



DERLEME

Antifungal İlaçların Mantar Hastalıkları Dışındaki Dermatolojik Hastalıklarda Kullanımı

Doç. Dr. Mualla Polat, Dr. Bengü Tuman

Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

Yazışma Adresi: Dr. Mualla POLAT, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, 14280-Gölköy/BOLU E-posta: polatmualla@gmail.com

Özet

Antifungal İlaçların Mantar Hastalıkları Dışındaki Dermatolojik Hastalıklarda Kullanımı

Fungal infeksiyonlar en yaygın görülen deri hastalıklarındandır ve antifungaller klinik pratikte oldukça sık kullanılırlar. Antimikotik etkilerine ek olarak bazı antifungallerin farklı mekanizmalarla çeşitli deri hastalıklarının tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Seboreik dermatit ve atopik dermatit tedavisinde anti-Malassezia etkinliğiyle; layşmanyaziste ergosterol sentez inhibisyonuyla, akne vulgariste antibakteriyel etkinlik göstererek, infantil hemanjiomda VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) ve b-FGF (temel Fibroblast Büyüme Faktörü) inhibisyonuyla, palmoplantar püstülosiste proinflamatuvar sitokin salınımının inhibisyonuyla, bazal hücreli kanserde hedgehog sinyal yoluyla inhibisyonuyla ve androjenik alopeside antiandrojenik etki göstererek başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu makalede antifungallerin, mantar infeksiyonları dışındaki çeşitli dermatolojik hastalık gruplarında kullanımından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Antifungal ajanlar, seboreik dermatit, layşmanyazis, akne vulgaris

Abstract

The Use of Antifungal Drugs in Dermatologic Conditions other than Fungal Diseases

Fungal infections are among the most common diseases of the skin and antifungal drugs are commonly used in clinical practice. In addition to the antimycotic action, some antifungal drugs were shown to be effective in the treatment of various skin diseases with different mechanisms. Successful results obtained by activity against Malassezia in patients with seborrheic dermatitis and atopic dermatitis, inhibition of ergosterol synthesis in leishmania amastigotes, antibacterial activity for acne vulgaris, inhibition of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) and b-FGF (basic Fibroblast Growth Factor) in patients with infantile hemangioma, inhibition of proinflammatory cytokine production in palmoplantar pustulosis, inhibition of the hedgehog signaling pathway in the treatment of basal cell carcinoma and antiandrogenic activity in androgenic alopecia. In this article; using some antifungal agents in various dermatologic conditions other than fungal infections were discussed.

Keywords: Antifungal agents, seborrheic dermatitis, leishmania, acne vulgaris

Giriş

Fungal infeksiyonlar derinin en sık karşılaşılan hastalıklarındandır, dolayısıyla antifungaller klinik pratikte çok sık kullanılırlar. Dermatolojide kullanılan beş temel sistemik antifungal; terbinafin, griseofulvin, itrakonazol, flukonazol ve ketokonazoldür. Topikal ajanlar ise azoller, alilamin/benzilaminler, polienler ve hidroksipiridonlardır. Azol grubu antifungaller ile alilaminler mantar hücre membranının temel yapı taşı olan ergosterol sentezini farklı basamaklarda inhibe ederek fungustatik ya da fungusidal etki gösterirler. Yapılan araştırmalar sonucunda bazı antifungallerin sadece mantarlara etkili olmadığı; antibakteriyel, antiparaziter, antiinflamatuvar, antian-

giogenik, immunsupresif ve antitümörojenik etkinlik de gösterebildikleri bildirilmiştir. Bu derlemede antifungallerin, mantar hastalıkları dışında çeşitli dermatolojik hastalık gruplarındaki kullanımlarından bahsedilecektir.

Seboreik Dermatit

Seboreik dermatit (SD) yüz, saçlı deri, kıvrım bölgeleri gibi sebace glandların yoğun olduğu alanlarda ortaya çıkan, eritemli skuamli plaklarla karakterize kronik bir hastalıktır (1). Hormon düzeyleri, sebum üretimi, derinin lipid kompozisyonu, Malassezia spp. varlığı, yatkınlık SD etyopatogenesinde rol aldığı düşünülen faktörlerdir (2). Malassezia spp., insan deri florasında bulunan komensal bir tür olup, hastalık durumunda patojenik hale geçtiği düşünülmektedir. An-

tifungal tedavi sonrasında *Malassezia* spp. miktarında azalmaya paralel olarak, SD klinik bulgularında da iyileşme olduğu gösterilmiştir (2,3).

