0,75 jel ile birlikte ketokonazol % 2 kremin bazını 4 hafta süreyle kullandı (*double dummy technique*). Her iki ürün de baz formlarıyla birlikte üretici firmalar tarafından sağlandı (Ketoral® krem; Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş., Roza® jel; Orva İlaç San. ve Tic. A.Ş.). Tedaviler araştırmacı dışında bir hekim (Ö.A.) tarafından hastalara verildi. Hastalara, metronidazol jel ve bazını sabah, ketokonazol krem ve bazını akşam kullanmaları söylendi. Saçlı deri tutulumu olan hastalara, gerektiğinde, yalnız saçlı deriye uygulamak üzere, klobetazol propionat saç losyonu ve çinko piriton şampuan önerildi. Eşlik eden gövde tutulumu varlığında, göğüs ve sırt lezyonlarına yüze sürülen ilaçlar, koltuk altı ve kasık gibi kıvrım bölgelerine ise ketokonazol ve metronidazolün bu alanlarca irritasyon geliştirebilme olasılığı nedeniyle, lezyonların şiddetine uygun güçte topikal kortikosteroidler verildi. Ancak yüz dışındaki bölgelerin klinik değerlendirmesi istatistiksel değerlendirmeye katılmadı. Ek nemlendirici gereksinimi olan hastalara tek tip nemlendirici (Basiscreme™; GlaxoSmithKline) önerildi.

Dört haftalık çalışma süresini tamamlayan hastalardan bazal skora göre % 70'den fazla iyileşme gösterenler, ayrıca, elde edilen iyileşmenin, tedavi sıklığını azaltmakla devam edip etmeyeceğini anlamak amacıyla, kullanmakta oldukları tedaviye, dört hafta daha, ancak güneşli olmak üzere devam ettiler. Yine tedavi

süresi sonunda % 20-70 arası iyileşme gösteren hastalara, iki ilacın birlikte kullanımı ile etkinin artırılıp artırılmayacağını gözlemek amacıyla, 4 hafta süre ile, kullanmakta oldukları plasebo yerine aktif maddeyi içeren diğer ilaç ilave edildi. % 20'den az iyileşme gösteren veya kötüleşen hastalarda çalışma dışı diğer tedavi seçeneklerine geçildi. Çalışma sırasında herhangi bir dönemde, bazal skorun % 50'sinden fazla artış gösteren hastalarda tedavi sonlandırıldı.

3.3. Klinik Değerlendirme ve İzlem

Klinik değerlendirme, lezyon ve kaşıntı şiddetinin skorlanması ve ayrıca hasta ve araştırmacı tarafından global değerlendirme şeklinde yapıldı.

Klinik şiddet skoru: Eritem ve deskuamasyon 0 - 3 arasında derecelendirildi (0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli). Yüz; kaşlar, alın, nazolabial kıvrımlar, yanaklar, çene, kulak arkaları ve içleri olmak üzere altı bölgeye bölündü. Her bölge için hesaplanan eritem ve deskuamasyon toplanarak toplam klinik şiddet skoru elde edildi. Bu sisteme göre maksimum skor 36 olarak hesaplandı. Bu skor, tedavinin başlangıcında, 2. ve 4. haftalarda, gūnaşırı tedavi veya kombinasyon tedavisine geçenlerde ayrıca 8. haftada yapıldı.

Klinik şiddet skorunda, başlangıca göre;
 % 20'den az azalma yanıtızsızlık,
 % 20 - 49 arası azalma hafif derecede iyileşme,
 % 50 - 69 arası azalma orta derecede iyileşme,
 % 70'den fazla azalma ise belirgin iyileşme olarak kabul edildi.

Kaşıntı şiddeti: Hastalar tarafından, tedavinin başlangıcında, 2. ve 4. haftalarda, gūnaşırı tedavi veya kombinasyon tedavisine geçenlerde ayrıca 8. haftada, 10'un şiddetli ucu temsil ettiği 10 cm.lik görsel analog skala (vizüel analog skala, VAS) ile belirlendi.

Global değerlendirme: Hastalar ve araştırmacı tarafından, 4. haftada yapıldı. Hastalar ve araştırmacı, "belirgin düzelme, orta derecede düzelme, düzelme var ama

yetersiz, düzelme yok” seçeneklerinden birini işaretleyerek hastalığın genel olarak tedaviye yanıtını değerlendirdiler.

Her hasta 2. ve 4. haftalarda, günaşırı veya kombinasyon tedavisine geçen hastalar ise ayrıca 8. haftada yan etkiler açısından değerlendirildi. İlacı sürmeyi takiben ortaya çıkan kaşıntı, yanma, kızarıklık, kuruluk kaydedildi.

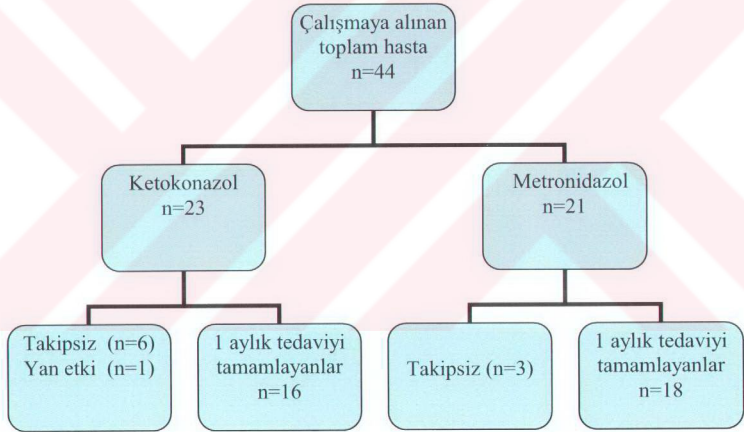
3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İki grubu hastaların özellikleri açısından karşılaştırmak amacıyla, nitel veriler için ki-kare testi, nicel veriler için bağımsız gruplarda t-testi kullanıldı. Grup içi klinik şiddet skoru ve kaşıntı skoru, tekrarlayan ölümler için ANOVA testi ile değerlendirildi. Fark anlamlı bulunduğunda, bazal, 2. hafta ve 4. hafta skorlarını karşılaştırmak amacıyla student Newman Keuls  oklu karşılaştırmaya testi kullanıldı. Gruplar arası, 4. haftada klinik şiddet skorundaki bazale göre değişim yüzdesinin ortalaması, bağımsız gruplarda t-testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Haziran 2002 - Aralık 2003 tarihleri arasında çalışmaya alınan toplam 44 hastanın 23'ü ketokonazol, 21'i metronidazol grubunda yer aldı. Bu hastalardan 9'u takipten çıktı. Ketokonazol grubunda 1 hastada, 2. haftada yan etki nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Toplam 34 hasta 1 aylık tedaviyi tamamlayarak istatistiksel değerlendirmeye alındı. Hastaların tedavi akış çizelgesi Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Hastaların çalışma içindeki akış çizelgesi.

