

İnterdijital Tip Tinea Pedis'te Klotrimazol ve Alüminyum Hidroksiklorid Kombinasyon Tedavisinin, Klotrimazol Tedavisi İle Karşılaştırılması

Dr. Rafet KOCA, Dr. Tayyar CANTÜRK, Dr. Nilgün ŞENTÜRK,
Dr. Ahmet Y. TURANLI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Bu çalışmaya Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, interdigital tip Tinea Pedis (TP) tanısı almış 40 hasta dahil edildi. İki hasta grubunda Klotrimazol ve Alüminyum hidroksiklorid (AHK) kombinasyonu ile Klotrimazol ve plasebo kombinasyonunun etkileri karşılaştırıldı. Bu çalışma çift kör, plasebo kontrollü olarak yürütüldü ve hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun hastaları klotrimazolu sabah uyguladılar. Akşam 1. grup plaseboyu uygularken, 2. grup AHK'yı uyguladı. Hastalar yaş, cins, hastalık süresi, daha önce aldıkları tedaviler, tedavi öncesi ve sonrası mikolojik tetkikler, semptomlar, tüm ve hedef lezyon bulguları ve yan etki açısından değerlendirildiler. Tedavi sonunda 2. gruptaki hastaların semptomlarındaki azalma 1. gruptan daha fazla idi ($p < 0,001$). Dördüncü hafta sonunda grupların tüm ve hedef lezyon bulguları, nativ preparat ve kültür sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Tedavi esnasında özellikle 2. grupta hiçbir yan etki gözlenmedi. Literatürde TP tedavisinde topikal antiperspirantların önemini bildiren sınırlı çalışmalar vardır. Ancak topikal antifungal tedavi ile kombine edilen hiçbir çalışmaya rastlayamadık. Kombine tedavinin üstünlüğünü gözlemedik. Daha fazla hasta sayısı ve homojen bir hasta grubu ile yapılan benzer çalışmanın daha anlamlı sonuçlar vereceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Tinea Pedis, klotrimazol, antiperspirantlar

- ✓ **Comparison of Combined Clotrimasol and Aluminum Hydroxyclochloride with Clotrimasol Therapy in Interdigital Type Tinea Pedis**

Forty patients who have been diagnosed as interdigital type Tinea Pedis (TP) at the dermatology department of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty included in this study. Effectiveness of the combination of clotrimasol plus Alüminum Hydroxyclochloride (AHC) and clotrimasol plus placebo has been compared in two patient groups. This study has been performed as double blind, placebo controlled and the patients have been randomly divided into two groups. In both groups, patients have applied clotrimasol cream in the morning. In the evening, first group has applied placebo cream, second group AHC cream. The patients have been evaluated for the age, sex, duration of the disease, previous therapies, mycological investigations that have been performed before and after therapy, symptoms, all and target lesion findings and side effects. At the end of the therapy decreasing of the symptoms in the second group were higher than the first group ($p < 0,001$). At the end of the 4.week all and target lesion findings, KOH preparations and fungal culture results were not statistically different between groups ($p > 0,05$). During the therapy, especially in the second group, we have not observed irritation and any side effect. There is limited data that have implicated the importance of topical antiperspirants for the treatment of TP in the literature. But we couldn't find any study combining topical antifungals and antiperspirants. We didn't observe the

superiority of combination therapy. We believe that similar studies with more patients and homogenous patient groups will give more meaningful results.

Key words: *Tinea Pedis, clotrimazol, antiperspirants*

GİRİŞ

Tinea Pedis (TP) ayaklara lokalize bir dermatofit enfeksiyonudur. En sık görülen yüzeysel mantar hastalığıdır. Populasyonun %15-70'ini etkileyebilir⁽¹⁻⁹⁾.

Enfeksiyonun başlamasında mantar elemanları dışında bazı çevre faktörlerinin de kolaylaştırıcı etkileri vardır. Bu faktörler arasında sıcak, aşırı terleme (hiperhidroz) ve nem sayılabilir^(3,6,10). Aşırı terleme derideki fungustatik etkiye sahip olan yüzey lipidlerinin ortadan kalkmasına ve stratum korneumun masere olup bozulmasına neden olmaktadır. Hem yüzey lipidlerinin ortadan kalkması, hem de gelişen maserasyon dermatofitlerin inokülasyonuna yardımcı olmaktadır^(3,9).

