

Onikomikozda Topikal Bifonazol (%1) + Üre (%40) İle Siklopiroks (%8) Tedavilerinin Karşılaştırılması

AN OPEN, RANDOMIZED, COMPARATIVE STUDY OF TOPICAL 1% BIFANAZOLE + 40% UREA AND 8% CICLOPIROX THERAPY IN ONYCHOMYCOSIS

Ercan ARCA*, Murat ÖZBİNİCİ**, A.Hakan ERBİL*, Ahmet AKAR***, A.Rıza GÜR****

* Yrd.Doç.Dr., GATA Dermatoloji AD, ANKARA

** Uz.Dr., Kayseri Asker Hastanesi Dermatoloji Kliniği, KAYSERİ

*** Doç.Dr., GATA Dermatoloji AD,

**** Prof.Dr., GATA Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Onikomikoz popülasyonun %2-5'ini etkileyen, kronik, inatçı bir mantar enfeksiyonudur. Tedavisi zordur. Bu açık, rastgele ve karşılaştırmalı çalışmada klinik ve mikolojik olarak onikomikoz tanısı konan 53 olguda topikal bifonazol+üre ve siklopiroks tedavilerinin etkinlikleri ve daha sonraki altı aylık takip sonundaki durumları araştırıldı.

Rastgele seçilen 29 olguya topikal bifonazol+üre ve geri kalan 24 olguya da topikal siklopiroks uygulandı.

Olguların %81.13'ünde (43/53) *Trichophyton rubrum*, %9.44'ünde (5/53) *Trichophyton mentagrophytes*, %5.66'sında (3/53) *Candida albicans* etken olarak saptanırken, %3.77'sinde (2/53) KOH ile hifalar görüldü ancak kültürde bir fungal ajan izole edilemedi. Klinik değerlendirmede, takip dönemi sonunda bifonazol+üre grubunda %72.42 (21/29) ve siklopiroks grubunda %50 (12/24) oranında klinik başarı elde edildi. Mikolojik değerlendirmede ise oranlar sırası ile %55.18 (16/29), %50 (12/24) idi. Genel değerlendirmede ise sırasıyla %48.28 (14/29), %45.83 (11/24) oranında genel başarı elde edildi. İlaç gruplarının kendi içlerinde ayrı ayrı onikoliz, subungual hiperkeratoz, tutulum yüzde puanı ve toplam skor açısından, tedavi öncesinin skorları, tedavi bitimi skorları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.001$). Klinik, mikolojik ve genel değerlendirmede takip dönemi sonunda ilaçlar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$). Siklopiroks grubu diğerinden daha az etkin olarak saptandı. Bifonazol+üre grubunda %6.89 (2/29) oranında tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek şekilde hafif yan etkiler izlenirken, %8'lik siklopiroks grubunda yan etki saptanmadı.

Topikal bifonazol+üre ve siklopiroksun bilinen ilk karşılaştırmalı çalışması olan bu çalışmada her iki ilacın da onikomikoz tedavisinde etkili ve güvenilir olduğu kanısına vardık. Siklopiroksun diğerinden istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen etkinlik yüzdesi olarak daha az etkili olduğunu ancak bifonazol+üre kombinasyonunun da günlük sargı ve uygulama güçlüğü nedeniyle hastanın tedaviye uyumunda zorluklar olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Onikomikoz, Topikal tedavi, Siklopiroks, Bifonazol, Üre

T Klin Dermatoloji 2004, 14:85-92

Summary

Onychomycosis is a chronic, recalcitrant fungal infectious disease that affects 2-5% of the population. The treatment of nail fungal infection is difficult and the traditional therapies are not satisfactory. In this open, randomized and comparative study, we studied the safety and efficacy of topical bifonazole+urea treatment in 53 patients with onychomycosis diagnosed clinically and by mycological examination. The follow-up period was 6 months.

Randomly assigned 29 patients received topical 1% bifonazole + 40% urea and the remainder 24 patients received 8% ciclopirox nail lacquer.

Trichophyton rubrum was cultured from the nails of 81.13 % (43.53) of the patients, *Trichophyton mentagrophytes* from the nails of 9.44% (5/53) of the patients, *Candida albicans* from the nails of 5.66% (3/53) of the patients. In 3.77% (2/53) of the patients, no fungal agent was cultured although they had positive microscopy. In clinical evaluation, at the endpoint of follow-up period, the clinical cure rates were 72.42% (21/29) for 1% bifonazole+40% urea group and 50% (12/24) for 8% ciclopirox group. The mycological cure rates were 55.18% (16/29) and 50% (12/24) respectively. The overall assessment rates were 48.28% (14/29), 45.83% (11/24) respectively. Statistically significant intragroup reductions from baseline symptom severity values were seen at the endpoint of treatment and at the endpoint of follow-up period for all two treatment groups for all parameters: onycholysis, subungual hyperkeratosis, affected area percentage score and total score ($P<0.001$). At the endpoint of follow-up period, statistically significant differences between the treatment groups were seen in clinical, mycological and overall assessment ($P<0.05$). However, there was a clinically and statistically difference between the 8% ciclopirox and other group. %8 Ciclopirox is less effective than other group. Only in 1% bifonazole+40% urea group were noted side effects in 2 patients 6.89% (2/29) but they were not need to break treatment.