Değerlendirmeye alınan hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Her iki grup, hastaların özellikleri açısından karşılaştırıldığında, cinsiyet, hastalık süresi, bazal şiddet skorları, tedavi gerektiren saçlı deri ve gövde tutulumu varlığı yönünden benzer bulundu. Yaş açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,005$). Gövde tutulumu olan hastalardan sadece ketokonazol grubundaki 1 tanesi, kıvrım bölgelerindeki lezyonları için topikal steroid kullandı, diğer tüm hastalar yüzlerine sürdükleri kremleri gövde lezyonlarına da sürdüler. Ketokonazol grubunda 4 hasta, metronidazol grubunda 5 hasta ek olarak nemlendirici kullandı.

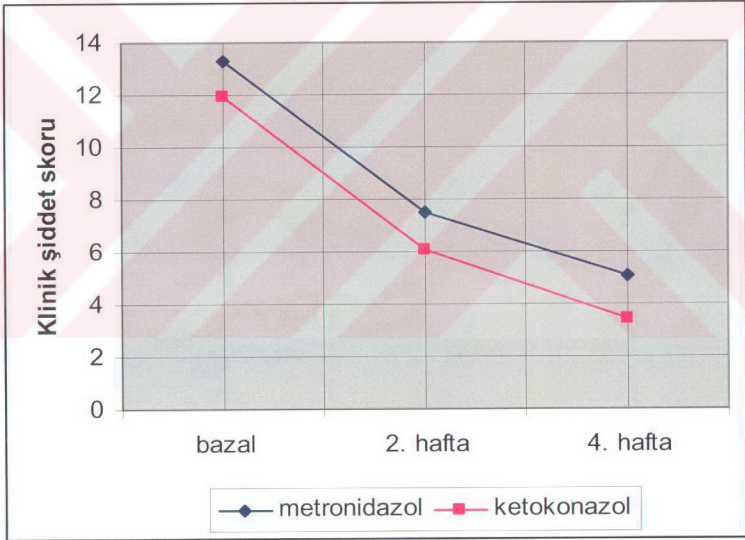
Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri.

	Ketokonazol (n=16)	Metronidazol (n=18)	p* değeri
Yaş (ort) (min - maks)	28,7 (16-39)	43,9 (19-81)	p = 0,005
Cinsiyet			
Kadın (n) (%)	7 (%43,8)	6 (%33,3)	p = 0,333
Erkek (n) (%)	9 (%56,2)	12 (%66,7)	
Hastalık süresi (ort) (yıl)	4,8	5,5	p = 0,687
Bazal klinik şiddet skoru (ort) (min-maks)	11,15 (6-32)	13,1 (5-31)	p= 0,369
Saçlı deri tutulumu (n) (%)	11 (%69)	10 (%56)	p= 0,198
Gövde tutulumu (n) (%)	4 (%25)	3 (%17)	p= 0,494

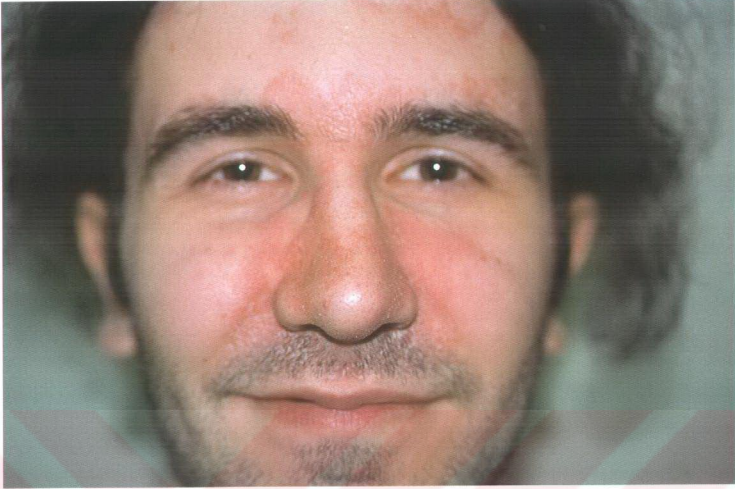
p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.2. Klinik Değerlendirme Sonuçları

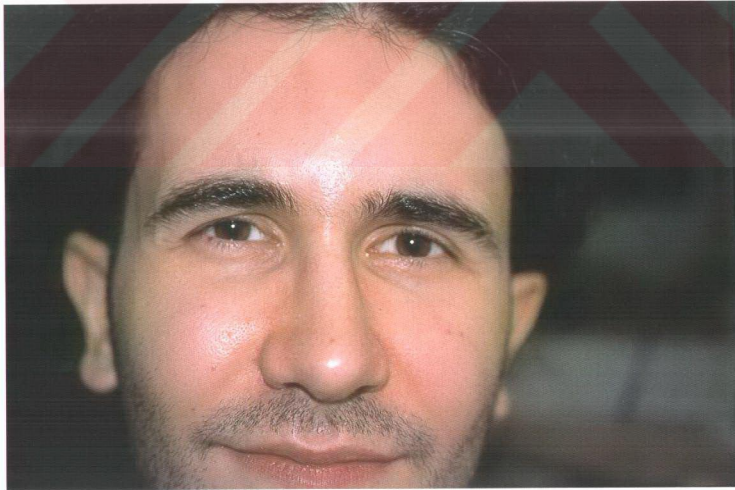
Değerlendirmeye alınan toplam 34 hastanın, bazal, 2. hafta ve 4. hafta ortalama klinik Şiddet skorları Şekil 2’de gösterilmektedir. Metronidazol grubunda ortalama klinik Şiddet skoru 13,3’den 4. haftada 5,1’e düştü (p < 0,001). Ketokonazol grubunda ortalama klinik Şiddet skoru 11,9’dan 4. haftada 3,4’e düştü (p < 0,001). Klinik Şiddet skorundaki bu dŐŐŐler, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ketokonazol krem kullanan bir hastanın bazal ve 4. hafta fotoğrafları sırasıyla Şekil 3 ve 4’te, metronidazol jel kullanan bir hastanın bazal ve 4. hafta fotoğrafları sırasıyla Şekil 5 ve 6’da görülmektedir.



Şekil 2. Her iki grupta bazal, 2. hafta ve 4. hafta ortalama klinik Şiddet skorları.



Şekil 3. Ketokonazol krem kullanan bir hastanın bazal görünümü.



Şekil 4. Ketokonazol krem kullanan bir hastanın 4. hafta görünümü.