Topikal tedavide etkinliğin çalışıldığı, birbirleriyle karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Katsambas ve ark. yaptıkları çift kör bir çalışmada SD'yi olan 50 hastanın 24'üne ketokonazol, 26'sına hidrokortizon krem, dört hafta süreyle günde iki defa verilmiş, tedavinin sonunda hidrokortizon grubunun % 87'si, ketokonazol grubunun ise % 81'inde klinik düzelleme görülürken, P.ovale miktarında ketokonazol grubunda diğer gruba göre belirgin düzeyde azalma gözlenmiştir (4). Koç ve ark.'nın yaptığı randomize, karşılaştırmalı, prospektif bir çalışmada, 23 hastaya pimекrolimus, 25 hastaya ketokonazol krem tedavisi, günde iki defa altı hafta süreyle verilmiş, çalışmanın sonucunda pimекrolimusun ketokonazol krem kadar etkili olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir. Yan etkinin ise pimекrolimus grubunda ketokonazol grubuna göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir (5). Yine sikloproksolamin ile yapılan randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada sikloproksolamine yanıtın daha fazla olduğu ve hafif-orta şiddetli SD'te sikloproksolaminin etkinliğinin iyi olduğu bildirilmiştir (6). Goldust ve ark. sertakonazol kremi takrolimus %0.03 krem ile karşılaştırmışlar ve takrolimus grubunda hastaların %80'inde, sertakonazol grubunda hastaların %83'ünde, SD skor indeksinin gerilediğini gözlemlediklerini bildirmişlerdir (7). Sonuç olarak ketokonazol, siklopiroksolamin ve sertakonazolun topikal uygulamasının seboroik dermatit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir; topikal kortikosteroid, takrolimus ve pimекrolimus kreme alternatif tedavi seçenekleri olarak sunulmaktadır.

Seboroik dermatitin birinci basamak tedavisinde topikal ajanlar yer almaktadır. Ancak çok sayıda bölge tutulumunun olduğu, geleneksel tedavilere yanıt alınamayan ve şiddetli SD varlığında oral tedaviler de tercih edilebilmektedir (3). Sistemik olarak antifungallerin kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (8-14). Scaparro ve ark.'nın 60 hastayla yaptıkları çalışmada terbinafin 250 mg/gün dört hafta kullanımı plasebo ile karşılaştırılmış ve terbinafin grubunda tedavi öncesine göre eritem, skuam ve kaşıntı skorlarında belirgin iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Tedavi kesildikten sekiz hafta sonrasına kadar klinik iyileşmenin devam ettiği plasebo grubunda ise tedavi öncesine göre herhangi bir değişiklik görülmediği belirtilmiştir (8). Yine terbinafin ile yapılan diğer bir çalışmada da orta ve şiddetli seboroik dermatitli 661 hastaya terbinafin 250 mg/gün, her ay 12 gün, üç ay süreyle verilmiş ve eritem, skuam, kaşıntı ve seborde önemli düzeyde azalma olduğu bildirilmiştir (9). Terbinafin (250 mg/gün) ile flukonazolün (300 mg/hafta) karşılaştırıldığı bir çalışmada ise her iki ilacın da seboroik dermatit

alan şiddet indeksinde ve kaşıntı şiddetinde tedavi öncesine göre önemli derecede azalma sağladığı ancak terbinafin grubunda hastalık şiddetinde azalmanın daha belirgin olduğu görülmüştür (14). İtrakonazol ile yapılan bir çalışmada, ilk hafta itrakonazol 200 mg/gün başlanmış, idamede ise 18 hafta süreyle, her iki haftada bir tek doz 200 mg verilmiş, hastalar 0, 2, 6 ve 24. haftalarda eritem, skuam, kaşıntı skorları, klinik olarak ve KOH testiyle *Malassezia* sporları mikolojik olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak *Malassezia* spor miktarında azalma ve klinik iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (10). Köse ve ark. 29 seboroik dermatitli hastaya itrakonazol 100 mg, günde iki defa, bir hafta süreyle başlamışlar, üç hafta aradan sonra, iki ay süreyle her ayın ilk iki günü itrakonazol 200 mg/gün vermişlerdir. Hastaları 0., 30., 60. ve 90. günlerde klinik ve mikolojik açıdan değerlendirmişler ve ilk iki haftada elde ettikleri klinik başarı ve mikolojik düzelenin 90. günde azaldığını vurgulamışlardır (11). Sistemik olarak kullanılan flukonazolde de SD tedavisinde klinik ve mikolojik iyileşme sağlandığını bildiren çalışmalar mevcuttur (12, 13).

