

# Non-İnvaziv Mukokutanöz Fungal Enfeksiyonlarda Tedavi

## Necdet Kuyucu

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Prof. Dr.

Mukokutanöz mikozlar mukozaların, derinin, kılların veya tırnakların yüzeysel mantar enfeksiyonlarıdır. Klinik pratikte özellikle birinci basamak hekimliğinde çocuklar da dahil tüm yaş gruplarında sık karşılaşılan dermatolojik problemlerin başında gelir (1). Çocuklardaki yüzeysel mantar enfeksiyonlarına genellikle *Candida*, *Malassezia* gibi mayalar veya *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* gibi dermatofitler sebep olur. Dermatofitler deride stratum corneum'u enfekte eder ve salgıladıkları proteinazlarla keratin'i parçalayarak büyümelerini için gerekli besinleri temin ederler. Ayrıca bu proteinazlar mantarın stratum corneum'un hem yüzeysel tabakalarından daha derin tabakalarına invazyonuna hem de deskumasyon ile yüzeysel korneositlerle deriden etrafa yayılımına imkân sağlar (2). Yüzeysel enfeksiyona derinin proliferasyonda artış ile cevap vermesi deride soyulmalara ve epidermal kalınlaşmalara yol açar. Dermatofitler insanlardan (antropofilik), hayvanlardan (zoofilik) veya topraktan (jeofilik) kazanılabilir. Enfeksiyon kaynağı genellikle insanlardır. Dünyada en sık karşılaşılan dermatofit *Trichophyton rubrum* dur. Dünya nüfusunun yaklaşık % 10-20'sinin bu dermatofit ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1).

Dermatofitik enfeksiyonlar genel olarak tinea olarak adlandırılır. Ayrıca tinea vücutta lokalize olduğu yere göre (tinea kapitis, tinea pedis gibi) sınıflandırılır.

## Tinea Korporis

Tinea korporis el, ayak ve kasık bölgeleri dışında kalan tüm kılsız deride ortaya çıkan dermatofitik mantar enfeksiyonudur. Her yaşta görülebilen hastalık enfekte insan veya hayvanlarla direkt temasta ya da kontamine giysi gibi eşyalarla indirekt olarak bulaşır. Çocuklara daha çok kedi ve köpek gibi hayvanlardan bulaşır (3). Hastalık sıcak ve nemli ortamlarda, sıkı ve kalın giyinen kişilerde daha sık gözlenir. Hastalıktan sorumlu organizmalar sıklıkla *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, and *Trichophyton mentagrophytes* dir. Tinea corporis'in birkaç klinik formu vardır. Çok sık görülen klinik formunda lezyonlar merkezden çevreye doğru genişleyen, keskin sınırlı, kenarları kabarık, eritemli-skuamli merkezden iyileşme görülen plak yada plaklar şeklindedir (Tinea sirsinata). Tinea inkognita, tinea corporis'in topikal steroid uygulanmış ve tanıda karışıklığa yol açan atipik prezantasyonudur. Ayrıca perifoliküler granüloma, agminate follikulitis, tinea profunda ve tinea fasiyalis gibi klinik formları vardır (1,3).

Tinea korporis'in tedavisinde % 2'lik miconazole nitrate krem (Fungucit pomat ilsan-iltaş), % 1'lik clotrimazole krem (Canesten pomat Bayer, Clozol pomat İlsan-iltaş), benzylamine (butenafine), allylamine [terbinafine (Lamisil krem), naftifine(Exoderil krem, spray Ezacıbaşı)] ve ciclopiroxolamine (Nibulen krem, solüsyon Aventis-Pharma) gibi topikal ajanlar kullanılabilir. Tedavi günde iki kere olacak şekilde 3-4 hafta önerilmektedir. Azol içeren (clotrimazole, econazole, ketoconazole, miconazole, oxiconazole, sulconazole gibi) yeni topikal tedavilerin eskilerden üstün olduğu gösterilmemiştir, ancak günde bir kere uygulama kolaylığı vardır. Oral tedavi eğer enfeksiyon çok yaygın olursa veya topikal ilaçlara cevap alınmazsa yada enfeksiyon çok ağır ise o zaman düşünülebilir. Tinea korporis için onaylanmış oral ajanlar griseofulvin (Grisovin tb 250 ve 500 mg Glaxosmithkline) ve ketoconazole (Fungal tb 200 mg İlsan-iltaş) dur. Ketoconazole eğer griseofulvin tedavisi başarısız olursa yada yan etkileri görülürse endikedir (4, 5).