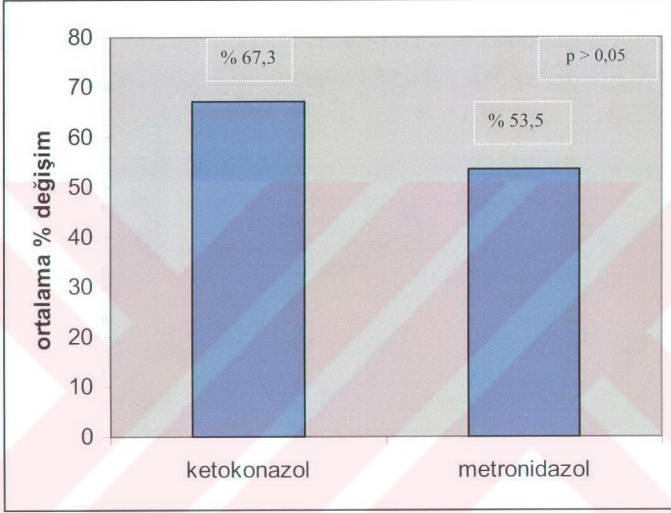


Şekil 5. Metronidazol jel kullanan bir hastanın bazal görünümü.



Şekil 6. Metronidazol jel kullanan bir hastanın 4. hafta görünümü.

Ketokonazolün 4 haftalık kullanımı ile klinik şiddet skorunda elde edilen % değişimin ortalaması % 67,3 iken, metronidazol ile bu oran % 53,5 olarak bulundu (Şekil 7). İki grup karşılaştırıldığında, bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,217$).



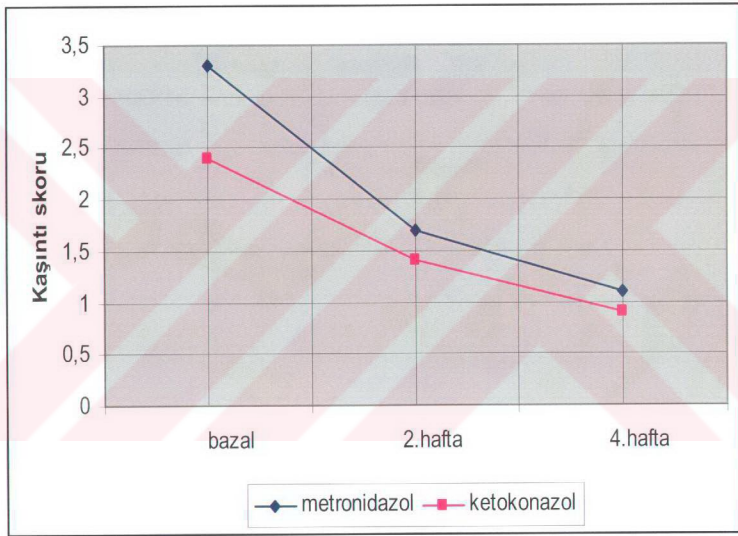
Şekil 7. Dördüncü haftada klinik şiddet skorunda bazale göre ortalama değişim (%).

Klinik şiddet skorunda 4. haftada elde edilen farklı derecedeki % azalmaların her iki gruptaki dağılımı Tablo 2'de gösterilmektedir. Dördüncü haftada %70'den fazla iyileşme, ketokonazol grubunda 9 hastada (%56), metronidazol grubunda 8 hastada (%45) görüldü. Bu iki oran arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Bunlar içinde tam iyileşme gösteren hasta sayısı ketokonazol grubunda 2 (%12,5), metronidazol grubunda 1'di (%5,5).

Tablo 2. Klinik şiddet skorunda 4. haftada elde edilen farklı derecedeki % azalmaların her iki gruptaki dağılımı.

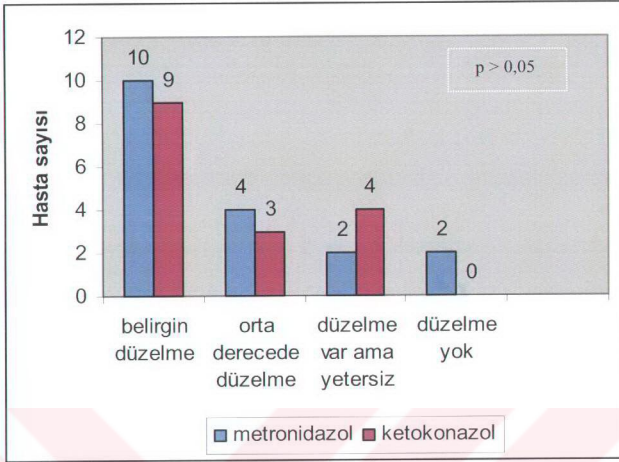
Klinik şiddet skorunda % azalma	Ketokonazol n=16 (%)	Metronidazol n=18 (%)
< %20 azalma (yanıtsız)	0 (%0)	2 (%11)
%20 - %49 azalma (hafif derecede iyileşme)	4 (%25)	4 (%22)
%50 - %69 azalma (orta derecede iyileşme)	3 (%19)	4 (%22)
≥ %70 azalma (belirgin iyileşme)	7 (%44)	7 (%39)
%100 azalma (tam iyileşme)	2 (%12)	1 (%6)

VAS ile değerlendirilen kaşıntı skorlarının bazal, 2. hafta ve 4. hafta ortalamaları Şekil 8'de gösterilmektedir. Metronidazol grubunda ortalama kaşıntı skoru 3,3'ten 4. haftada 1,1'e düştü ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Ketokonazol grubunda ortalama kaşıntı skoru 2,4'ten 0,9'a düştü ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). İki grup, 4. haftada kaşıntı skorunda elde edilen % değişimin ortalaması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (metronidazol ve ketokonazol gruplarında sırasıyla % 29,1, %12,8, $p=0,579$).

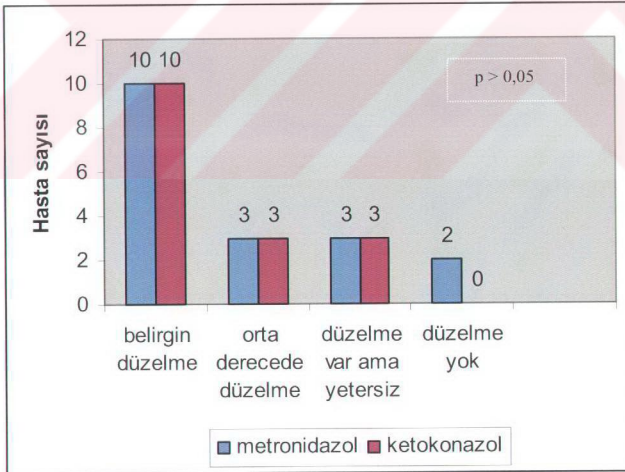


Şekil 8. Her iki grupta VAS ile değerlendirilen bazal, 2. hafta ve 4. hafta ortalama kaşıntı skorları.