Antiperspirant tedavinin terlemeyi azaltacağı, dolayısı ile dermatofit ve bakteri inokülasyonunu da en aza indirgeyeceği düşünülmektedir. Çalışmamızda antifungal ve antiperspirant tedavi kombinasyonu ile antifungal monoterapisinin etkinlik açısından karşılaştırması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na Mayıs 1997-Mayıs 1999 yılları arasında başvuran 40 interdigital tip TP'li olguda yapıldı. Çalışma çift kör ve plasebo kontrollü olarak yürütüldü. Hasta grubu 9 kadın, 31 erkek olgudan oluşmaktaydı. Hastalardan nativ preparat hazırlandı ve kültür için ekim yapıldı. Kuru-skuamlı tip TP'i, ayak turnaklarında onikomikozu, ayak parmak aralarında bakteriyel enfeksiyonu, sistemik mantar enfeksiyonu, diabetes mellitusu, hi-

pertiroidisi, malignensisi olanlar, son 1 hafta içinde topikal antifungal ve son 6 hafta içinde sistemik antifungal kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda, lezyonlar 6 klinik bulgu (eritem, maserasyon, deskuamasyon, fissürasyon, vezikülasyon ve kurutlanma) ve 4 semptom (kaşınma, yanma, iğnelenme ve ağrı) ile takip edildi. Her bir klinik bulgu ve semptom; 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli, olarak değerlendirildi. Hedef lezyonlarda total skora (10x3=30) 6 ve üstünde olanlar değerlendirmeye alınarak randomize iki grup oluşturuldu. Birinci grupta, klotrimazol sabah, plasebo akşam ve ikinci grupta, klotrimazol sabah, AHK akşam uygulandı. Ayak bakımı için her iki gruba aynı önerilerde bulunuldu. Kontroller 1., 2. ve 4. haftalarda yapıldı. Her kontrol vizitte klinik bulgu ve semptomlar için ayrı ayrı skorlama yapıldı. Yan etkiler; yanma, eritem, ödem, artmış kaşıntı, gözlerde sulanma olmak üzere 5 parametre ile değerlendirildi. Yan etkiler aynı şekilde skorlanarak değerlendirildi.

Dördüncü haftanın sonunda tedavi sonlandırılıp, tüm olguların hedef lezyolarından kontrol nativ preparat ve kültür incelemeleri yapıldı. Mikolojik kür için nativ preparatta mantar elemanlarının gözlenmemesi ve kültür incelemesinde üreme olmaması gerekli idi. Mikolojik kür elde edilmiş ve klinik bulgu ve semptomlarda toplam skor 3 ve altında ise "etkili tedavi olmuş" olarak kabul edildi.

Çalışmamızdaki verilerin istatistiklerinde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek, Friedmann varyans analizi, Mann-Whitney U ve McNemar bağımlı gruplardaki ki-kare testleri kullanıldı.

BULGULAR

Birinci grup 15 erkek, 5 bayan hastadan oluşmaktaydı. Genel yaş ortalaması 37 ± 2.21 (21-60) ve hastalık süresi ortalama 106.60 ± 25.69 (2-420) ay idi. İkinci grupta 16 erkek 4 bayan hasta bulunuyordu. Genel yaş ortalaması 37.45 ± 2.71 (18-60) olup hastalık süresi ortalama 55.10 ± 12.31 (1-180) aydı. Toplam 16 olgu daha önce hiçbir tedavi görmemişlerdi. Geri kalan 24 hasta topikal ve/veya sistemik antifungal tedavi almışlardı. Birinci ve ikinci gruptaki tüm olguların haftalara göre semptomlardaki azalma yüzdeleri tablo I'de verilmiştir. Dördüncü hafta sonunda iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.05$). Gruplardaki tüm olguların haftalara göre hedef ve tüm lezyon bulgularındaki azalma yüzdeleri tablo II ve

Tablo I. 1. ve 2. Grup Hastaların Semptomlarındaki Azalma Yüzdeleri.

	1. grup(%)	2. grup(%)
1. hafta	64.83 ± 8.10	72.25 ± 4.79
2. hafta	75.83 ± 7.33	84.67 ± 5.19
4. hafta	80.00 ± 0.27	96.83 ± 2.08

Tablo II. 1. ve 2. Grup Hastaların Tüm Lezyonlardaki Haftalara Göre Azalma Yüzdeleri.