Layşmanyazis

Layşmanyazis, infekte dişi tatarcık sineğinin kan emmesi ile bulaşan, intraselüler protozoan parazitlerin neden olduğu bir hastalıktır. Klinik spektrumu kendiliğinden iyileşen kutanöz ülserden, mutilasyona neden olan mukokutanöz hastalığa ve ciddi sistemik tutulumu kadar değişebilmektedir. Tüm formlarında beş değerli antimon bileşikleri; sodyum stiboglukonat (SSG) ve meglumin antimonat, tedavinin temelini oluştururlar. Bu bileşikler parenteral ya da intralezyonel enjeksiyon şeklinde uygulanabilirler. Ancak kardiyotoksisite, myalji, pankreatit, serum amilaz, lipaz ve karaciğer enzim yüksekliği gibi yan etkiler kullanımlarını kısıtlamaktadır. Enjeksiyonların ağırlı olması özellikle çocuk hastalarda önemli bir problem oluşturmaktadır. Bu nedenle tedavide diğer tedavi seçenekleri araştırılmıştır. Bunlar arasında pentamidin, paramomisin, lipozomal amfoterisin B, miltefosin, allopürinol ve kriyoterapi yer almaktadır (15). Bazı antifungallerin layşmanisid etki gösterdiğinin keşfedilmesiyle bu konuyla ilgili çalışmalara da ağırlık verilmiştir. Ketokonazol, mikonazol ve terbinafinin in vitro olarak layşmanya promastigot ve amastigotlarının büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (16). Ayrıca layşmanya hücre duvarının yapı taşı olan ergosterol sentezinin inhibis-

yonu yoluyla da antifungallerin layşmanyazis tedavisinde etkili olacağı düşünülmektedir.

Kutanöz layşmanyazis tedavisinde Farajzadeh ve ark.'nın 80 hastayla yaptıkları bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış; bir gruba dört hafta süreyle terbinafin 125-500 mg/gün diğer gruba ise üç hafta süreyle meglumin antimonat (Glucantim®) 15 mg/kg/gün (intramüsküler) verilmiş, her iki gruba da ek olarak iki haftada bir dört hafta süreyle kriyoterapi uygulanmıştır. Terbinafin grubu Glucantim® grubuna göre daha yavaş iyileşme göstermiş ancak tedavinin sonunda her iki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Yazarlar, terbinafinin kullanım kolaylığı, çocuklarda güvenli olması ve glukantimin ciddi yan etkileri nedeniyle çocuklarda Glucantim®'e alternatif olabileceğini ve Glucantim®'e rezistan ya da alerjik olan vakalarda ikinci basamak tedavide kullanımını önermektedirler (17).

Salmanpour ve ark. layşmanyazis tanısı almış 96 hastanın 64'üne ketokonazol 600 mg/gün (erişkin dozu), 10 mg/kg/gün (pediyatrik doz) 30 gün süreyle vermişler, kalan 32 hastaya ise haftada iki defa 6-8 seans meglumin antimonat ile intralezyonel enjeksiyon uygulanmış ve her iki grup da tedavi bitiminden altı ay sonrasına kadar takip edilmiş. Tedavinin sonunda ketokonazol grubunun %89'unda, meglumin antimonat grubunun ise %72'sinde klinik kür sağlanmış. Yazarlar ketokonazolun etkili bir tedavi sağladığını bildirmişlerdir (18). Başka bir çalışmada ise intralezyonel SSG ile oral ketokonazol kombinasyonunun layşmanyazis tedavisinde çok daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır (19).

Khan ve ark. 20 layşmanyazis hastasının yarısını flukonazol 200 mg/gün, diğer yarısını ise itrakonazol 150 mg/gün dozuyla altı hafta süreyle tedavi uygulamışlar ve flukonazol grubundaki hastaların kür oranının %70, itrakonazol grubunun ise %65 olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak her iki gruptan toplam altı hastada tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testleri ve kreatinin düzeyinde hafif yükselme geliştiğini, tedavi kesildikten iki hafta sonra değerlerin normale döndüğünü bildirmişlerdir (20).

Sonuç olarak ketokonazol, itrakonazol, flukonazol ve terbinafinin layşmanyazis tedavisinde etkili ve gü-

venli olduğu; beş değerli antimon bileşiklerine alternatif olarak kullanılabilecekleri belirtilmektedir.