Dördüncü haftada hastalar ve araştırmacı tarafından yapılan global değerlendirme sonuçları sırasıyla Şekil 9 ve Şekil 10'da gösterilmektedir. Hastalar tarafından yapılan global değerlendirme sonuçları iki grup arasında istatistiksel olarak farksızdı ($p=0,43$). Benzer şekilde, araştırmacı tarafından yapılan global değerlendirme sonuçları da iki grup arasında istatistiksel olarak farksız saptandı ($p=0,59$).



Şekil 9. Hastalar tarafından 4. haftada yapılan global değerlendirme.



Şekil 10. Araştırmacı tarafından 4. haftada yapılan global değerlendirme.

4.3. Yan Etkiler

Yan etki değerlendirmesi, en az 2 hafta tedavi alan toplam 39 hastada yapıldı. Her iki grupta da tedavi genel olarak hastalar tarafından oldukça iyi tolere edildi. Yan etkiler, tedaviyi takiben kısa sürede ortaya çıkan, hafif şiddette ve genellikle zaman içinde gerileyen lokal irritasyon belirtileri şeklindeydi. Ketokonazol grubunda 1 hastada yan etki nedeniyle tedavi 2. haftada sonlandırıldı. Metronidazol grubunda yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan olmadı. Metronidazol grubunda daha az yan etki görülmekle birlikte, iki grup karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Yan etkiler Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Her iki grupta 2. ve 4. haftalarda lokal yan etki görülen hasta sayıları.

	Ketokonazol		Metronidazol	
	2. hafta n=19	4. hafta n=16	2. hafta n=20	4. hafta n=18
Kaşıntı	2 (%10,5)	1 (%6,2)	0 (%0)	0 (%0)
Yanma	5 (%26,3)	2 (%12,5)	1 (%5)	1 (5,5)
Kızarıklık	1 (%5,2)	1 (%6,2)	1 (%5)	0 (%0)
Kuruluk	1 (%5,2)	1 (%6,2)	0 (%0)	0 (%0)

Dört haftalık tedavi dönemini tamamlayan toplam 34 hastanın 17 tanesinde (% 50) bazal klinik şiddet skorunda %70'den fazla düzelme elde edildi ve bu hastalar gūnaşırı tedaviye geçtiler. Bu hastalardan 16'sı ikinci 4 haftalık dönemi tamamladı. Bu süre sonunda, bazal klinik şiddet skorunda elde edilen %70'den fazla düzelmeyi, ketokonazol grubunda 9 hastadan 7'si (% 78), metronidazol grubunda 7 hastadan 6'sı (% 88) korudu. Dört haftalık tedavi döneminin sonunda bazal klinik şiddet skorunda % 20-70 arası düzelme gösterip kombinasyon tedavisine geçen hasta sayısı 15 (% 44) idi. Bunlardan, ikinci 4 haftalık dönemi tamamlayan 12 hastanın 3'ünde (% 25), bazal skorda % 70'den fazla düzelme elde edildi. Bu 3 hasta, 4 haftalık tedavi döneminde metronidazol jel ile ketokonazol kremi bazını kullanan ve kombinasyon tedavisi için ketokonazol krem eklenen hastalardı. İkinci 4 haftalık dönemde hastaların hiçbirinde yan etki görülmedi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada seboreik dermatit yüz tutulumu tedavisinde ketokonazol % 2 krem ve metronidazol % 0,75 jelin etkinlikleri karşılaştırıldı. Klinik şiddet skorunda 4. haftada bazale göre değişim ortalaması (%) ve bazale göre %70'den fazla iyileşme elde edilen hasta sayıları 2 grup arasında anlamlı bir fark göstermedi. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, metronidazol jelin, seboreik dermatit yüz tutulumu tedavisinde etkili olduğunu ve bu etkisinin ketokonazol kremin etkisinden istatistiksel olarak farksız olduğunu söyleyebiliriz.

Her iki grup, hasta özellikleri açısından karşılaştırıldığında, cinsiyet, hastalık süresi ve bazal klinik şiddet skoru açısından benzer bulundu. Yaş ortalaması açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ancak yaşın, seboreik dermatit için, tedavi yanıtını etkileyecek bir faktör olmadığı düşünüldü. Başlangıçta saçlı deri tutulumu olup çinko piriton şampuan önerilen hasta sayısı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. Bu nedenle kullanılan şampuanın, iyileşme üzerine olabilecek olumlu etkisi iki grupta benzer olarak kabul edildi.

Seboreik dermatit, toplumda oldukça sık rastlanan bir hastalıktır. *Malassezia* cinsi mayaların hastalık etiolojisindeki rolünün anlaşılması üzerine antifungal ilaçlar tedavide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar içinde ketokonazol, etkinliği çok sayıda çalışmada kanıtlanmış, sık tercih edilen bir ilaçtır. Ketokonazolün 4 haftalık kullanımıyla elde edilen yanıt oranları % 63-90 arasında değişmektedir²²⁻³⁰. Ketokonazol kremin hidrokortizon krem ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, hidrokortizon ile elde edilen yanıt oranları ketokonazolden daha yüksek bulunmuş ancak iki ilacın etkinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır^{23,28}. Ketokonazolün daha güçlü bir steroid olan betametazon ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, ketokonazolün betametazondan daha etkili olduğu gösterilmiştir²⁹. Ketokonazolün topikal steroidlerle karşılaştırıldığı bu çalışmalarda, *Malassezia* sayısı ketokonazol tedavisi altında daha etkili bir şekilde azaltılmış ve tedavi sonrası yinelenmeler de ketokonazol kullanan hastalarda daha az gözlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda, ketokonazolün, antifungal etkisi dışında antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle de etkili olduğu gösterilmiştir^{49,50}.

Metronidazol, rozase tedavisinde yıllardır güvenle kullanılmakta olan bir ajandır. *Demodex* üzerine etkisi gösterilememiş olduğundan, rozasede, antiinflamatuvar özellikleri sayesinde etkili olduğu düşünülmektedir⁵¹. Yapılan bir çalışmada metronidazolün etkisinin, reaktif oksijen radikallerinin azaltılması ve sonuçta oksidatif doku hasarının inhibe edilmesine bağlı olduğu gösterilmiştir⁵². Bu çalışmada, in vitro koşullarda palmitoleik asit ilavesi ile insan derisindeki ortama benzerlik yaratılmış ve serbest radikal oluşumu inhibisyonunda metronidazol ile palmitoleik asitin sinerjistik etkileri olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde metronidazolün, akne vulgaris tedavisinde etkili olmasından yola çıkılarak, *Propionibacterium acnes* üzerine etkisi araştırılmıştır. Ancak incelenen tüm *Propionibacterium acnes* suşlarının hem metronidazole hem de biyoaktif metabolitine dirençli olduğu gösterilmiş, bu nedenle de aknedeki etkinliğinden, antibakteriyel özelliklerinden çok antiinflamatuvar aktivitesinin sorumlu olduğu yorumu yapılmıştır⁵³. Bu antiinflamatuvar özellikleri sayesinde seboreik dermatit tedavisinde de etkili olabileceği söylenebilir. Metronidazolün akne vulgaris ve rozasedeki etki mekanizmasını açıklamak amacıyla yapılan bir çalışmada, ilacın, sebum ekskresyonunu da azalttığı gösterilmiştir⁵⁴. Metronidazol bu şekilde, seboreik dermatit etiolojisinde rol oynayan lipofilik bir organizma olan *Malassezia*'nın üremesini olumsuz yönde etkileyerek seboreik dermatit tedavisine katkıda bulunabilir.