In this first comparative study of topical bifonazole+urea and ciclopirox, it was concluded that both drugs were effective and safe in the treatment of onychomycosis. Ciclopirox was less effective than the other according to the cure rates, but bifonazole+urea combination had a difficulty for applying the drug daily.

Key Words: Onychomycosis, Topical treatment, Ciclopirox, Bifonazole, Urea

T Klin J Dermatol 2004, 14:85-92

Onikomikoz, son zamanlarda daha sık görülmeye başlamış ve insidansı %2-5 oranına ulaşmıştır. Tüm tırnak hastalıklarının da yaklaşık %20-50'sini oluşturmaktadır. Onikomikoz, kronik bir hastalık olmasına rağmen hayatı tehdit edici bir rahatsızlık değildir. Kozmetik açıdan kişinin hayatını etkiler, enfeksiyonlara giriş yolu olabilir, ayak-kabı giymede sorun yaratabilir, hasta kalem dahi kullanamaz, günlük aktivitelerinde zorlanır (1-3).

Onikomikoz, antimikotik tedaviye en zor yanıt veren mantar enfeksiyonudur. Tedavide; topikal antifungal terapi, cerrahi girişimler, sistemik antifungal ilaçlar, tek başlarına ya da kombine olarak kullanılabilirler. Onikomikozun medikal tedavisinde flukonazol, itrakonazol ve terbinafin gibi yeni oral antifungal ajanların kullanılmasıyla oldukça iyi sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Ancak sistemik kullanılan ilaçlarda, ilaç etkileşimleri, ciddi yan etkileri, onikomikoza neden olan spesifik etkenlere karşı etkinlik, maliyet ve hastaların oral ilaç alınımına karşı direnç gibi faktörler nedeniyle tedaviyi seçmede göz önüne alınması gereken konulardır. Bu nedenle topikal tedavi de onikomikoz tedavisinde seçenekler arasında akla gelmelidir. Topikal tedavide siklopiroks tırnak solusyonu, tiokonazol, üre-laktik asit solusyonu, naftifin, tolnaftat, amorolfen ve bifonazol kullanılmaktadır (4,5).

Bifonazol; topikal olarak kullanılan, imidazol grubu antifungal bir ilaçtır. Tırnak mantarı olan hastalarda preparatın %1 bifonazol ve %40 üre içeren merhem formu enfekte tırnağın tümü eriyinceye kadar günde bir kez olmak üzere uygulanır. (Bu süre genellikle 7 ila 14 gün tutmaktadır). Daha sonra da yaklaşık olarak 4-6 hafta boyunca yine günde bir kez olmak üzere %1'lik bifonazolun krem formu uygulanır (6).

Siklopiroks; topikal olarak kullanılan, piridon derivesi antifungal bir ilaçtır. Yüzeyel mantar enfeksiyonlarının, tırnak mantarlarının, vagen mantarlarının tedavisinde kullanılır. Siklopiroks, %8'lik tırnak solusyonu olarak özel bir preparat ile özellikle hafif ve orta dereceli onikomikozda son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Dermatolojik kullanımda, preparat 3 ay uygulanır (7,8).

Çalışmamızda, bu iki ilacın, onikomikozda belli bir süreç içerisinde; iyileştirme oranlarını, mikolojik başarı oranlarını, ortaya çıkan yan etkilerini, hastaya maliyetlerini, özel istatistiksel yöntemlerle değerlendirdik ve şu ana değin yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırdık. Elde ettiğimiz sonuçları tüm bu bilgilerin ışığında yeniden gözden geçirerek, bu iki ilacın karşılaştırılmasında akılcı yorumlar getirmeye çalıştık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamıza; Gülhane Askeri Tıp Akademisi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 16 yaşından büyük, son 6 aydır sistemik veya topikal hiçbir antifungal tedavi uygulanmamış, klinik ve mikolojik olarak el ya da ayak onikomikozu tanısı konulmuş 53 olgu dahil edilmiştir.

Her bir olguya; tedavinin niteliği, tedavinin süresi, olası yan etkiler, konusunda bilgiler verilerek, sözlü onayları alındı. Çalışmaya alınan olgulara, tedavi esnasında ve takip döneminde başka bir topikal veya herhangi bir sistemik antifungal ilaç kullanılmaları, ayak ve el bakımına özen göstermeleri, mantar enfeksiyonlarından korunma önlemlerine uymaları söylendi.