	1. grup(%)	2. grup(%)
1.hafta	22.97 ± 4.96	26.30 ± 5.68
2.hafta	43.28 ± 7.25	38.45 ± 8.09
4.hafta	61.28 ± 8.45	56.58 ± 10.9

Tablo III. 4. Hafta Sonunda Nativ Preparat ve Kültür Sonuçları.

	Nativ (%)		Kültür (%)	
	-	+	-	+
I. Grup	12 (60)	8 (40)	12 (60)	8 (40)
II. Grup	12 (60)	8 (40)	12 (60)	8 (40)

III'de verilmiştir. Tedavi sonunda iki grup arasında (sırasıyla $p>0.05$ ve $p>0.05$) fark görülmedi. İki grup arasında nativ preparat ve kültür sonuçları arasında anlamlı sonuçlar tespit edilmedi (nativ $\chi^2=0.10$, kültür $\chi^2=0.10$, $p>0.05$) (tablo IV). Birinci grupta 12 hasta ikinci grupta 11 hasta etkili tedavi olmuştur. İki grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunamadı ($\chi^2=0.000$, $p(0.05)$). Tedavi esnasında hastaların hiç birinde yan etki gözlemlenmedi.

TARTIŞMA

Alüminyum hidroksiklorid (AHK) antiperspirant etkili bir ajandır⁽¹¹⁾. Etki mekanizması halen tartışmalıdır⁽¹²⁻¹⁵⁾. Antiperspirant tedavi ekrin bezlerden ter sekresyonunu inhibe etmektedir⁽¹²⁻¹⁸⁾. Etkisini ekrin ter bezleri üzerine direkt etki ederek veya üst dermal ve epidermal ter bezi kanallarında tıkaç oluşturup, sekresyonun deri yüzeyine ulaşmasını engelleyerek oluşturduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur^(13-15,17-19). Shelley, Hurley ve Nichols AHK'in ekrin ter bezinin salgılayıcı epiteli üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir⁽²⁰⁾. AHK'in antibakteriyel ve terlemeyi inhibe edici etkileri göz önüne alınarak, TP tedavisinde antifungal tedaviye AHK'in eklenmesi ile daha başarılı sonuçlar alınabileceği düşünülmüştür.

Klotrimazol, lanestrolun 14-demetil lanesterole dönüşmesi aşamasında etki göstererek ergosterol sentezini inhibe eden imidazol türevi geniş spektrumlu antifungal ajandır^(8,21-23).

Darringrand ve arkadaşları 19 erkek asker hasta üzerinde alüminyum klorohidrat ve alüminyum zirkonyum tetraklorohidreks glisin'in ayak terlemesini %50'nin üzerinde azalttığını tespit etmişlerdir ($p<0.05$). Antiperspirant kullanımının iritan dermatit insidansını da arttırdığını bildirmişlerdir ($p<0.05$)⁽²⁴⁾.

McWilliams, Montgomery ve arkadaşları alüminyum zirkonyum tetraklorohidratı sıcak havada uyguladıkları kişilerde terlemenin geçici olarak durduğunu bildirmişlerdir. Tam bir inhibisyon gelişmediğini göstermişlerdir⁽²⁵⁾.

Leyden ve Klingman tarafından TP tedavisinde Alüminyum klorid'in ($AlCl_3$) sıcak ve nemli havalarda oluşan aşırı terlemeye bağlı alevlenmeyi önlediği gözlenmiştir. Alüminyum tuzunun koku, kaşıntı ve maserasyonu hızlıca kontrol altına aldığı izlenilmiştir. Bu etkinin, mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasından ziyade deri yüzeyinde kurutucu etkisine bağlı olduğu tespit edilmiştir. Alüminyum kloridin TP'in klinik semptomların kontrolünde diğer alüminyum tuzlarına göre daha etkili olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Sıcak hava, terleme, egzersiz, sıkı ayakkabılar, yeterli nem, çeşitli bakterilerin (özellikle gram negatif) enfeksiyonun üzerine süperpoze olmasına yardımcı olurlar. Semptomatik atlet ayağı tedavisinde bakterilerin supresyonu esas koşullardan biridir. $AlCl_3$ 'in geniş spektrumlu antibakteriyel aktivitesi vardır⁽¹⁰⁾.