Metronidazol, öte yandan, ketokonazol gibi bir imidazol türevidir. Ancak in vivo olarak antifungal etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Literatürde metronidazolün *Pityrosporum ovale* üzerine antifungal etkisini araştıran tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu in vitro çalışmada, metronidazolün *Pityrosporum ovale*'ye karşı etkisi gösterilememiştir. Farklı imidazol türevleri arasındaki moleküler yapı farklılıklarının, mikrobiyal spektrumdaki farklılıklardan sorumlu olabileceği belirtilmiştir⁵⁵. *Candida albicans*'a karşı amfoterisin B ve nitroimidazollerin etkileşimini araştıran bir çalışmada ise, metronidazol, ornidazol, seknidazol ve tinidazol gibi nitroimidazollerin hiçbiri *Candida albicans*'a karşı antifungal aktivite göstermemiştir. Ancak bu nitroimidazoller içinde *Candida albicans*'a karşı sadece

metronidazol ile amfoterisin B'nin sinerjistik etki gösterdikleri ve birbirlerinin etkisini artırdıkları saptanmıştır⁵⁶. Bu bulgular ışığında metronidazolün antifungal etkisi konusunda henüz bir yorum yapmak güçtür. Bu etkiyi araştıran yeni in vivo ve in vitro çalışmalara gereksinim vardır.

Metronidazolün topikal olarak seboreik dermatit tedavisinde kullanımıyla ilgili olarak literatürde 2 çalışmaya rastlanmıştır. Bunlardan Parsad ve ark.nın yaptığı 44 hastalık randomize, çift kör bir çalışmada, metronidazol % 1 jel plasebo ile karşılaştırılmıştır⁴⁰. Ortalama şiddet skoru metronidazol grubunda 41,5'tan 8 haftalık tedavi döneminin sonunda 7,9'a, plasebo grubunda ise 39,6'dan 28,5'a düşmüştür. Ortalama şiddet skorundaki azalma (%) metronidazol grubunda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tedavi, tüm hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Metronidazol % 0,75 jelin etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı diğer randomize, çift kör bir çalışmada toplam 84 hasta 8 hafta süreyle tedavi almıştır⁴¹. Metronidazol grubunda ortalama şiddet skoru 18,5'tan 8. hafta sonunda 8,2'ye, plasebo grubunda ise 20,9'dan 11'e düşmüştür. Metronidazol jel seboreik dermatit tedavisinde etkili bulunmuş, ancak bu çalışmada plasebo etkisi de çok yüksek olduğundan, bu etki plasebodan istatistiksel olarak farksız bulunmuştur. Tedavi, tüm hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Her iki çalışmada da metronidazolün antiinflamatuvar özellikleri sayesinde etkili olabileceği yorumu yapılmıştır. Bizim çalışmamızda, ketokonazol grubunda ortalama klinik şiddet skoru 11,9'dan 2. haftada 6,1'e, 4. haftada 3,4'e, metronidazol grubunda ise 13,3'ten 2. haftada 7,5'e, 4. haftada 5,1'e düştü ($p < 0,001$). İkinci haftada her iki gruptaki skorların anlamlı düşüşü, etkinliğin ilk 2 hafta içinde başlayıp 4. hafta sonuna kadar devam ettiğini göstermektedir. Tedavi sonu ortalama klinik şiddet skorunda bazale göre azalma ketokonazol grubunda % 67,3, metronidazol grubunda % 53,5 olarak saptandı. İki grup birbiriyle karşılaştırıldığında bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Dört haftalık tedavi döneminin sonunda bazale göre klinik şiddet skorunda % 70'den fazla azalma ile belirgin düzelme elde edilen hastaların oranı metronidazol ve ketokonazol gruplarında sırasıyla % 45 ve % 56'dır. Klinik şiddet skorunda % 50'den fazla azalma ile orta derecede düzelme elde edilen hastalar da katıldığında bu

oranlar yükselmektedir (metronidazol ve ketokonazol gruplarında sırasıyla % 67 ve % 75).

VAS ile değerlendirilen kaşıntı semptomu 4. haftada her iki grupta da bazale göre azaldı ancak sadece metronidazol grubunda tedavi sonunda bazale göre istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi. Çalışmamızda, başlangıçta her iki grupta da kaşıntı semptomu çok şiddetli olmamasına rağmen, hasta konforu göz önüne alındığında, metronidazol jelin bu etkisi, seboreik dermatit tedavisinde tercih edilebilecek bir ajan olmasını sağlayabilir.

Dördüncü haftada hastalar ve araştırmacı tarafından yapılan global değerlendirme sonuçlarına göre, klinik şiddet skorundaki düşüşü destekler şekilde, her iki grupta da hastaların büyük çoğunluğunda belirgin veya orta derecede düzelme görüldü. Dördüncü haftada hastalar tarafından yapılan global değerlendirmeye göre, belirgin düzelme olduğunu söyleyen hasta oranı her iki grupta da % 56, orta derecede düzelme olduğunu söyleyen hasta oranı metronidazol ve ketokonazol gruplarında sırasıyla % 22 ve % 19'du. Dördüncü haftada araştırmacı tarafından yapılan global değerlendirmeye göre ise metronidazol ve ketokonazol gruplarında sırasıyla hastaların % 56 ve % 63'ünde belirgin düzelme, % 17 ve % 19'unda orta derecede düzelme olduğu görüldü. Hastalar ve araştırmacı tarafından yapılan global değerlendirmeler, gruplar arasında farklı bulunmadı. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulguları değerlendirirken, hasta sayımızın azlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak yine de, metronidazolün, plasebo ile karşılaştırıldığı mevcut çalışmalar ve ketokonazol ile karşılaştırıldığı bu çalışmamız göz önüne alındığında, seboreik dermatit tedavisinde etkili olduğunu ve bu etkinin, daha önce pek çok çalışmada etkinliği kanıtlanmış ketokonazolden istatistiksel olarak farksız olduğunu söylemek mümkündür. Ayrıca, metronidazolün % 0,75'den daha yüksek konsantrasyonda kullanılmasıyla seboreik dermatit tedavisindeki etkinliğinin artırılabilceği düşünülebilir. Bunu göstermek amacıyla yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Her iki grupta 3'er hasta, eşlik eden gövde lezyonlarına, yüzlerine sürdükleri kremleri sürdüler. Bu hastalarda 4. hafta sonunda gövde lezyonları tamamen silindi. Metronidazolün gövde lezyonları üzerindeki bu olumlu etkisi çok az sayıda hastada gözlemlendi. Ancak gözlenen bu etki nedeniyle metronidazolün, yüze ek olarak, kıvrım

bölgeleri dışındaki alanlarda da alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini düşünmekteyiz.

