

ONİKOMİKOZ TEDAVİSİNDE ORAL TERBİNAFİNİN KLİNİK ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Muammer PARLAK*
Dr. Mehmet PARLAK***
Dr. Orhan KÜLAHÇI***
Dr. Ayten URAL*

ÖZET:

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji kliniğine başvuran 12 onikomikoz olgusunda 12 hafta süre ile 250 mg/gün oral terbinafin uygulanmış ve bu süre sonunda % 75 oranında başarı elde edilmiştir.

GİRİŞ

Tırnağın fungal enfeksiyonları genç popülasyonu yaklaşık % 2-5 oranında etkiler. Tırnaklarda yerleşimi dermatofit enfeksiyonlarının etkili tedavisi genellikle çok başarılı değildir ve tedaviden sonra nüks oranı yüksetir (2,3). Uzun yıllar tırnak dermatofit enfeksiyonlarının oral tedavisinde griseofulvin kullanılmıştır (1,4,5,6). Son yıllarda yeni bir antifungal ajan olan allylaminler grubundan terbinafin klinik uygulamada yerini almaya başlamıştır (5,7). Terbinafin çok sayıda dermatofit, maya ve küflere karşı fungisidal etkilidir ve bu etkisi enfekte dokuya hızlı penetrasyon ve kronik deri ve tırnak hastalıklarında tedavi kesildikten sonra bile devam eden yüksek etkinliğe bağlıdır (7,8,9). Biz de terbinafinin tırnak dermatofitleri üzerinde etkisini incelemek amacıyla açık kontrolsüz bir çalışmaya yapmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğine klinik olarak tırnaklarda onikoliz, kalınlaşma, renk değişikliği, kolay kırılma ve deformite ile başvuran ve mikroskopik olarak belirgin hifa ve spor yapısı gözlenerek onikomikozis tanısı konan 13 olgu çalışma kapsamına alındı. Hastaların 18 yaşından küçük olmamalarına, son üç ay içinde sistemik, son bir ay içinde topikal antifungal ilaç kullanmamış olmalarına, ciddi sistemik hastalıklarının olmamasına dikkat edildi. Tedaviye başlanmadan hastaların fizik ve dermatolojik muayeneleri yapıl-

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

di. Tutulan tırnak sayısı, lokalizasyonu ve tutulum tipi kaydedildi. Tutulumun şiddeti onikoliz, hiperkeratoz ve paranişiyal enflamasyon parametreleri kullanılarak tesbit edildi (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli olmak üzere). Tutulan tırnaklardan kültür için materyal alındı. Kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri yaptırıldı. Eşlik eden herhangi başka hastalık sorgulandı. Hastalara 12 hafta süreyle günde bir defa akşam yemeğinden sonra 250 mg lık bir terbinafin dozu verildi. Bu arada herhangi sistemik ve topikal antifungal kullanılmaması söylendi. Hastalar 6.,12. ve 20. haftalarda kontrole çağrılarak mevcut bulgular yeniden değerlendirildi. Mikroskopik inceleme, kan sayımı ve biyokimyasal tetkikler tekrarlandı. yan etkiler sorgulandı.

BULGULAR

Çalışmaya klinik ve laboratuvar yardımıyla onikomikozis teşhisi konan 13 hastayla başlandı. Bu hastalardan biri ilk kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Üç olgu 6. haftalık kontrollerine gelmediler. Bu üç olgunun sonuçları da 6. haftalık takip üzerinden değerlendirildi. Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri tablo I'de gösterilmiştir. (Tablo I).

Tablo I: Olguların genel özellikleri

Olgu	Lokalizasyon	tırnak sayısı	şiddet	kontrol haftası	yan etki	Etkinlik el ayak	Tolerabilite
ŞY/44/E	e+ayak	15	şiddetli	20	—	orta	zayıf
HY/46/E	el+ayak	9	şiddetli	20	—	çok iyi	iyi
EG/45/E	e+ayak	16	şiddetli	20	bulanık	çok iyi	çok iyi
HA/37/E	ayak	5	orta	20	—	—	çok iyi
BS/40/E	ayak	4	şiddetli	20	—	—	iyi
NK/40/E	el+ayak	2	orta	20	—	çok iyi	iyi
TÖ/38/E	ayak	9	orta	20	mide ağrısı	—	iyi
ZO/37/K	el+ayak	3	orta	20	—	çok iyi	iyi
ZA/28/K	ayak	3	hafif	12	—	—	çok iyi
HY/33/E	ayak	2	hafif	6	—	—	iyi
SS/30/E	ayak	8	orta	6	—	—	orta
İK/28/K	ayak	2	hafif	6	—	—	orta