Çalışmaya alınan olgular A grubu ve B grubu olmak üzere iki ayrı grupta değerlendirildi. A grubundaki hastalara %8'lik siklopiroks preparatı tatbik edildi. B grubundaki hastalara ise önce %1'lik bifonazol ile %40 üre karışımından oluşan preparat, daha sonra da %1'lik bifonazolun krem formu tatbik edildi. A grubundaki hastalarda siklopirokse karşı duyarlılıklarının olmaması koşulu arandı. B grubundaki hastalarda ise bifonazola karşı duyarlılıklarının olmaması koşulu arandı. A grubundaki hastaların tedavisi 3 ayda gerçekleştirildi. A grubunda etkilenen tırnak ya da tırnaklara 3 ay boyunca ilk ay günde bir kez, ikinci ay haftada iki kez, üçüncü ay haftada bir kez olmak üzere %8'lik siklopiroks solusyonu özel aperiye ile sürüldü ve haftada bir kez bütün cila tabakası alkollü mendille temizlenerek enfeksiyonlu tırnak kısmı törpü ile törpüldü.

B grubundaki hastaların tedavisi toplam iki aylık süre içinde, iki ayrı aşamada gerçekleştirildi:

İlk aşamada etkilenen tırnak yada tırnaklar %1'lik bifonazol ve %40 üre karışımı ile okluzif bir bant kullanılarak her gün sarıldı, 24 saat kapalı tutulup ertesi gün açıldı ve mekanik olarak özel apereyi ile temizlendi. Bu işlem ortalama olarak 2 hafta sürdü. Daha sonra iki ay tamamlanacak şekilde %1'lik bifonazol krem tatbik edildi.

Tüm olgular tedavi dönemi sonunda klinik ve mikolojik bir muayeneden (tedavi dönemi sonu muayenesi) ve bu muayeneyi takiben 6 aylık kontrol döneminin sonunda da bir klinik ve mikolojik muayeneden (takip dönemi sonu muayenesi) geçirildiler.

Olgular tüm klinik muayenelerde, her bir tutulan tırnak ayrı ayrı olmak üzere değerlendirildi. Tutulan tırnak bölümünün yüzdesi, onikoliz ve subungual hiperkeratoz olarak ayrı ayrı, 0-4 arasında skorlandı. Onikoliz ve subungual hiperkeratoz şiddeti; 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: fazla, 4: şiddetli; Tutulan tırnak bölümünün skoru (tüm tırnağa göre tutulan tırnağın oranı); 0: tutulum yok, 1: %0-%25, 2: %26-%50, 3: %51-%75, 4: %76-%100. Her bir olgunun 4 kategorideki tüm skorları toplanıp tutulan tırnak sayısına bölünerek olgunun klinik toplam skoru elde edildi. En yüksek puan değeri 12 idi, tutulumun olmaması ise 0 puan idi. Mikolojik muayene; %15'lik KOH ile nativ preparat ve Sabouraud'nun kloramfenikol ve sikloheksimid'li dekstroz besi yerinde 30 derecede 15-21 günde kültür şeklinde uygulanarak etken olan mantar türleri saptanmaya çalışıldı.

Rastgele seçilen 24 olguya (A grubu) %8'lik siklopiroks tırnak solusyonu (NİBULEN tırnak cilası solusyonu, Aventis ilaç), 29 olguya ise (B grubu) önce %1'lik bifonazol ile %40'lık üre karışımı ve daha sonra da %1'lik bifonazolun krem formundan oluşan (MYCOSPOR ONYCHOSET, MYCOSPOR krem, Bayer) preparatlar tatbik edildi.

Çalışma sonunda klinik değerlendirme, tedavi bitimi ve takip dönemi sonu olarak ayrı ayrı altı kategoride yapıldı.

1-Tam Düzelmeye: Toplam skordaki azalması (İyileşme yüzdesi) %100 olanlar,

2-Belirgin düzelmeye: Toplam skordaki azalması %76-99 arasında olanlar,

3-Orta derecede düzelmeye: Toplam skordaki azalması %51-75 arasında olanlar,

4-Hafif düzelmeye: Toplam skordaki azalması %1-50 arasında olanlar,

5-Değişiklik yok: Toplam skordaki azalması %0 olanlar,

6-Kötüleşmeye: Toplam skorda azalma değil artma olması (azalmanın eksi değerinde olması).

Mikolojik Değerlendirme :

Mikolojik başarı : Hem kültür hem de KOH nativ preparat incelemesinde negatif olma durumu.

Mikolojik başarısızlık : Her iki incelemeden birisinin ya da her ikisinin de pozitif olması durumu.

Genel değerlendirme; tedavi bitimi ve takip dönemi sonu olarak ayrı ayrı dört kategoride değerlendirildi.

1-Tam iyileşmeye: Mikolojik başarı + Tam düzelmeye,

2-Mikolojik iyileşmeye: Mikolojik başarı + Belirgin düzelmeye,

3-Belirgin iyileşmeye: Mikolojik başarı veya başarısızlık + Tam, belirgin yada orta derecede düzelmeye,

4-Başarısızlık: Mikolojik başarısızlık + Hafif düzelmeye, değişiklik olmaması yada kötüleşmeye.