Öte yandan, genç hastalarda seboreik dermatit ile akne vulgaris, orta yaşlı hastalarda ise seboreik dermatit ile rozase birlikteliği pratikte sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Metronidazolün rozase tedavisindeki kanıtlanmış etkisi ve akne vulgariste etkili olduğunu gösteren çalışmalar göz önüne alınırsa, bu tip hastalarda, seboreik dermatite ek olarak, eşlik eden bu tabloların da kontrol altına alınması amacıyla, metronidazolün öncelikli bir seçenek olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda tedavi her 2 grupta da hastalar tarafından iyi tolere edildi. Az sayıda hastada (ketokonazol grubunda 6, metronidazol grubunda 3) geçici lokal iritasyon belirtileri ortaya çıktı. Bu belirtiler, tedavinin ilerleyen haftalarında giderek azalan sıklıkta görüldü. Yan etkiler ketokonazol grubunda metronidazol grubuna göre biraz daha fazla olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ketokonazol grubunda 1 hastada 2. haftada yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılırken metronidazol grubunda yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan olmadı. Literatürde, ketokonazolün, diğer imidazollerden daha fazla kontakt sensitizasyon oluşturma potansiyeli olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır⁵⁷. Klinik gözlemlerimiz sonucu, topikal ketokonazol kullanan hastalarda, tedaviyi bırakacak düzeyde olmasa da, kontakt irritasyondan yakınan hastaların, çok nadir olmadığını söyleyebiliriz. Bu nedenle metronidazol, ketokonazol ile iritasyon gelişen hastalarda etkili bir alternatif olabilir.

Dört haftalık tedavi dönemini tamamlayan hastalardan bazale göre % 70'den fazla iyileşme elde edilenler, bu iyileşmenin tedavi sıklığının azaltılmasıyla devam edip etmeyeceğini gözlemek amacıyla, tedaviye gūnaşırı olmak üzere devam ettiler. Tedavi sonunda bazale göre % 20-70 iyileşme elde edilen hastalar ise, iki ilacın aynı anda kullanılmasıyla etkinin artırılıp artırılmayacağını izlemek amacıyla, kombine tedavi altında ikinci 4 haftalık dönemi tamamladılar. Ancak her iki tedavi şekli de oldukça az sayıda hastada değerlendirilebildi. Gūnaşırı tedaviye geçip ikinci 4 haftalık dönemi tamamlayan 16 hastanın büyük kısmında (ketokonazol grubunda % 78, metronidazol grubunda % 88), ilk 4 haftalık tedavi döneminde elde edilen iyileşmenin korunduğu görüldü. Bu şekilde, ikinci 4 haftalık gözlem döneminde, hem ketokonazol hem de metronidazolün gūnaşırı kullanımları ile hastaların büyük

kısımında remisyonun devamı sağlanabildi. Bu bulgular ışığında, ketokonazole benzer şekilde, metronidazolün kullanım sıklığının azaltılmasıyla da hastalığın remisyonunda tutulabileceğini düşünüyoruz. Kombinasyon tedavisi altında ise ikinci 4 haftalık dönemi tamamlayan 12 hastadan 3'ünde ileri düzelme görüldü. Bu 3 hasta da metronidazol kullanmakta iken tedaviye ketokonazol eklenen hastalardı. İkinci 4 haftalık dönemde kombinasyon tedavisi ile ilgili gözlemlerimiz, bu tedavinin, tek ilaçla tedaviye üstün olup olmadığını söyleyebilmek için yeterli değildir. Günaşırı tedavinin ve kombine tedavinin etkilerinin daha açık olarak belirlenebilmesi için daha geniş hasta sayıları içeren çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca, tedavi sonunda sağlanan iyileşmenin hastalarda ne kadar süre devam ettiğini saptamak amacıyla, ilaçsız izlem dönemini de içeren çalışmalar planlanabilir.

Çalışmamızda, metronidazol % 0,75 jel, seboreik dermatit yüz tutulumu tedavisinde etkili bulunmuş ve bu etkinin ketokonazol % 2 kremden istatistiksel olarak farksız olduğu görülmüştür. Tedavi hastalar tarafından oldukça iyi tolere edilmiştir. Metronidazolün seboreik dermatit tedavisinde hangi mekanizmayla etkili olduğu açık değildir. Antiinflamatuvar özellik, sebum ekskresyonunu azaltıcı etki ve antifungal aktivite ileri sürülebilecek mekanizmalar olmasına rağmen, bunların kesin olarak belirlenebilmesi için yeni çalışmalara gereksinim vardır. Seboreik dermatitin kronik seyri ve kontrol altında tutulabilmesi için kullanılacak ilaçların, etkinlik yanında güvenli de olmaları gerekliliği göz önüne alındığında, metronidazolün uygun bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Metronidazol jel,

1. Seboreik dermatit yüz tutulumu tedavisinde etkili bir ajandır.
2. Seboreik dermatit yüz tutulumu tedavisindeki etkinliği, ketokonazol kremden istatistiksel olarak farksızdır.
3. Ketokonazol kremden farklı olarak, kaşıntı semptomunun giderilmesinde, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır.
4. Yüze ek olarak, diğer seboreik bölgelerin tedavisinde de kullanılabilir. Ancak bunun, ileri çalışmalarla doğrulanması gerekir.
5. Seboreik dermatit tedavisinde oldukça emniyetli bir ajandır.
6. Seboreik dermatit tedavisinde, uzun süreli kullanıma elverişli, ketokonazole alternatif bir seçenek olabilir.