Yapılan çalışmaların çoğunda antiperspirantların iritan dermatite neden olduğu bildirilmiştir^(10,13,14,16,17,26-30). Reynolds ve ark. antiperspirantlara nemlendiricilerin eklenmesiyle iritan dermatit sıklığının azaldığını, fakat antiperspirant özelliğinin kaybolabileceğini tespit etmişlerdir⁽²⁷⁾. Bu reaksiyona çoğunlukla 1-2 hafta içinde tolerans geliştiği ve uygulamanın akşamları

yapılması lokal irritasyonu azaltacağı belirtilmiştir⁽¹⁴⁾. İlacın kesilmesi ile bu duyarlılık reaksiyonu ortadan kalkmaktadır⁽²⁶⁾.

Hastaların değerlendirilmesinde, birinci grupta ilk önce eritem, daha sonra deskuamasyonda azalma gözlenirken, ikinci grupta önce eritem daha sonra maserasyonda gerileme gözlendi. Birinci grup hastalardaki maserasyonda ikinci gruba oranla daha geç düzelmeye izlendi. Her ne kadar iki gruptaki hastaların semptomları 1. hafta sonunda azalma gösterse de, ikinci gruptaki hastaların semptomlarında daha anlamlı derecede gerileme izlendi ($p<0.001$). Klinik olarak ikinci grupta hastaların bulgularında daha erken iyileşme olmasına rağmen istatistiki olarak fark bulunamadı ($p>0.05$). Antiperspirant kullanan grupta hiçbir irritasyon bulgusuna rastlamadık. Hastalar AHK'i çok iyi tolere ettiler. Preparatı akşam uyguladılar ve böylece gündüzleri aktivite sonucu oluşan aşırı terlemeye bağlı irritasyonun önlenmiş olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda, tedavi sonunda ikinci gruptaki hastaların semptomlarında birinci gruba oranla istatistiki olarak da anlamlı azalma bulunurken ($p<0.001$), bulgular açısından her iki grup arasında fark gözlenmedi ($p>0.05$).

En çok kaşınma ve yanma semptomlarına rastlandı. Bu subjektif şikayetler önemli olmakla birlikte, bulgulardaki azalma ve mikolojik küre daha önemli kabul ettik. Araştırmaya alınan tüm hastalar 4 hafta süreyle preparatları kullandılar.

Araştırma sonunda TP tedavisinde antifungal bir ajana, antiperspirant bir ajanın eklenmesi tedavi sonucunu değiştirmemiştir. Çalışmamıza iştirak eden hastaların sosyokültürel açıdan heterojen bir dağılım gösterdiği ve hasta sayısının az olduğu göz önüne alınır, benzer çalışmanın sosyokültürel yönden daha homojen bir grup üzerinde ve daha fazla hasta sayısı ile

yapılmasının istatistiki olarak anlamlı sonuçlar verebileceği kanısındayız.

SONUÇ

Alüminyum tuzlarının antiperspirant ve antibakteriyel etki spektrumları olmasına rağmen dermatofitlere karşı etkileri yoktur. Ancak terlemeyi ve dolayısı ile maserasyonu engelleyerek dermatofit, imokülasyonu ve üremesi için uygun zemini ortadan kaldırmaktadırlar. İritan dermatit riski nedeniyle ilacın, terlemenin ve fizik aktivitenin en az olduğu gece yatarken ve kuru bir zemine uygulanması daha doğru olur.

Tinea Pedis tedavisinde klotrimazol ve alüminyum hidroksiklorid kombinasyonu ile tek başına uygulanan klotrimazol arasında fark bulunamamıştır. Antiperspirantların TP tedavisinden ziyade proflaktik tedavide daha etkili olduğu kabul edilebilir.

Geliş tarihi : 11.07.2000

Yayına kabul tarihi : 23.07.2001

Yazışma adresi:

Dr. Tayyar CANTÜRK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Dermatoloji Anabilim Dalı

55139 SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Erbakan N. Derinin Mantar Hastalıkları. 1.Baskı. Ankara, Türkiye Klinikleri Yayınevi, Desen Matbaacılık, 1989.
2. Ünat ek Tıp Parazitolojisi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 4. Baskı, İstanbul, İ.Ü. Basımevi, 1991; 681-730.
3. Martin AG, Koayashi GS. Fungal Disease with Cutaneous Involvement. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Ersen EZ, et al(eds.) Dermatology in General Medicine (5th ed). Vol. 1. New York, McCraw-Hill Inc., 1999; 2331-2388.
4. Hay RJ, Roberts SOB, Mackenzie DWR. Mycology. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (eds.)

Textbook in Dermatology. Oxford Blackwell. Scientific Publications 1992; 1127-1180.