## Tinea Inguinalis

Inguinal bölgenin dermatofitik enfeksiyonudur. Etken sıklıkla *Epidermophyton floccosum*, *T. rubrum* veya *T. mentagrophytes* dir. Enfeksiyon sıklıkla yaz aylarında görülür. Tinea inguinalisin klinik görünümü tinea korporise benzer. Keskin sınırlı, anüler, eritemli skuamli lezyonlar vardır. Lezyon kenarları özellikle alt tarafta daha belirgindir ve yer yer eritematöz papüller, vezikül-püstüller ve krutlar izlenir. Merkezi iyileşme genellikle gözlenir. Kaşıntı hastalığın en önemli özelliği olup likenifikasyona yol açabilir (3). Enfeksiyon çok bulaşıcıdır ve genellikle kontamine havlu gibi eşyalarla veya otel odaları, banyo, sauna ve duş zeminlerinden bulaşır. Tinea inguinalisi olan hastalarda aynı zamanda aynı etkenlerin yol açtığı tinea pedis de mevcuttur. Ağır maserasyonun görüldüğü hastalarda sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir (1,3). Tinea inguinalisin tedavisinde tinea korporis de kullanılan topikal antifungal ilaçlar etkilidir. Enfekte bölgenin kuru tutulması unutulmamalıdır. 2-6 hafta oral griseofulvin veya terbinafine, itraconazole, fluconazole, ketoconazole tedavisi etkili alternatif bir tedavidir, ancak bu tedavi tinea inguinalis için FDA tarafından onaylanmamıştır ve genellikle oral tedaviye gerek yoktur (5).

## Tinea Pedis

Tinea pedis dermatofitlerin sebep olduğu ayak ve ayak parmaklarının fungal enfeksiyonudur. Aile içinde tüm ev halkına bulaşma eğilimlidir ve enfeksiyon var olduğu sürece bulaşıcıdır. Etken sıklıkla *Epidermophyton floccosum*, *T. rubrum* veya *T. mentagrophytes* dir. Çocuklardada erişkinlere göre daha az görülür. Klinik olarak 4 tipi bulunmaktadır: intertriginöz tip, kuru skuamöz hiperkeratotik tip, veziküler ya da vezikülo-büllöz tip ve akut ülseratif tip. En sık karşılaşılan intertriginöz tip de ilk olarak parmak aralarında deskumasyon ve eritem gözlenir. Daha sonra maserasyon, beyaz hiperkeratoz, erozyon ve fissürler gelişir. Kuru skuamöz hiperkeratotik tip genellikle kronik seyirlidir ve bilateral ayak tabanları, yanları ve topuklar tutulur. Tüm ayak diffüz bir şekilde tutulduğunda "masosin ayak" olarak adlandırılır. Tinea pedis'in en rahatsız edici semptomu ayak kokusu ve kaşıntıdır (1,3).

Tinea pedis'in tedavisinde topikal tedavi yararlıdır, ancak sistemik tedavi daha etkilidir. Bu nedenle topikal ve oral tedavi birlikte

verilmelidir. Griseofulvin tinea pedis tedavisinde eskiden beri kullanılan ve FDA tarafından onaylanmış etkili olan bir oral antifungaldir. Genellikle 6-8 hafta kullanılması önerilmektedir. İtraconazole (200 mg günde iki kere) ve terbinafine (250 mg günde bir kez, 2 hafta) tedavide etkili, ancak FDA tarafından onaylanmamış oral antifungal ilaçlardır (5). Oral ilaçlarla birlikte % 2'lik miconazole nitrate krem (Fungucit pomat ilsan-iltaş), % 1'lik clotrimazole krem (Canesten pomat Bayer, Clozol pomat İlsan-iltaş), benzylamine (butenafine), allylamine [terbinafine (Lamisil krem), naftifine (Exoderil krem, spray Ezacıbaşı)] ve ciclopiroxolamine (Nibulen krem, solüsyon Aventis-Pharma) gibi topikal ajanlarda kullanılmalıdır (1,6). Topikal ve oral antifungal tedavi yanında ayakların kuru tutulması, ayakların havalanmasını sağlayan kısmen açık ayakkabıların giyilmesi veya haftada 2-3 gün bu şekilde alternatif bir ayakkabı giyilmesi, banyodan sonra ayakların özellikle parmak aralarının tamamen kurutulması önemlidir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişimi özellikle kronik veya rekürrent olgularda sık olduğundan antibakteriyel ilaçların kullanılması düşünülmelidir. İnflamasyonu olan olgularda anti-inflamatuar ilaçlarda kullanılmalıdır (5).