KAYNAKLAR


1. Plewig G, Jansen T. Seborrheic Dermatitis. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th Edition, pp. 1198-1204, Mc Graw-Hill, New York, USA, 2003.
2. Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, Summerbell RC, Batra R. Seborrheic dermatitis. *Dermatol Clin* 2003; 21: 401-412.
3. Erchiga VC, Florencio VD. *Malassezia* species in skin diseases. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2002; 15: 133-142.
4. Parry ME, Sharpe GR. Seborrheic dermatitis is not caused by an altered immune response to *Malassezia* yeast. *Br J Dermatol* 1998; 139: 254-263.
5. Midgley G. The lipophilic yeasts: state of the art and prospects. *Med Mycol* 2003; 38 (Suppl 1): 9-16.
6. Ashbee HR, Ingham E, Holland KT, Cunliffe WJ. Cell-mediated immune responses to *Malassezia serovars* A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and controls. *Exp Dermatol* 1994; 3: 106-112.
7. Bergbrant IM, Johansson S, Robbins D, Scheynius A, Faergemann J, Soderstrom T. An immunological study in patients with seborrheic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 331-338.
8. Silva V, Fishman O, Camargo ZP. Humoral immune response to *Malassezia furfur* in patients with pityriasis versicolor and seborrheic dermatitis. *Mycopathologia* 1997; 139: 79-85.
9. Neuber K, Kröger S, Gruseck E, Abeck D, Ring J. Effects of *Pityrosporum ovale* on proliferation, immunoglobulin (IgA, G, M) synthesis and cytokine (IL-2, IL-10, IFN-gamma) production of peripheral blood mononuclear cells from patients with seborrheic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 532-536.
10. Bergbrant IM, Andersson B, Faergemann J. Cell-mediated immunity to *Malassezia furfur* in patients with seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 402-406.
11. Faergemann J, Bergbrant IM, Dohsé M, Scott A, Westgate G. Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum (Malassezia)* folliculitis: characterization of

- inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry . Br J Dermatol 2001; 144: 549-556.
12. Zaidi Z, Wahid Z, Cochinwala R, Soomro M, Qureishi A. Correlation of the density of yeast *Malassezia* with the clinical severity of seborrheic dermatitis. J Pak Med Assoc 2002; 52(11): 504-506.
 13. Heng MCY, Henderson CL, Barker DC, Haberfelde G. Correlation of *Pityrosporum ovale* density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 82-86.
 14. Ashbee HR, Ingham E, Holland KT, Cunliffe WJ . The carriage of *Malassezia furfur* serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and controls. Br J Dermatol 1993; 129: 533-540.
 15. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC, Faergemann J. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. Med Mycol 2001; 11: 1-9.
 16. Fritsch PO, Reider N. Other eczematous eruptions. Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Papini RP, Dermatology. pp. 215-226, Mosby, Edinburgh, UK, 2003.
 17. Gloor M, Wiegand I, Fiederich HC. Amounts and composition of surface lipids in the so-called seborrheic eczema. Dermatol Monatsschr 1972; 158: 759-764.
 18. Cowley NC, Farr PM, Shuster S. The permissive effect of sebum in seborrheic dermatitis: an explanation of the rash in neurological disorders. Br J Dermatol 1990; 122: 71-76.
 19. Jing W, Ismail R. Mucocutaneous manifestations of HIV infection: a retrospective analysis of 145 cases in a Chinese population in Malaysia. Int J Dermatol 1999; 38: 457-463.
 20. Soeprono FF, Schinella RA, Cockerell CS, Comite SL. Seborrheic-like dermatitis of acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study. J Am Acad Dermatol 1986; 14: 242-248.
 21. Rosen T, Schell BJ, Orengo I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. Int J Dermatol 1997; 36: 788-792.
 22. Ford GP, Farr PM, Ive FA, Shuster S. The response of seborrheic dermatitis to ketoconazole. Br J Dermatol 1984; 111: 603-607.

23. Stratigos JD, Antoniou C, Katsambas A, Böhler K, Fritsch P, Schmölz A, Michaelidis D, De Beule K. Ketoconazole 2 % cream versus hydrocortisone 1 % cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 850-853.
24. Green CA, Farr PM, Shuster S. Treatment of seborrheic dermatitis with ketoconazole: II. Response of seborrheic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazole. *Br J Dermatol* 1987; 116: 217-221.
25. Peter RU, Richarz-Barthauer U. Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrheic dermatitis and dandruff with 2 % ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1995; 132: 441-445.
26. Piérard-Frachimont 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: 171-176.
27. Piérard GE, Piérard-Frachimont C, Van Cutsem J, Rurangirwa A, Hoopenbrouwers ML, Schrooten P. Ketoconazole 2 % emulsion in the treatment of seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol* 1991; 30: 806-809.
28. Katsambas A, Antoniou C, Frangouli E, Avgerinou G, Michailidis D, Startigos J. A double-blind trial of treatment of seborrheic dermatitis with 2 % ketoconazole cream compared with 1 % hydrocortisone cream. *Br J Dermatol* 1989; 121: 353-357.
29. Ortonne JP, Lacour JP, Vietta A, Le Fichoux Y. Comparative study of ketoconazole 2 % foaming gel and betamethasone dipropionate 0.05 % lotion in the treatment of seborrheic dermatitis in adults. *Dermatology* 1992; 184: 275-280.
30. Carr MM, Pryce DM, Ive FA. Treatment of seborrheic dermatitis with ketoconazole: I. Response of seborrheic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole. *Br J Dermatol* 1987; 116: 213-216.
31. Faergemann J. Seborrheic dermatitis and *pityrosporum orbiculare*: treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone. *Br J Dermatol* 1986; 114: 695-700.

32. Zienicke H, Korting HC, Braun-Falco O, Effendy I, Hagedorn M, Küchmeister B, Meisel C. Comparative efficacy and safety of bifonazole 1 % cream and the corresponding base preparation in the treatment of seborrheic dermatitis. *Mycoses* 1993; 36: 325-331.
33. Rigopoulos D, Katsambas A, Antoniou C, Theocharis S, Stratigos J. Facial seborrheic dermatitis treated with fluconazole 2 % shampoo. *Int J Dermatol* 1994; 33: 136-137.
34. Faergemann J, Jones TC, Hettler O, Loria Y. *Pityrosporum ovale (Malassezia furfur)* as the causative agent of seborrheic dermatitis: new treatment options. *Br J Dermatol* 1996; 134 (Suppl. 46): 12-15.
35. Dupuy P, Maurette C, Amoric JC, Chosidow O and The Study Investigator Group. Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1 % cream in facial seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1033-1037.
36. Baysal V, Yildirim M, Ozcanli C, Ceyhan AM. Itraconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a new treatment modality. *Int J Dermatol* 2004; 43: 63-66.
37. Scaparro E, Quadri G, Virno G, Orifici C, Milanis M. Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil®) in patients with seborrheic dermatitis. A multicenter, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 854-857.
38. Camera E, Cannistraci C, Briganti S, Colombo D, Picardo M. Scavenging effects of terbinafine on free radicals *in vitro*. *Br J Dermatol* 1999; 140: 640-644.
39. Comert A. Seboreik dermatit tedavisinde flukonazolün etkinliği. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2001.
40. Parsad D, Pandhi R, Negi KS, Kumar B. Topical metronidazole in seborrheic dermatitis – a double-blind study. *Dermatology* 2001; 202: 35-37.
41. Koca R, Altinyazar HC, Eştürk E. Is topical metronidazole effective in seborrheic dermatitis? A double-blind study. *Int J Dermatol* 2003; 42: 632-635.
42. Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 145-147.