Bulgular

Klinik ve mikolojik olarak onikomikoz tanısı konulup çalışmaya alınan 53 olgunun 29 tanesine (%54.72) %1 bifonazol+%40 üre kombinasyonu, 24 tanesine ise (%45.28) %8'lik siklopiroks solusyonu uygulanmıştır. Tüm olguların 23'ü kadın (%43.4), 30'u erkek (%56.6) olup yaşları 16 ile 59 arasında değişmekte (ortalama 33.70±10.60) idi. İlaç gruplarındaki olguların genel özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Olguların el ve ayak tırnaklarından tedavi öncesi yapılan mikolojik inceleme sonucunda, *Trichophyton rubrum* %81.13 (43/53), *Trichophyton mentagrophytes* %9.44 (5/53), *Candida albicans* %5.66 (3/53) oranında saptandı. İki olguda (%3.77) KOH ile pozitif sonuç elde edilmesine rağmen kültürde etken izole edi-

Tablo 1. Bifanazol+Üre ve siklopiroks uygulanan olguların genel özellikleri

	Bifanazol+Üre		Siklopiroks		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Çalışmaya alınan olgu sayısı	29	100	24	100	53	100
Cinsiyet Dağılımı	12	41.38	11	45.83	30	56.6
Erkek						
Kadın	17	58.62	13	54.17	23	43.4
Yaş (Yıl) X±S	34.24±11.26		33.04±9.95		33.70±10.60	
Hastalık Süresi (Yıl) X±S	5.21±1.97		3.92±1.77		4.62±1.97	
Tutulan Tırnak Sayısı X±S	2.59±1.12		2.33±1.01		2.47±1.07	

lememiştir. İlaç gruplarındaki olguların mikolojik muayene sonuçları Tablo 2’de gösterilmiştir.

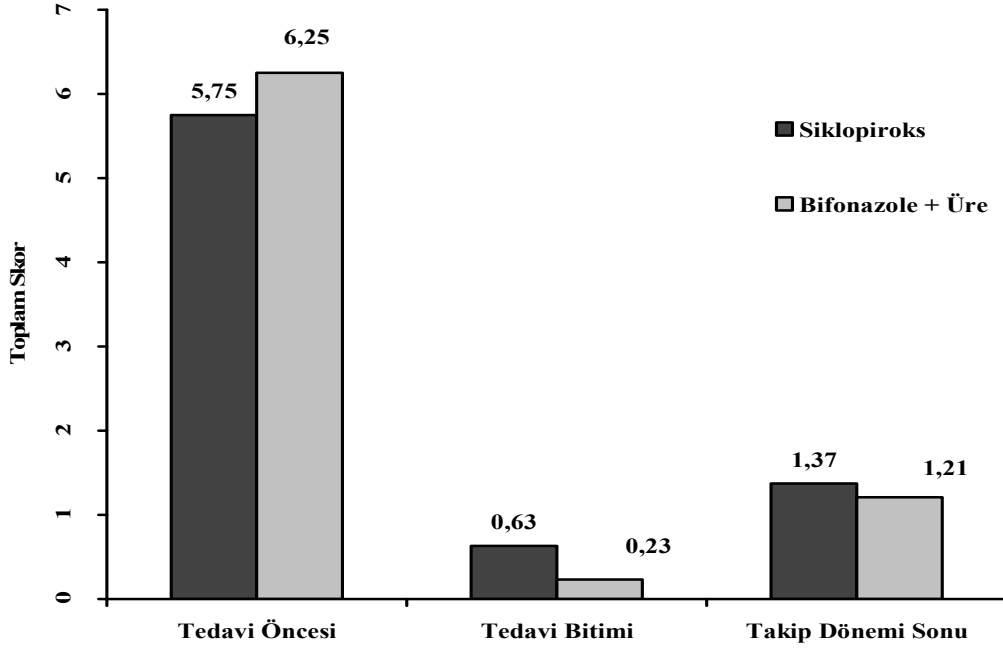
Genel özellikler yönünden tedavi grupları arasındaki farklar yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve tutulan tırnak sayısı açısından istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). Tedavi öncesinde tedavi gruplarının skorları arasındaki farklar onikolizis, subungual hiperkeratoz, tutulum yüzde puanı ve toplam skor açısından istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$).

Tedavi öncesi ile bitimi arasında ilaç gruplarının onikolizis, subungual hiperkeratoz, tutulum yüzde puanı ve toplam skor açısından yüzde farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Tedavi öncesi ile takip dönemi sonundaki skorlar arasındaki farklar da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). Tedavi bitimi ve takip dönemi sonu arasındaki skorlar açılarından da farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$).