Oniki olgunun üç (% 25) ü kadın, dokuz (% 75)u erkek idi ve yaş ortalamaları 37.1 idi. Onikomikoz hastalarının yedi (% 58.3) sinde yalnızca ayak tırnaklarında lokalize, beş (% 41.6) inde hem ayak hemde el tırnaklarında lokalize idi. Yalnızca el tırnaklarında lokalize onikomikoza rastlanmadı. Ayak tırnağı onikomikozunda tutulan ortalama tırnak sayısı beş, hem ayak hemde el tırnağı tutulumunda dokuz idi. Kadın erkek oranları ve enfeksiyonun lokalizasyonu tablo II'de gösterilmiştir (Tablo II).

Tablo II: Olguların cinsiyetleri ve onikomikoz lokalizasyonları

	el tınakları	ayak tınakları	el+ayak tınakları
Kadın	—	2	1
Erkek	—	5	4
Toplam	—	7	5

Tınaklarda mevcut onikoliz, hiperkeratoz, paranişiyal enflamasyon, deforme ve renk değişikliğinin dereceleri değerlendirildiğinde, klinik tulumun üç (% 25) olguda hafif, beş (% 41.6) olguda orta, dört (% 33.3) olguda şiddetli olduğu görüldü. Yapılan kültürlerde sadece iki olguda *Trichopyton rubrum* üredi. Diğer kültürlerde üreme görülmedi. Hastalara 250 mg/gün terbinafin verilmeye başlandıktan sonraki 6. haftada kontrole gelen 12 olgunun değerlendirilmesinde bir olguda hiçbir değişiklik yoktu, diğer olgularda onikoliz, hiperkeratoz ve paranişiyal enflamasyon parametreleri yaklaşık birer derece düzelmişti. Yeni uzayan tınak sağlam görülüyordu. Mikroskopik incelemede hifa ve spor yapılarına rastlanmadı. Üç olgu 12. haftada kontrole gelmediler, bunlardan sadece sol ayağının iki tımağında hafif tutulum gösteren olgu 6. hafta sonucuna göre etkinlik derecesi iyi, diğerlerinin orta olarak kabul edildi. 12. hafta kontrollerinde sağlam tınak kısmı uzamış ve değerlendirme parametreleri birer derece daha düzelmişti. Bu kontrolde ilaç kesildi. 20. hafta kontrollerine gelmeyen ayak tımağında hafif tutulum gösteren bir olgunun etkinlik derecesi 12. hafta sonucuna göre çok iyi olarak kabul edildi. Değerlendirmeler tablo III'de görülmektedir (Tablo III).

Tablo III: Olguların kontrol edilebilme durumları

	6. hafta	12. hafta	20. hafta	toplam
Tedaviye alınan hasta	12	9	8	13
Tedaviye bırakan hasta	1	3	1	5
Mikroskopik tanı	—	—	—	13
Yanı etki	1	2	2	2

TARTIŞMA

Tınak dermatofit enfeksiyonlarının etkili olarak tedavi edilebilmesi için kullanılan oral antifungal ajanın enfekte bölgeye fungus üremesini tamamen durduracak konsantrasyonda ulaşması gerekir (9). Terbinafin oldukça yüksek lipofilik karakter gösterir, dokulara hızla yayılır ve plazma seviyesi oldukça düşüktür. En yüksek doku seviyesi adipoz dokularda ve deride tesbit edilmiştir (8). Terbinafinin tedavi başlangıcından en erken 24 saat sonra stratum korneuma ulaştığı bildirilmiştir. Oral alınımından sonra epidermal diffüzyonla dağılımın iyi olduğunun bir göstergesi olarak ilk olarak stratum korneumun en üst katabakasında yüksek konsantrasyonda tesbit edilmiştir (7). Bu özellikleri terbinafini onikomikozis teda-