Akne Vulgaris

Akne vulgaris, adölesanlar ve genç erişkinlerde en sık görülen deri hastalığıdır. Klinikte açık-kapalı komedonlar, papül, püstül, nodül gibi lezyonlar ile karşımıza çıkar. Etyopatogenesinde foliküler hiperkeratinizasyon, artmış sebum üretimi, Pacnes ve inflamasyon yer alır. Pacnes, gram pozitif, anaerob bir bakteri olup inflamatuvar akne etyolojisinde yer alan major faktördür. Bu bakteri, IL-1, IL-8 ve TNF-alfa salınımını stimüle eder ve kompleman sistemini aktive eder (21). Son yıllarda akne tedavisinde kullanılmakta olan klindamisin, eritromisin, tetrasiklin ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı dirençli Pacnes türleri ortaya çıkmıştır. Bu nedenle yeni tedavi seçenekleri araştırılmıştır.

Mikonazol imidazol grubu bir antifungal olup, Pacnes, S.aureus ve Corynebacterium spp. gibi gram pozitif bakterilere de etkili olduğu gösterilmiştir (22). Mikonazolün hücrelerden potasyum salınımına neden olarak membran hasarına neden olduğu düşünülmektedir (23). Randomize çift kör bir çalışmada orta-şiddetli papülopüstüler aknesi olan iki hasta grubundan ilkinde oral tetrasiklin ve benzoil peroksit kombinasyonu, diğer gruba ise benzoil peroksit ve mikonazol kombine preparatı verilmiş. Her iki grupta da tedavi etkin bulunmuş ve aralarında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır (24). Mikonazol ve benzoil peroksit kombinasyonunun tretinoin ile karşılaştırıldığı randomize çift kör bir çalışmada mikonazol kombinasyonu ile daha iyi klinik iyileşme ve daha az yan etki tespit edildiği bildirilmiştir (25). Mikonazol kombinasyonunun daha etkili olduğunu destekleyen başka bir çalışmada mikonazol ve benzoil peroksit kombinasyonu, benzoil peroksit ile karşılaştırılmıştır. Kombine tedavi alan hasta grubunda hasta memnuniyeti de daha yüksek olarak bildirilmiştir (26). Yine mikonazol nitratın çinko oksit ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada akne papüllerinin eritemi üzerine olan etkileri değerlendirilmiş ve tek gecelik mikonazol nitrat uygulamasının, akne papüllerinin eritemli görünümünü azalttığı gösterilmiştir (27).

İnfanfil Hemanjiyom

İnfanfil hemanjiyomlar benign vasküler neoplaziler olup, çocukluk çağının en sık görülen tümörleridir. Erken proliferasyon ve spontan involüsyon ile karakterize olduğundan çoğu hemanjiom tedavi gerektirmez. Ancak periorbital bölge, havayolu, karaciğer ve gastrointestinal sistem gibi vital yapılarda lokalize olan, ülserle olan, geniş yüzeyleri kaplayan ve hızlı büyüyen infanfil hemanjiomlarda tedavi endikasyonu vardır (28). Tedavi seçenekleri arasında kortikosteroidler, pulse dye laser, imiquimod, beta blokerler, cerrahi ve son zamanlarda beta bloker-kortikosteroid kombinasyonları yer almaktadır (29).

Antifungal etkilerinin yanında itrakonazol, endotelial hücrelerin proliferasyonunu güçlü ve selektif bir şekilde inhibe etmektedir. Multipl primer ksenograft akciğer kanseri modelinde, itrakonazolün antiangiogenik aktivitesinin olduğu ve sitotoksik kemoterapinin etkisini artırdığı gözlenmiştir (30,31). Vasküler endotelial büyüme faktörü ve temel fibroblast büyüme faktörü gibi pro-angiogenik faktörleri bloke ederek angiogenezi etkilediği ve kanser tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir (32,33). Ran ve ark. da angiogenez üzerine olan bu etkiden infanfil hemanjiomlu altı hastayı itrakonazol ile tedavi etmişler ve vaka serisi şeklinde sunmuşlardır. Hastaların tamamına itrakonazol ortalama 5 mg/kg/gün dozuyla, 2-9 hafta süreyle verilmiş, tüm vakalarda ilk ayın sonunda lezyonların renginde hafif solma olduğu ve büyümelerinin kontrol altına alındığı bildirilmiştir. Üç ayın sonunda ise tüm vakalarda belirgin klinik düzelme meydana geldiği rapor edilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında yapılan rutin kan tetkikleri ve karaciğer fonksiyon testleri normal olarak saptanmıştır. Yan etki olarak iki vakada hafif diare gözlenmiş, ancak ilacı kesmeden düzeldiği bildirilmiştir (30).