## Tinea Kapitis

Tinea kapitis çocuklarda çok sık görülen saçlı deri ve saçın dermatofitik enfeksiyonudur. En sık 3-7 yaş grubunda görülür. Yeni doğan ve bebeklik döneminde ve puberte sonrası salgılanmaya başlayan sebunun içeriğindeki fungostatik özellikteki yağ asitleri nedeniyle bu yaş gruplarında az görülür. Hastalığa sıklıkla Tricophyton ve Microsporum türü dermatofitler neden olur. Ülkemizde en sık saptanan patojenler T violaceum ve T verrucosum dur (7,8). Enfeksiyon canlı sporları taşıyan malzemelerin ortak kullanımı, enfekte insan ve hayvanlarla veya asemptomatik taşıyıcılarla doğrudan temas sonucu kolaylıkla bulaşır. Enfeksiyonun gelişmesinde canlı sporların alınması yanında kaşıma, sık örgü yapma gibi travmaların da rolü vardır. Saçlı deride kepeklenme, alopesi ve servikal-okspital lenfadenopati tinea kapitisin klasik triadıdır. Tinea kapitisin asemptomatik taşıyıcılık yanında çeşitli klinik tipleri vardır: tinea kapitis süperfisyalis, siyah nokta tinea kapitis, tinea kapitis profunda (kerion selsi) ve tinea kapitis favoza (1,9).

Tinea kapitis tedavisi oral antifungal ajanlarla yapılmalıdır. Griseofulvin FDA tarafından onaylanmış tek antifungaldir. Son zamanlarda eskiden olduğundan daha yüksek doz ve daha uzun kullanım önerilmektedir (10). Randomize kontrollü çalışmalarda 15-25 mg/kg/gün 6-12 haftalık griseofulvin tedavisinin daha etkili olduğu bulunmuştur (5). İtraconazole ve fluconazole gibi azol içeren antifungal ilaçlar tinea kapitis tedavisinde etkilidir, ancak bu endikasyonda kullanım için onaylanmamıştır. İtraconazole 5 mg/kg/gün 2-4 hafta, fluconazole 6 mg/kg/gün 3-6 haftalık tedavileri yeterlidir. Fluconazole'ün günlük veya haftalık kullanımının mı? Daha etkili olduğu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (5). İtraconazole'ün uzun süre dokularda kalmasından dolayı hem toplamda alınan ilaç miktarını hem de maliyeti azaltan pulse tedavi (5 mg/kg/gün bir hafta uyguladıktan sonra 3 hafta ara) uygulaması düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda başarılı bulunmuştur, ancak rutin uygulamadan önce daha fazla çalışmanın yapılmasına gereksinim vardır (11).

Tinea kapitis tedavisinde bir çok ülkede onay almış bir diğer antifungal terbinafine dir. Terbinafine absorpsiyonunun mükemmel olması yanında tedavi bitiminden sonra bile uzun süre keratin ve kılda kalması gibi özelliği vardır. Özellikle T tonsurans'ın etken olduğu tinea kapitis olgularında 5 mg/kg/gün dozunda 2-4 hafta tedavi yeterlidir. Daha yüksek dozların daha iyi sonuç verip vermediğini değerlendiren çalışmalar hala devam etmektedir (2,5).

Asemptomatik taşıyıcılar için optimal tedavinin ne olduğu hala tartışılmaktadır. Antifungal şampuanlarla (selenium sulfide veya povidone iodine içeren şampuanlar) topikal tedavi asemptomatik taşıyıcılığı eradike etmede yeterlidir, ancak bazı olgularda oral antifungal tedavi gerekebilir (5).

### Tinea (Pitiriazis) versikolor, Pitriatik follikülit, Seboreik dermatit ve Saçta kepeklenme

Tinea versikolor epidermiste sebace glandların bulunduğu yerlerdeki stratum corneum'un bir enfeksiyonudur. Etken lipofilik bir maya olan Malassezia furfur dur. Enfeksiyon bulaşıcı değildir ve vakaların çoğunda kişinin kendi kalıcı maya florasındaki sapmalar sonucu gelişir (12). Tinea versikolor genellikle sırtta, göğüste ve omuzlarda küçük yuvarlak veya oval sınırları belirgin hiperpigmente veya hipopigmente maküler lezyonlarla bulgu verir. Lezyonlar birleşmeye eğilimlidir ve üzerinde ince una benzer pullanmalar vardır. Çocuklarda özellikle yüz tutulumu sık görülür. Sıcak hava ve yüksek nem oranı enfeksiyonun gelişiminde predispozan faktörlerdir (12).