43. Braza TJ, Dicarlo JB, Soon SL, Mccall CO. Tacrolimus ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1242-1244.
44. Crutchfield CE. Pimecrolimus: a new treatment for seborrheic dermatitis. *Cutis* 2002; 70: 207-208.
45. Nakayama J. Four cases of seborrheic dermatitis of the face and scalp successfully treated with 1 α -24 (R)-dihydroxycholecalciferol (tacalcitol) cream. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 528-532.
46. Efalith Multicenter Trial Group. A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of lithium succinate ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 452-457.
47. Dreno B, Chosidow O, Revuz J, Moyse D, The Study Investigator Group. Lithium gluconate 8 % vs ketoconazole 2 % in the treatment of seborrheic dermatitis: a multicentre, randomized study. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1230-1236.
48. Pirkhammer D, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (TL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 964-968.
49. Van Cutsem J, Van Gerven F, Cauwenbergh G, Odds F, Beerse PA. The antiinflammatory effects of ketoconazole. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 257-261.
50. Beetens JR, Loots W, Somers Y, Coene MC, De Clerck F. Ketoconazole inhibits the biosynthesis of leukotrienes *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 883-891.
51. Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. *Br J Dermatol* 1986; 114: 231-234.
52. Akamatsu H, Oguchi M, Nishijima S, Asada Y, Takahashi M, Ushijima T, Niwa Y. The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 449-454.
53. Bannatyne RM. Metronidazole, its bioactive metabolites and acne. *Current Medical Research and Opinion* 1999; 15: 298-299.

54. Aizawa H, Michihito N, Kon Y. Influence of oral metronidazole on the endocrine milieu and sebum excretion rate. *The Journal of Dermatology* 1992; 19: 959-963.
 55. Nielsen PG. In vitro antifungal effect of metronidazole on *Pityrosporum ovale*. *Mykosen* 1984; 27(9): 475-476.
 56. Cury AE, Hirschfeld MP. Interactions between amphotericin B and nitroimidazoles against *Candida albicans*. *Mycoses* 1997; 40: 187-192.
 57. Shelanski MV, Phillips SB, Potts C. Evaluation of cutaneous reactivity to recently marketed dermatologic products. *Int J Dermatol* 1996; 35: 137-140.
- 

Ek-1

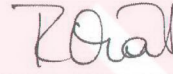
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

SAYI : B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK/72

KONU: Proje Onayı

Sayın : Prof. Dr. Oya GÜRBÜZ
Dermatoloji ABD

Mar-YÇ- 2002-0047 protokol nolu "Seboreik dermatit yüz tutulumu tedavisinde metronidazol % 0.75 jel ile ketokonazol % 2 kremin etkinliğinin karşılaştırılması" isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.



Prof. Dr. Filiz ONAT
Araştırma Etik Kurul Başkanı

Ek-2

SEBOREİK DERMATİT YÜZ TUTULUMU TEDAVİSİNDE METRONİDAZOL %0.75 JEL İLE KETOKONAZOL %2 KREMİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI ÇALIŞMASI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

SORUMLU ARAŞTIRICILAR: Dr. Oya Gürbüz, Dr.Dilek Gün

Seboreik dermatit (seboreik ekzema), derinin, kronik (uzun süreli, tekrarlarla seyreden) bir hastalıdır. Saçlı deri, alın, kaş, yanak, çene, burun kenarı, göğüs ve sırt ortası gibi bölgelerde kızamık, kepeklenme ve kaşıntı şeklinde görülür. Tedavisinde kortikosteroidli ilaçlar oldukça etkilidir; ancak bu tür ilaçlar, istenmeyen etkileri nedeniyle, sürekli kullanım için uygun değildir.

Biz bu çalışmada; uzun süreli kullanımda güvenli ve etkili olabilecek metronidazolü (Roza jel), halihazırda kullanılmakta olan ketokonazol (Nizoral krem) ile karşılaştırmaktayız. Ancak bu karşılaştırmayı doğru olarak yapabilmek için taraf tutmayı önlemek amacıyla sizin ve muayenelerinizi yapacak hekimin kullanılan tedaviyi bilmemesi gerekmektedir. Bunu sağlamak için de size, üretici firmalar tarafından hazırlanmış, üzerinde ilaç ismi yazmayan 2 tüp vereceğiz. Bu tüplerden biri tedavi edici maddeyi içerecek, diğeri nemlendirici özelliğinde olacak. Bu tüpleri size tarif edildiği şekilde birini sabah diğeri akşam kullandığınızda gerekli tedaviyi uygulayış olacaksınız. Tedavinin başında bir kere kan tahlili isteyeceğiz. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek üzere, tedavinin başında, 2., 4., ve 8. haftalarında olmak üzere toplam 4 kere muayeneye çağırılacaksınız.

ARAŞTIRMAYA KATILMAKLA MEYDANA GELEBİLECEK YAN ETKİLER VE OLUMSUZLUKLAR: Sürülecek ilaçlar deriden emilip kana karışmadığından, tedaviyle ilgili oluşabilecek yan etkiler deriyle sınırlıdır; bunlar kızamıklık, pullanma, kaşıntı ve yanma şeklinde görülebilir.

Yukarıda sayılan ya da bunların dışında bir şikayetiniz olduğunda doktorunuza başvurunuz. Dilediğiniz zaman tedavinizi sonlandırma ve araştırmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bu durumda ya da ilaçlarla ilgili bir sorunuz olduğunda, hekiminiz sizin için gerekli tedaviyi sürdürecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN KONULAR: Bayan hastaların çalışmaya katılabilmeleri için gebe olmamaları gerekir. Gebelik ihtimali varsa, doktorunuz size gerekli testleri uygulayarak bu durumu açıklığa kavuşturacaktır.

Araştırma süresince doktorunuzun haberi olmadan başka bir ilaç kullanmamalısınız. Yüz dışındaki bölgeler için verilen kremlerinizi varsa, bunları, size anlattığı şeklin dışında kullanmamalısınız.

GİZLİLİK: Araştırmaya katılan bireylerin adları gizli tutulacaktır. Ancak araştırmadan edinilen klinik ve laboratuvar sonuçları bilimsel veri olarak yayınlanabilir.

ONAM: "Seboreik dermatit yüz tutulumu tedavisinde metronidazol %0.75 jel ile ketokonazol %2 kremi etkinliğinin karşılaştırılması" projesi bilgilendirme yazısını okudum. Sorularına Dr. tarafından beni tatmin eden cevaplar verildi. Bu çalışmaya kendi rızam ile hiçbir baskı altında kalmadan katılmayı kabul ediyorum. İstedğim anda çalışmadan çıkabileceğim ve çalışmadan kendi isteğimle çıkmamı tıbbi ve hukuki haklarımın korunmasını değiştirmeyecektir.

Hasta adı:	Tarih:	İmza:
Açıklamayı yapan Dr.	Tarih:	İmza:
Tanık:	Tarih:	İmza:

Bu form iki nüsha olarak düzenlenecek ve bir nüshası hastada kalacaktır.