Atopik Dermatit

Atopik dermatit (AD) genellikle erken infanfil, nadiren erişkin dönemde ortaya çıkan kronik inflamatuvar kaşıntılı bir dermatozdur. Hastanın yaşına göre değişen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Kaşıntı, egzematize lezyonlar, kuru deri ve likenifikasyon ile

karakterizedir (34). AD patofizyolojisinde epidermal bariyer disfonksiyonu, Th2 hücre sitokinlerinin (IL-4, IL-5, IL-13) predominansı, IL-17 düzeyinin artışı ve S.aureus kolonizasyonu yer almaktadır (35). Tedavide emolientler, topikal steroidler, kalsinorin inhibitörleri, fototerapi, antihistaminikler, dirençli vakalarda ise immünsupresanlar kullanılabilir.

Baş ve boyun dermatiti (BBD), puberte sonrasında ortaya çıkan, özellikle yüz, saçlı deri ve boynu tutan bir AD varyantıdır. Endojen bariyer disfonksiyonu ve Malassezia kolonizasyonundaki değişikliklerin, AD hastalarında immün sisteminin Malassezia antijenleriyle karşılaşmasına ve inflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasına neden olduğu böylece Malassezia kolonizasyonunun yoğun olduğu baş ve boyun bölgesindeki inflamasyonun BBD'nin klinik görünümünü ortaya çıkardığı düşünülmektedir (36). Nakabayashi ve ark. sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, BBD'li hastalarda daha fazla Malassezia mayalarına ait kolonizasyon olduğunu bildirmişlerdir (37). M.furfur-spesifik IgE düzeylerinin, BBD'nin şiddetiyle korelasyonu da gösterilmiştir (38). Dolayısıyla antifungallerin BBD'li ve dirençli AD hastalarının tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Bir çalışmada 24 BBD'li hastanın 18'ine itrakonazol 200 mg/gün, üçüne ketokonazol 200 mg/gün, diğer üçüne ise flukonazol 200 mg/gün tedavileri verildiği, iki aylık tedavi sonunda belirgin klinik düzelmenin izlendiği belirtilmektedir (39). Yazarlar BBD olan atopik hastalarda immünsupresan tedavi verilmmeden önce iki ay anti-Malassezia tedavisinin kullanımını önermişlerdir (39). Ikezawa ve ark. 40 hastaya sekiz hafta süreyle itrakonazol 100 mg/gün ve ek olarak Lactobacillus preparatı vermişler, tedavinin sonunda hastaların tümünde klinik iyileşme, topikal steroid kullanım miktarında ve potensinde azalma, eozinofil sayısı, total IgE ve Malassezia-spesifik IgE seviyesinde düşme saptandığını bildirmişlerdir (40). Svejgaard ve ark. BBD'li 53 hastayı üç gruba ayırıp; yedi gün süreyle 18 hastaya itrakonazol 200 mg/gün, 17 hastaya itrakonazol 400 mg/gün, 18 hastaya ise plasebo vermişler, yedinci ve 14. günlerde itrakonazol grubundaki hastalarda plasebo grubuna göre belirgin düzelme izlendiği, itrakonazol

200 mg alan grupta lezyonlarda gerilemenin daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir (41). Bu çalışmalar sonucunda antifungallerin BBD'li hastaların tedavisinde etkili olduğu ve AD'in tedavi seçenekleri arasında yer alabileceği düşünülmektedir.

Palmoplantar Püstülozis

Palmoplantar püstülozis (PPP), palmoplantar bölgede eritem, deskuamasyon ve tekrarlayıcı steril püstül oluşumu ile karakterize olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. PPP genellikle orta yaş kadınlarda ortaya çıkar. İntermitant alevlenme ve parsiyel remisyonların görüldüğü hastalıkta, yanma, kaşıntı ve ağrı hissi hastaların hayat kalitesini düşürmektedir. Steroidler, retinoidler, dapsone, kolşisin, siklosporin ve fotokemoterapi PPP tedavisinde kullanılmakta ancak yeterli etkinliği sağlayamamaktadır. Bu nedenle farklı tedavi seçenekleri araştırılmıştır. PPP'de papiller dermiste eozinofiller, mast hücreleri ve T lenfosit infiltrasyonu ile beraber püstüllerin içinde eozinofil ve nötrofil birikimi görülmektedir (42). PPP'in epidermal lezyonlarından IL-8 ve C5a gibi kemotaktik faktörler salgınır (43). Geniş spektrumlu bir antifungal olan itrakonazolün IL-8 ve proinflamatuvar sitokinlerin sentezini ve nötrofil kemotaksisini inhibe ettiği gösterilmiştir (44, 45). Bu nedenle PPP tedavisinde kullanılmış ve olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

İtrakonazol tedavisi (ilk ay 100 mg/gün, ikinci ay 100 mg/gün aşırı) verilen altı PPP'li kadın hastanın üçünde püstüllerde tamamen temizlenme, eritem ve deskuamasyonda ise önemli düzeyde azalma görülmüş, diğer üç hastada yeni püstül oluşumunun durduğu, eritemde ve deskuamasyonda orta düzeyde gerileme saptandığı belirtilmektedir. Hastaların tamamında tedavi kesildikten sonra nüks izlendiği bildirilmektedir (46). Mihara ve ark. yedi PPP hastasına itrakonazol 100 mg/gün tedavisi başlamışlar ve tüm hastalarında iki hafta içinde püstül oluşumu durduğunu, eritem ve skuamlanmada kısmen gerileme olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak tedavi kesildikten sonra hastaların tamamında nüks görüldüğünü bildirmişlerdir (47).