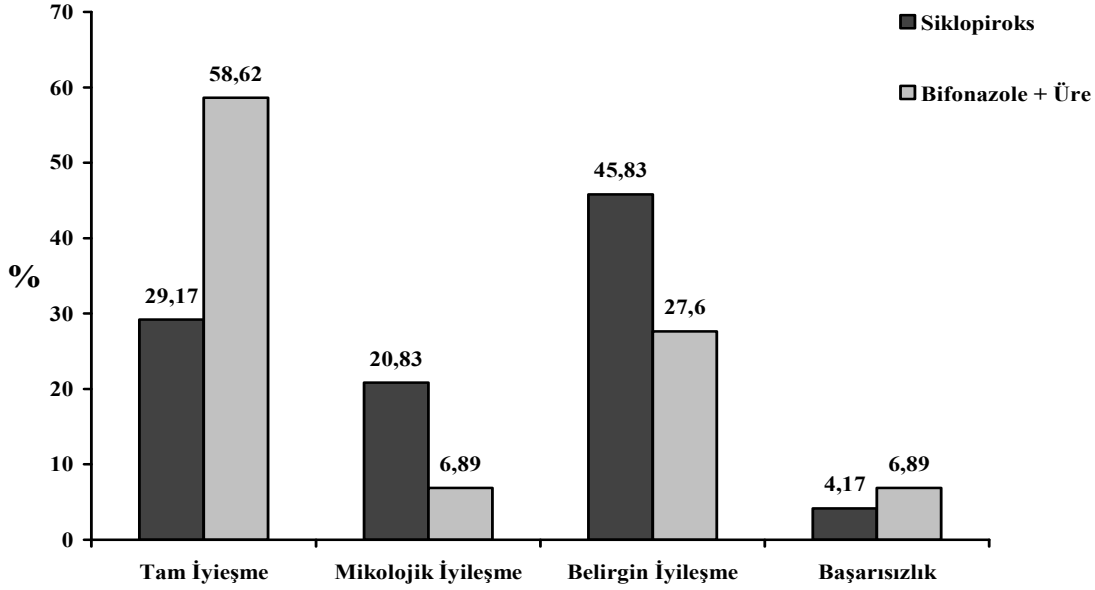
Tedavi gruplarının kendi içlerinde ayrı ayrı onikolizis, subungual hiperkeratoz, tutulum yüzde puanı ve toplam skor açısından Friedman’ın çift yönlü varyans analizinde, tedavi öncesindeki skorları, tedavi bitimi ile takip dönemi skorları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Her iki ilacın da etkili olduğu saptandı.

Tedavi bitiminde ilaç gruplarının onikolizis, subungual hiperkeratoz, tutulum yüzde puanı ve toplam skor açısından farklar istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). Ancak takip dönemi sonundaki skor açısından farklar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Siklopiroks tedavi grubu diğerinden farklı idi, Bifanazol+üre grubuna göre daha az etkili bulundu. İlaç gruplarının toplam skor üzerindeki etkileri (tedavi öncesi, tedavi bitimi, ve takip dönemi sonu) Şekil 1’de görülmektedir.

Tedavi bitiminde klinik değerlendirmede ilaçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$). Ancak takip dönemi sonunda farklar anlamlı idi ($p<0.05$). Klinik değerlendirmede, tam düzelme ile belirgin düzelmeyi klinik başarı olarak kabul edersek; takip dönemi sonunda bifanazol+üre grubunda %72.42 (21/29), siklopiroks grubunda ise %50 (12/24) oranında klinik başarı elde edilmiştir. Siklopiroks grubu diğerinden daha az etkili olarak saptandı. Tedavi gruplarının mikolojik değerlendirmesinde, tedavi bitiminde fark istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$), takip dönemi sonunda ise anlamlı bulundu ($p<0.05$). Siklopiroks grubu diğerinden daha az etkili olarak saptandı. Takip dönemi sonunda bifanazol+üre grubunda %55.18 (16/29) ve



Şekil 1. İlaç gruplarının toplam skor üzerine etkileri.