visinde ilk seçenek yapmaktadır. Çalışmamızda 12 hafta süre ile günde 250 mg terbinafin kullanılması sonucu başarılı tedavi oranı (çok iyi+iyi) % 75 olarak tespit edilmiş ve bu oran onikomikozis tedavisinde klinik etkinliği doğrulamıştır. 12. haftalık kontrole gelmeyen üç olgunun da değerlendirilmesi tamamlanmış olsaydı bu oran daha da yüksek bulunabilirdi. Terbinafin ile yapılan çeşitli çalışmalarda başarılı tedavi oranı % 70 ile % 100 arasında değişen değerlerde bildirilmiştir (1,3,4,5). Schroeffer ve arkadaşları (4) 6. haftanın sonunda % 40 oranında tam tedavi elde ettiklerini bildirmiş ve bu kadar kısa sürede cevap alınmasının terbinafinin klinik etkinliğini doğruladığını vurgulamışlardır. Bizim de 6. hafta kontrolüne gelip daha sonraki kontrollere gelmeyen üç olgumuzda da düzelme görülüyordu ve mikroskopik muayeneleri negatif idi. Bu olgular 6. hafta sonuçlarına göre değerlendirmemize ilave edilmişlerdir.

El tırnakları tutulumunun tedaviye ayak tırnaklarından daha iyi cevap verdiği bildirilmektedir (1,2,5). Bizim gözlemlerimiz de buna uygunluk göstermekteydi.

Mikolojik tedavi oranlarının klinik düzelme ile paralel olarak % 77-100 arasında olduğu bildirilmektedir (1,5,6). Olgularımızın sadece ikisinde tedavi başlangıcında literatüre (1,2,3,6) uygun olarak Trichopyton rubrum üretmemize karşın kontrol olgularımızdan kültürleri tekrarlama olanağımız olmadı ancak 6. haftadan itibaren mikroskopik olarak hifa ve spor görmedik.

Çeşitli yayınlarda terbinafin tedavisi esnasında % 7.6-41 oranında hafif gastroenteral sistem ve santral sinir sistemi şikayetleri ve deri döküntüsü şeklinde istenmeyen etkiler bildirilmiştir (1,2,5,6,7). Olgularımızda da ilaca tolerabilite çok iyiydi. İki (% 16.6) olguda tedavi kesilmesini gerektirmeyen mide ağrısı ve bulantı gibi semptomlar ifade edildi.

Uzun yıllardır onikomikoz tedavisinde kullanılan griseofulvin ile 18 ay sonucunda % 30-40 oranında başarı bildirildiği (8) gözönüne alındığında terbinafin uzun süreli tedavi imkanı, yan etki emniyeti ve başarı oranı ile tırnağın dermatofit infeksiyonlarının tedavisinde oldukça umut vadeci görünmektedir.

SUMMARY

THE EVALUATION OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF ORAL TERBINAFINE IN THE TREATMENT OF ONICOMYCOSIS

Twelve patients with onychomycosis admitted to Dermatology Clinic of Atatürk University Medical Faculty were treated with 250 mg/day oral terbinafine for 12 weeks. Improvement rate was 75%.

KAYNAKLAR

1- Goodfield MJD, Evans EFV: Terbinafine in the treatment of onychomycosis. J Dermatol Treat 1992; 3, 1: 19-21.

2- Goodfield MJD: Clinical results with terbinafine in onychomycosis. *J Dermatol Treat* 1990;1, 2: 55-57.

3- Finlay AY, Lever L, Thomas R, Dykes PJ: Nail matrix kinetics of systemic terbinafine in onychomycosis. *Br J Dermatol* 1990; 123, 37: 31.

4- Schroeffer JG et al: A randomized treatment duration-finding study of terbinafine in onychomycosis. *Br J Dermatol* 1992; 126, 39: 36-39.

5- Rosselet HB, Rakosil T, Wili PB, Kenzelmann R. Treatment of onychomycosis with terbinafine. *Br J Dermatol* 1992; 126, 39: 40-46.

6- Goodfield MJD: Short-duration therapy with terbinafine for dermatophyte onychomycosis: A multicenter trial. *Br J Dermatol* 1992; 126, 39: 33-35.

7- Villars VV, Jones TC: Special features of the clinical use of oral terbinafine in the treatment of fungal disease. *Br J Dermatol* 1992; 126, 39: 61-69.

8- Schuster I, Ryder NS: Allylamines-mode and selectivity of action compared to azole antifungals and biological fate in mammalian organism. *J Dermatol Treat* 1990; 1,2: 7-9.

9- Finlay AY: Pharmacokinetics of terbinafine in the nail. *Br J Dermatol* 1992; 126, 39: 28-32.