Bazal Hücreli Karsinom

Bazal hücreli karsinom (BHK), güneş gören bölgelerde lokalize, epidermin bazal tabakasından köken alan, derinin en sık görülen tümörüdür. Nodüler, yüzeysel, morfeaform ve fibroepitelyal olmak üzere dört ana alt tipi mevcuttur. BHK tedavisinde eksizyon, kriyoterapi, fotodinamik tedavi, topikal imiquimod ve 5-FU kullanılabilir. Metastatik, lokal destrüktif ve multipl vakalarda ise hedgehog (HH) sinyal yolağı inhibitörü olan vismodegib kullanılabılır.

Kim ve ark. tarafından diğer bir HH sinyal yolağı inhibitörü olan itrakonazolün BHK tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Yaptıkları çalışmalarında 15 hastaya itrakonazol 200 mg, günde iki defa bir ay süreyle; dört hastaya ise itrakonazol 100 mg, günde iki defa ortalama 2-3 ay süreyle verilmiş. Tedaviye yanıtı değerlendirirken primer olarak Ki67 tümör proliferasyon ve HH ilişkili biyomarkırlardaki değişime; sekonder olarak tümör çapındaki değişime bakılmış. Sonuç olarak itrakonazolün hücre proliferasyonunu %45, HH yolağının aktivitesini %65, tümör çapını %24 azalttığını saptadıklarını bildirmişlerdir. Yan etki olarak hastalardan birinde hal-sizlik, diğerinde konjestif kalp yetmezliği geliştiği belirtilmektedir (48).

Androjenetik Alopesi

Androjenetik alopesi (AGA), genetik olarak eğilimli kadın ve erkeklerde dolaşımdaki androjenlere yanıt olarak karakteristik bir paternde ortaya çıkan, sikatris bırakmayan saç kaybıdır. Hastalık patogenezi henüz tam olarak açık değildir. Etyolojide rol alan üç major faktör; genetik yatkınlık, yaş ve androjen düzeyleri olduğu için tedavisi oldukça zor ve başarısızdır (49). Erkeklerde AGA tedavisinde onay almış iki preparat minoksidil ve finasterid olup her ikisi de tedavide yeterli başarı sağlamamaktadır. Kadın AGA hastalarında topikal minoksidil, sistemik tedavide spironolakton ve oral kontraseptifler faydalıdır (50). Ancak hem yan etkilerin fazla olması hem de tedavi başarısızlığı bu konudaki araştırmaları gerekli kılmıştır.

Antifungal ajanlardan ketokonazol prostat kanseri tedavisinde yüksek doz kullanıldığında testosteron

prekürsörlerinin sentezini azalttığı için kullanılmış olmasından yola çıkılarak AGA tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Jiang ve ark. C3H/HeN farelerinde %2'lik topikal ketokonazol yaptıkları çalışmalarında anlamlı düzeyde kıl çıkışı gözlediklerini belirtmişlerdir (51). Ketokonazolün tek başına şampuan veya losyon olarak kullanımının yanı sıra finasterid ile birlikte kullanımının da AGA tedavisinde etkili olabileceği bildirilmektedir (52, 53). Inui ve Itami, altı Japon erkek hastada %2 topikal ketokonazol losyon ve şampuan uygulamasının bazı hastalarında uzun süre kullanıldığında başarılı sonuçlarının olduğunu bildirmişler ve ketokonazol şampuanının AGA tedavisinde bazı hastalarda faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (54).