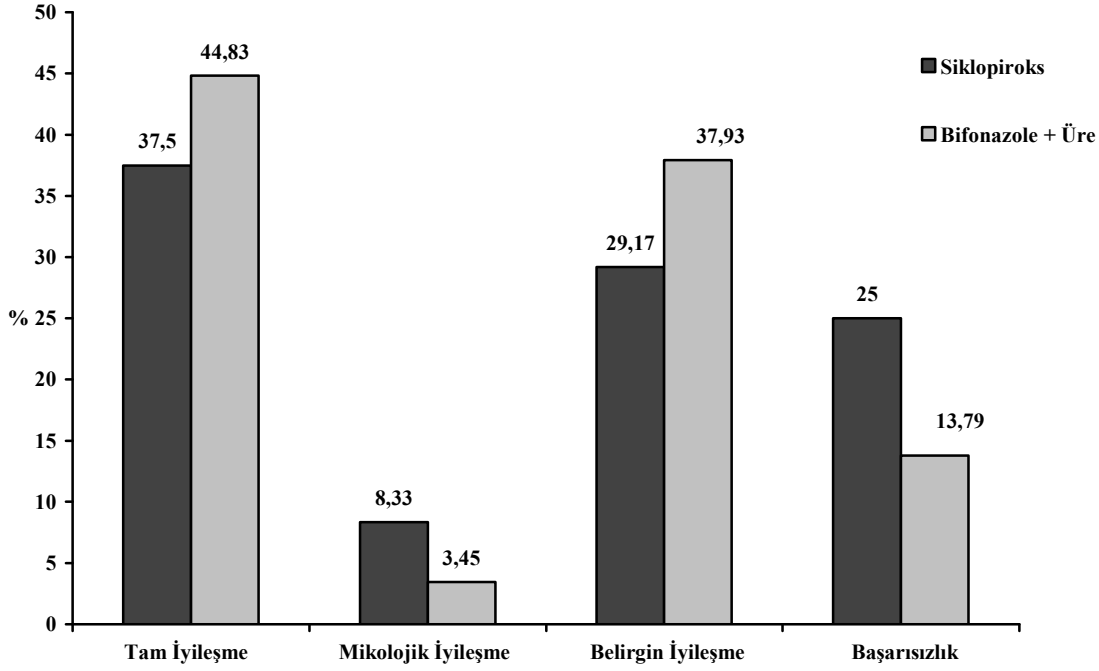


Şekil 2. Tedavi dönemi sonunda genel değerlendirme sonuçları.

siklopiroks grubunda %50 (12/24) oranında mikolojik başarı elde edilmiştir.

Tedavi gruplarının genel değerlendirilmesinde, tedavi bitiminde ilaç grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız idi ($p>0.05$), ancak takip dönemi sonunda aradaki fark anlamlı idi ($p<0.05$).

Tedavi bitimi ve takip dönemi sonundaki genel değerlendirme sonuçları sırası ile Şekil 2 ve 3'dedir. Tam iyileşme ile mikolojik iyileşmeyi genel başarı olarak kabul edersek siklopiroks grubunda %45.83 (11/24), bifonazole+üre grubunda ise %48.28 (14/29) oranında genel başarı elde edilmiştir.



Şekil 3. Takip dönemi sonunda genel değerlendirme sonuçları.

Siklopiroks uygulanan olguların hiçbirinde herhangi bir yan etki ile karşılaşmamıştır. Bifonazole+üre uygulanan olgularda ise, 2 olguda maserasyon oluşmuştur. Bunun da hastaların yanlış uygulaması ile oluştuğu belirlenmiş ve tedaviye ara verilmesini gerektirmemiştir.

Tartışma

Onikomikoz mantar hastalıklarının tedaviye en dirençli formudur. Bu özellikleri ile onikomikozların tedavisi hem hasta hem de hekim için ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. Günümüzde sıklıkla kullanılan oral antimikotik ilaçların yan etkileri onların kullanım alanlarını daraltmakta ve topikal kullanılan ilaçların alternatifler arasında yer almalarına yol açmaktadır.

Onikomikoz tedavisinde amaç, yarar/zarar oranını en üst düzeyde tutarak, daha yüksek oranda etkinlik gösterecek, daha az yan etkiye sahip, kullanımı kolay ve kısa sürede cevap alınacak sonuçları elde etmektir.

Tırnağın cerrahi olmayan yolla uzaklaştırılması için potasyum iyodid ve üre kullanılmıştır. Günümüzde aynı amaçla, üre pomadı kullanılmakta-

dır. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalardan Aydemir ve arkadaşların %40'lık üre-vazelin karışımının enfekte tırnağa okluzyon biçiminde uygulanması ile tırnağın uzaklaştırılması için geçen sürenin 13,5 gün olduğunu belirlemişlerdir (11).

Tüzün ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 7 hastaya 6 ay süreyle ketokonazol+%20'lik üre, diğer 7 hastaya ise yalnızca %20'lik üre pomadı uygulanmış ve altı aylık tedavi bitiminde alınan sonuç ketokonazol+%20'lik üre grubunda diğer gruba göre anlamlı ölçüde başarılı bulunmuştur (12).

Şutman ve arkadaşları, mikolojik olarak onikomikoz olduğu kanıtlanan 40 hastanın 75 adet tırnağını %40'lık üre+%1'lik bifonazol karışımı ile 2 hafta ve daha sonra ise %1'lik bifonazol sadece krem formu ile 4-6 hafta kadar tedavi etmişlerdir. Tedavi sonunda ise tam ve kısmi olmak üzere toplam başarının %85 bulunduğunu bildirmişler ve bu tedavinin özellikle birden fazla tırnağında onikomikozu olan hastalarda uygun tedavi olduğu kanısında olduklarını belirtmişlerdir (13).