5. Elgart ML, Waren NF. The Superficial and Subcutaneous Mycoses. In: Moschella SM and Hurley HJ (eds.) Dermatology (3th ed). Vol. 1. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992; 869-912.
6. Masri-Fridliling GD. Dermatophytosis of The Feet. Dermatologic Clinics. 1996; 14:33-40.
7. Demis DJ. Section 17 Fungus Infection. Unit 17-10 Tinea Pedis and Tinea Manum. In: Demis DJ (ed.) Clinical Dermatology. Vol.3. Philadelphia, Harper and Row Publishers 1987; 1-6.
8. Smith EB, Graham JL, Ulrich JA. Topical Clotrimazole in Tinea Pedis. Southern Med J 1977; 70: 47-48.
9. Odum R. Patophysiology of Dermatophyte Infections. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 52-57.
10. Leyden JJ, Klingman AM. Aluminum Chloride in the Treatment of Symptomatic Athlete's Foot. Arch Dermatol 1975; 111: 104-1010.
11. Bretschneider ES, Rubino AM, Margres JJ. Antiperspirant Efficacy. J Soc Cosmet Chem 1977; 28: 441-446.
12. Arndt KA. Treatment Principles and Formulary. In: Arndt KA (ed.) Manual of Dermatologic Therapeutics (4th ed). Little, Brown and Company 1989; 201-272.
13. Goh CL. Aluminum Chloride Hexahydrate Versus Palmar Hyperhidrosis. Int J Dermatol 1990; 29: 367-370.
14. Brandrup F, Larsen PO. Axillary Hyperhidrosis: Local Treatment with Aluminum Chloride Hexahydrate 25% in Absolute Ethanol. Acta Dermatovener 1978; 58: 461-465.
15. Stolman LP. Treatment of Hyperhidrosis. Dermatologic Clinics 1998;1 6: 863-867.
16. Landsdown ABG. Aluminium Compounds in the Cosmetics Industry. Their Action as Antiperspirants and Safety in Use. Soap, Perfumery & Cosmetics 1974; 209-211.
17. Hölzle E, Neubert U. Antimicrobial Effects of an Antiperspirant Formulation Containing Aqueous

- Aluminum Chloride Hexahydrate. *Arch Dermatol Res* 1982; 272: 321-329.
18. Dworin A, Sober AJ. Unilateral Segmental Hyperhidrosis. *Arch Dermatol* 1978; 114: 770-771.
 19. Papa CM, Klingman AB. Mechanism of Eccrine Anhidrosis. II. The Antiperspirant Effect of Aluminum Salts. *J Invest Dermatol* 1967; 49: 139-145.
 20. Rees-Kones AM, Jenkinson DM. The Effect of Aluminum Chlorhydrate on Sweat Gland Activity in Cattle. *J Invest Dermatol* 1978; 70: 134-137.
 21. Szarmach H, Poziecka H, Stepka L. Clotrimazol in der Behandlung von Hautmykosen. *Der Hautarzt* 1977; 28: 140-144.
 22. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal Agents: An Overview. Part I. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 673-698.
 23. Smith EB. Topical Antifungal Drugs in the Treatment of Tinea Pedis, Tinea Cruris and Tinea Corporis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: S24-S28.
 24. Darrigrand A, Reynolds K, Jackson R, et al. Efficacy of Antiperspirant on Feet. *Military Med* 1992; 157: 256-259.
 25. McWilliams SA, Montgomery I, Jenkinson DM, et al. Effects of Topically-Applied Antiperspirant on Sweat Gland Function. *Br J Dermatol* 1987; 117: 617-626.
 26. Emery IK. Antiperspirant and Deoderants. *Cutis* 1987; 39: 531-532.
 27. Reynolds K, Darrigrand A, Roberts D et al. Effects of Antiperspirant with Emollient on Foot Sweat Accumulation and Blister Formation While Walking in the Heat. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 626-630.
 28. Knapik JJ, Reynolds K, Barson J. Influence of an Antiperspirant on Foot Blister Incidence During Cross-Country Hiking. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 202-206.
 29. Bohler-Sommeregger K, Lindermayr H. Contact Sensivity to Aluminum. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 278-281.
 30. Gall H, Kempf E. Contact Allergy due to the Topical Antiperspirant Propenthielonebromide. *Dermatosen in Beruf und Umwelt. Occupational & Environmental Dermatoses* 1982; 30: 55-57.