Kaynaklar

1. Stefanaki I, Katsambas A. Therapeutic update on seborrheic dermatitis. *Skin Therapy Lett* 2010; 15: 1–4.
2. Kim GK. Seborrheic dermatitis and Malassezia species: how are they related? *J Clin Aesthet Dermatol* 2009; 2: 14–17.
3. Gupta AK, Richardson M, Paquet M. Systematic review of oral treatments for seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 16–26.
4. Katsambas A, Antoniou C, Frangouli E, Avgerinou G, Michailidis D, Stratigos 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.
5. Koc E, Arca E, Kose O, Akar A. An open, randomized, prospective, comparative study of topical pimecrolimus 1% cream and topical ketoconazole 2% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 4-9.
6. Dupuy P, Maurette C, Amoric JC, Chosidow O. Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1033-1037.
7. Goldust M, Rezaee E, Raghifar R, Hemayat S. Treatment of seborrheic dermatitis: The efficiency of sertaconazole 2% cream vs. tacrolimus 0.03% cream. *Ann Parasitol* 2013; 59: 73-77.
8. Scaparro E, Quadri G, Virno G, Orifici C, Milani M. Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil_) in patients with seborrheic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 854–857.
9. Cassano N, Amoruso A, Loconsole F, Vena GA. Oral terbinafine for the treatment of seborrheic dermatitis in adults. *Int J Dermatol* 2002; 41: 821–822.
10. Shemer A, Kaplan B, Nathansohn N, Grunwald MH, Amichai B, Trau H. Treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis with itraconazole: an open non-comparative study. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 417–418.
11. Kose O, Erbil H, Gur AR. Oral itraconazole for the treatment of seborrheic dermatitis: an open, noncomparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 172–175.
12. Zisova LG. Fluconazole and its place in the treatment of seborrheic dermatitis—new therapeutic possibilities. *Folia Med (Plovdiv)* 2006; 48: 39–45.
13. Zisova LG. Treatment of Malassezia species associated seborrheic blepharitis with fluconazole. *Folia Med (Plovdiv)* 2009; 51: 57–59.
14. Alizadeh N, Monadi Nori H, Golchi J, Eshkevari SS, Kazemnejad E, Darjani A. Comparison the efficacy of fluconazole and terbinafine in patients with moderate to severe seborrheic dermatitis. *Dermatol Res Pract* 2014; 2014: 705402.
15. Eiras DP, Kirkman LA, Murray HW. Cutaneous Leishmaniasis: Current treatment practices in the USA for returning travelers. *Curr Treat Options Infect Dis* 2015; 7: 52–62.
16. Vanniersantons MA. Alternations induced by antifungal compound ketoconazole and terbinafin in leishmania. *J Eukaryote Microbial* 1995; 42: 337-346.
17. Farajzadeh S, Esfandiarpour I, Haghdoost AA, Mohammadi S, Mohebbi A, Mohebbi E, Mostafavi M. Comparison between combination therapy of oral terbinafine and cryotherapy versus systemic meglumine antimoniate and cryotherapy in cutaneous leishmaniasis: A randomized clinical trial. *Iran J Parasitol* 2015; 10: 1-8.
18. Salmanpour R, Handjani F, Nouhpsheh MK. Comparative study of the efficacy of oral ketoconazole with intra-lesional meglumine antimoniate (Glucantime) for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dermatolog Treat* 2001; 12: 159-162.
19. M El-Sayed, AE Anwar. Intralesional sodium stibogluconate alone or its combination with either intramuscular sodium stibogluconate or oral ketoconazole in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 335-340.
20. Khan W1, Zakai HA. Epidemiology, pathology and treatment of cutaneous leishmaniasis in taif region of saudi arabia. *Iran J Parasitol* 2014; 9: 365-373.
21. Sugita T, Miyamoto M, Tsuboi R, Takatori K, Ikeda R, Nishikawa A. In vitro activities of azole antifungal agents against Propionibacterium acnes isolated from patients with acne vulgaris. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 125-127.
22. Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Miconazole: a preliminary review of its therapeutic efficacy in systemic fungal infections. *Drugs* 1980; 19: 7-30.
23. Retico A, Apuzzo G, Simonetti N. The action of imidazole against bacteria. *J Chemother* 1989; 1: 235-237.