Hardjoko ve ark. yaptıkları bir çalışmada üre+bifonazol karışımının yalnızca kandidal

onikomikozlarda uygulaması sonucunda %97 oranında başarı sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada takip dönemi sonunda %12 oranında nüks görülmüştür (14).

Köleman ve ark. onikomikozlu 30 hastada yaptıkları bir çalışmada hastalara 2 hafta üre+bifonazol karışımı ve takiben 4 hafta bifonazol krem uygulamışlar ve tedavi sonunda %80 oranında başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir (15).

Mohr'un başkanlığında, farklı ülkelerdeki 12 ayrı merkezde klinik ve mikolojik olarak onikomikoz tanısı konmuş olan toplam 425 olguda bifonazol+üre kombinasyonu uygulanmıştır. Çalışmada ilk aşamada etkilenen tırnak ya da tırnaklar bifonazol+üre karışımı ile okluzif bir bant ile hergün sarılmış, 24 saat kapalı kalarak tedavi edilmiş ve bu işlemin ortalama 13 gün sürdüğü bildirilmiştir. Daha sonra ise 4 hafta boyunca her gün, günde 1 kez olacak şekilde bifonazol krem tatbik edilmiştir. Tedavi bitiminde elde edilen kültür sonuçlarına göre; el onikomikozlarında negatif sonuç oranı %87.8 ve ayak onikomikozlarındaki negatif sonuç oranı %75.6 bulunmuştur. Aynı şekilde tedavinin bitiminden 8 hafta sonra yapılan kontrol muayenesindeki kültür sonuçlarının sırasıyla %86.2 ve %62.2 olduğu bildirilmiştir (16).

Stettendorf başkanlığında farklı ülkelerdeki 17 ayrı merkezde klinik ve mikolojik olarak onikomikoz tanısı konmuş olan toplam 558 hastada bifonazol+üre formülasyonunun tedavi etkinliği değerlendirilmiş. Tedavi bitiminde mikolojik başarı el onikomikozunda %77 ve ayak onikomikozunda %66 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde 3 ay sonraki takip döneminde sonuçlar sırasıyla %70 ve %61 olduğu bildirilmiştir (17).

Bonifaz ve Ibarra, 16 yaşından küçük, onikomikozlu 25 çocuk hastada bifonazol+üre kombinasyonunu kullanmışlar ve 17 olguda (%68) iyileşme, 6 olguda gelişme ve 2 olguda başarısızlık elde etmişler ve çocuklardaki onikomikozda bifonazol+üre karışımının etkili ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (18).

Siklopiroksun onikomikozlarda kullanımı ile ilgili olarak son zamanlarda çeşitli çalışmalar vardır. Ehlers ve Hübner 48 hastalık çalışmalarında 6

ay bu ilacı kullanmışlar ve %74 başarı sağlamışlardır (19). Tai ve ark. Çin'de 302 hastalık çalışmalarında siklopiroks tırnak cilasını 4 ay el, 6 ay ayak onikomikozu için kullanmışlar. Tedavi sonrası direk mikroskopik olarak %93, kültür olarak %73.2 başarı sağlamışlar (19). Nolting ve ark. diyabetik 215 onikomikozlu çalışmalarında 6 aylık tedavi uygulamışlar ve tedavi bitiminden 4 hafta sonra %80 mikolojik başarı sağlamışlardır (19).

Gupta ve arkadaşları siklopiroks tırnak solusyonunu, iki benzer çalışmada etkisini değerlendirmişlerdir. İlk çalışmada 223 olgulu (112 siklopiroks grubu, 111 plasebo) ve ikinci çalışmada 237 olgulu (119 siklopiroks grubu, 118 plasebo) araştırmalarında 48 hafta boyunca tedavi uygulamışlar ve tedavi sonunda 1. çalışmada %29, 2. çalışmada %36 oranında siklopiroks gruplarında mikolojik iyileşme elde etmişlerdir. Aynı şekilde Amerika dışı siklopiroksun onikomikozda etkisini değerlendiren 13 çalışmadaki sonuçları inceleyerek mikolojik başarı oranlarının %46.7 ile %85.7 arasında değiştiğini bildirmişlerdir (20).

Çalışmamızda takip dönemi sonunda, diğer çalışmalara benzer şekilde, siklopiroks tırnak solusyonu grubunda %50, bifonazol+üre karışımı grubunda %72.42 oranında klinik başarı elde ettik. Mikolojik başarıyı ise sırasıyla %50 ve %55.18 oranında saptadık. Her iki ilacında onikomikoz tedavisinde etkin olduğu düşüncesindeyiz, ancak bifonazol+üre kombinasyonunun biraz daha etkin bulduk. Ancak çalışmamızda siklopiroksu, diğer çalışma grubu ile benzer olması ve prespektusunda 3 ay belirtilmesi nedeniyle 3 ay ile sınırlandırdık. Diğer çalışmalarda bu süre genellikle 6 ay ile 12 ay arasında değişmekte idi. Siklopiroks grubunda elde ettiğimiz sonuçların bifonazol+üre grubuna göre daha düşük olmasını buna bağladık.