24. Fanta D, Scholz N. Miconazole-benzoyl peroxide: a new combination for extending the topical therapy of acne. *Z Hautkr* 1984; 59: 873-881.
25. Kavli G, Moseng D, Laastad O, Midelfart K, Nilsen JW, Falk ES ve ark. Treatment of acne vulgaris. Double-blind study of a combination of 5% benzoyl peroxide/2% miconazole (Acnidazol) and tretinoin 0.05%. *Z Hautkr* 1984; 59: 882-887.
26. Reinel D, Beierdörffer H. A new drug combination for the topical treatment of acne. Miconazole 2% + benzoyl peroxide 5% versus benzoyl peroxide 5%--a double-blind study. *Z Hautkr* 1985; 60: 648-550, 653-656.
27. Flagothier C, Vroome V, Borgers M, Wang X, Cauwenbergh G, Piérard GE. Effect of a single overnight topical application of miconazole nitrate paste on acne papules. *Int J Dermatol* 2006; 45: 316–319.
28. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, ve ark. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122: 360-367.
29. Xu SQ, Jia RB, Zhang W, Zhu H, Ge SF, Fan XQ. Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review. *World J Pediatr* 2013; 9: 221-229.
30. Aftab BT, Dobromilskaya I, Liu JO, Rudin CM. Itraconazole inhibits angiogenesis and tumor growth in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 6764–6772.
31. Chong CR, Xu J, Lu J, Bhat S, Sullivan DJ Jr, Liu JO. Inhibition of angiogenesis by the antifungal drug itraconazole. *ACS Chem Biol* 2007; 2: 263–270.
32. Shi W, Nacev BA, Aftab BT, Head S, Rudin CM, Liu JO. Itraconazole side chain analogues: structure-activity relationship studies for inhibition of endothelial cell proliferation, vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) glycosylation, and hedgehog signaling. *J Med Chem* 2011; 54: 7363–7374.
33. Ran Y, Chen S, Dai Y, Kang D, Lama J, Ran X, ve ark. Successful treatment of oral itraconazole for infantile hemangiomas: a case series. *J Dermatol* 2015; 42: 202-206.
34. Jansen CT, Haapalahti J, Hopsu-Havu VK. Immunoglobulin E in the human atopic skin. *Arch Dermatol Forsch* 1973; 246: 209-302.
35. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011; 242: 233–246.
36. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 125-136.
37. Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of Malassezia species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol* 2000; 38: 337-341.
38. Devos SA, van der Valk PG. The relevance of skin prick tests for Pityrosporum ovale in patients with head and neck dermatitis. *Allergy* 2000; 55: 1056-1058.
39. Kaffenberger BH, Mathis J, Zirwas MJ. A retrospective descriptive study of oral azole antifungal agents in patients with patch test negative head and neck predominant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 480-483.
40. Ikezawa Z, Kondo M, Okajima M, Nishimura Y, Kono M. Clinical usefulness of oral itraconazole, an antimycotic drug, for refractory atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 400-406.
41. Svejgaard E, Larsen PO, Deleuran M, Ternowitz T, Roed-Petersen J, Nilsson J. Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 445-449.
42. Eriksson MO, Hagforsen E, Lundin IP, Michaelsson G. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Br J Dermatol* 1998; 138: 390–398.
43. Uehara M, Ofuji S. The morphogenesis of pustulosis palmaris et plantaris. *Arch Dermatol* 1974; 109: 518–520.
44. Steinhilber D, Jaschonek K, Knospe J, Morof O, Roth HJ. Effects of novel antifungal azole derivatives on the 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathway. *Arzneimittelforschung* 1990; 40: 1260–1263.
45. Uddhakul V, Mai GT, McCormack JG, Seow WK, Thong YH. Suppression of neutrophil and lymphoproliferative responses in vitro by itraconazole but not fluconazole. *Int J Immunopharmacol* 1990; 12: 639–645.
46. V'lkova-Laskoska MT, Caca-Biljanovska NG, Laskoski DS, Kamberova SJ. Palmoplantar pustulosis treated with itraconazole: a single, active-arm pilot study. *Dermatol Ther* 2009; 22: 85-89.
47. Mihara M, Hagari Y, Morimura T, Nakayama H, Isihara M, Aki T ve ark. Itraconazole as a new treatment for pustulosis palmaris et plantaris. *Arch Dermatol* 1998; 134: 639-640.
48. Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, Montoya J, Khodosh R, Chandra K ve ark. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 745-751.
49. Serdaroglu S, Maraşoglu Ö. Androgenetik Alopesi. *Turkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2010; 3: 69-72.
50. Bienová M, Kucerová R, Fiurásková M, Hajdúch M, Kolář Z. Androgenetic alopecia and current methods of treatment. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2005; 14: 5-8.
51. Jiang J, Tsuboi R, Kojima Y, Ogawa H. Topical application of ketoconazole stimulates hair growth in C3H/HeN mice. *J Dermatol* 2005; 32: 243-247.
52. Pierard-Frachimont C, De Doncker P, Cauwenbergh G, Pierard GE. Ketoconazole shampoo: effect of long-term use in androgenic alopecia. *Dermatology* 1998; 196: 474–477.

53. Hugo Perez BS. Ketocazole as an adjunct to finasteride in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Med Hypotheses* 2004; 62: 112-115.
54. Inui S, Itami S. Reversal of androgenetic alopecia by topical ketoconazole: relevance of anti-androgenic activity. *J Dermatol Sci* 2007; 45: 66-68.