Araştırmamızda, tedavi öncesinde yaptığımız kültür sonuçlarında, diğer çalışmaların verileriyle uyumsuzluk teşkil etmeyecek bir şekilde, etken olarak %90.56 oranında dermatofit grubu mantar, %5.66 oranında kandida türü mantar saptadık. Olgularımızda, diğer araştırmalardaki sonuçlara benzer şekilde, bifonazol+üre grubunda %6.9 (2/29) oranında tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek şiddette yan etki saptadık. Her iki ilaç için de,

onikomikoz tedavisinde ciddi veya tedaviyi yarıda bıraktırmayı gerektirecek yan etki literatür taramasında bulunamamıştır.

Sonuç olarak, kronik ve inatçı olan onikomikozda hem siklopiroksun hem de bifanazol+üre kombinasyonunun tedavide etkin olduğu kanısına vardık. Siklopiroksun diğerinden istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen etkinlik yüzdesi olarak daha az etkili olduğunu ancak bifanazol+üre kombinasyonunun da günlük sargı ve uygulama güçlüğü nedeniyle hastanın tedaviye uyumda zorluklar olduğunu düşünmekteyiz. İki ilacın bilinen ilk karşılaştırmalı çalışması olan bu araştırmamızın daha kapsamlı ve daha uzun süreli çalışmalarla daha da açıklığa kavuşacağını ümit ediyoruz.

KAYNAKLAR

- Martin AG, Kobayashi GS. Superficial fungal infections: dermatophytosis, tinea nigra, piedra. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in general medicine*, NewYork, McGraw Hill Inc., 5.baskı. 1999; 2337-57.
- Odom RB, James WD, Berger TG. Diseases resulting from fungi and teasts. In: *Andrews' diseases of the skin*. 9.baskı, WB Saunders Co., Philadelphia, 2000; 358-416.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Fungal diseases. In: *Dermatology*. 2.genişletilmiş baskı. Berlin, Springer-verlag, 2000; 313-58.
- Pierard GE, Ariese-Estrada J, Pierard F. Treatment of onychomycosis: traditional approaches. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: S41-S45.
- Cohen PR, Scher RK. Topical and surgical treatment of onychomycoses. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 74-7.
- Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: an overview. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 667-98.
- Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: an overview. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 911-33.
- Fritsch H, Stettendorf S, Hagemann L. Ultrastructural changes in onychomycosis during the treatment with bifonazole/urea ointment. *Dermatology* 1992; 185(1): 32-6.
- Baran R. Ciclopirox nail lacquer: The first prescription topical therapy for onychomycosis-introduction. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S55-S56.
- Bohn M, Kraemer KT. Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S57-S69.
- Aydemir EH, Onsun N, Aydınöz İ, Kaynak B, Mat MC. Onikomikozlarda oklüzyonla uygulanan %40'lık ürenin keratolitik etkisi. XIII.Ulusal Dermatoloji Kongresi, İstanbul, 1988, İstanbul Teknografik Matbaası, 1989, 441-3.
- Tüzün Y, Katogyan A, Tüzün B, Onsun N, Aydemir AH, Özkan V. Onikomikozlarda görülen yerel ketakonazol ve %20'lik üre çalışması (pilot çalışma). *Deri Hast ve Frengi Arşivi* 1993; 27: 41-5.
- Şutman K, Köse O, Kurumlu Z. Onikomikoz tedavisinde üre-bifonazole kombinasyonunun etkinliği. *GATA Bülteni* 1994; 36(4): 519-21.
- Hardjoko FS, Widyanto S, Singgih I, Susilo J. Treatment of onychomycosis with a bifonazole-urea combination. *Mycoses* 1990; 33(4): 167-71.
- Kölemen F, Karaduman A, Akkaya S. Onikomikozun bifonazole-üre pomadı ile lokal tedavisi. *T Klin Dermatoloji* 1992; 2: 135.
- Mohr CP. Topical treatment of onychomycosis with a new bifonazole-urea formulation. *GIT Verlag* 1988; 6 (suppl): 42-4.
- Stettendorf S. Topical treatment of onychomycosis with bifonazole-urea ointment. *Local Antimycotic Treatment*. Berlin, Verlag 1990: 102-7.
- Bonifaz A, Ibarra G. Onychomycosis in children: treatment with bifonazole-urea. *Pediatr Dermatol* 2000; 17:310-4.
- Nolting S, Seebacher C. Ciclopirox: settig trends in the treatment of mycoses. *Jatros Dermatologie* 1997; 12: 20-6.
- Gupta AK, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S70-S80.

Geliş Tarihi: 08.12.2003

Yazışma Adresi: Dr.Ercan ARCA
GATA Dermatoloji AD
Etlik, 06018 ANKARA
earca@gata.edu.tr