Tedavide % 2.5'lük selenyum sulfid losyon ve şampuanlar (Selsun süspansiyon Abfar) etkilidir. Selenyum sulfid 2 hafta boyunca lezyonu tamamen kaplayacak şekilde sürülür ve 10 dakika beklendikten sonra yıkanır. Topikal terbinafine solüsyon, jel veya sabunları, ketoconazole içeren şampuanlar yine tedavide etkili bulunmuştur. Çok yaygın ve ağır enfeksiyonlarda veya topikal tedaviye dirençli ve sık rölaps gösteren vakalarda oral ketoconazole (5-10 gün) veya itraconazole (5-7 gün) kullanılabilir. Mikolojik olarak tedaviyi takiben 30 günden fazla maya hücreleri deride kaldığı için hastaların rekürrens açısından izlenmesi gerekir. Hastalar başarılı bir tedaviden sonra bile aylarca deri pigmentasyonunun normale dönmeyeceği konusunda uyarılmalıdır. Rölaps gelişen olgularda topikal ajanlarla haftada bir ya da iki kez profilaktik tedavi verilebilir (12).

Pitriatik follikülit sırtta, göğüste ve kolların üst kısımlarında, bazen boyun ve nadiren yüzde görülen folliküler papül ve püstüllerle karakterize bir enfeksiyondur. Lezyonlardan alınan kazıma veya biopsi örneklerinde enfekte follikülerin ağzının çeşitli mayalarla tıkandığı görülmüştür. Hastalar görünümünün bozulması yanında özellikle güneşe maruz kaldıktan sonra kaşıntıdan şikayet ederler. Vakaların çoğunda topikal imidazole [ % 2'lik miconazole nitrate krem (Fungucit pomat ilsan-iltaş), % 1'lik clotrimazole krem (Canesten pomat Bayer, Clozol pomat İlsan-iltaş)] tedavisi etkilidir, ancak çok yaygın lezyonu olan hastalarda oral ketoconazole veya itraconazole tedavisinde kullanılabilir. Rölaps gelişen olgularda topikal ajanlarla haftada bir ya da iki kez profilaktik tedavi verilebilir (12).

Son zamanlarda konakçıya ait birden fazla risk (genetik, emosyonel, sebun kompozisyonunda ve kalitesinde değişiklik, deri pH'da değişme gibi) yanında Malassezia türü çeşitli mayaların da (M. globosa, M. obtusa, M. restricta, M. slooffiae, M. sympodialis, M. pachydermatis, and M. dermatis) seboreik dermatit ve saçta kepeklenme gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir (13). Bu durumlarda topikal imidazol grubu antifungal ajanların özellikle ketoconazole tedavisinin etkili olduğu bildirilmektedir. Sık rölaps olduğu durumlarda bir hafta günlük oral itraconazole tedavisinin arkasından 6 ay boyunca her ayın ilk iki günü oral tedavinin tekrarlanabileceği önerilmektedir (5).

## Deri, Mukoz Membranların ve Tırnağın Kandida Enfeksiyonları

Kandidiazis kandida genus'unun birçok üyesinin sebep olduğu primer veya sekonder fungal enfeksiyondur. Klinik bulgular akut, subakut veya kronik ya da epizodik olabilir. Enfeksiyon ağız, boğaz, deri, saçlı deri, vajina, parmaklar, tırnakların tutlumunda olduğu gibi lokalize ya da sistemik olabilir. Sağlıklı kişilerde lokalize kandida enfeksiyonları genellikle epidelyal barrier fonksiyonun bozulması sonucu gelişirken sistemik enfeksiyonlar genellikle hücresel immün yetersizliği olan kişilerde gelişir (14). Ayrıca bebekli dönemi hariç derinin de akut ve kronik kandida enfeksiyonları sıklıkla immün yetmezliği olan hastalarda görülür.

Orofaringeal kandidiazis pamukçuk olarak bilinir. Yenidoğanlarda yaşamın ilk haftasında nadirdir ve eğer annede vajinal kandidiazis varsa görülür. Yenidoğanlarda genellikle doğumdan sonraki ortalama 8.günde gelişir. Enfeksiyon sıklıkla anne memesinin veya biberon başlığının yetersiz sterilizasyonu sonrası kazanılır. Klinik olarak dil üzerinde, diş etlerinde ve bukkal mukozada beyazımtırak plaklar tarzında görülür. Plaklar alttaki mukozaya yapışık ve kazındığında attan eritamatöz zemin ortaya çıkar. Genellikle asemptomatiktir, ancak bazen bebeğin beslenmeyi ret etmesi şeklinde bulgu verebilir (14,15).

Kandida sağlıklı çocuklarda görülen intertrigo veya diaper dermatitinin en sık karşılaşılan etkenidir. Ürinsasyon ile bebekler belirgin rahatsızlık duyarlar. Kandidal paronişi veya tırnak enfeksiyonları genellikle parmaklarını emen sağlıklı çocuklarda veya tırnak veya etrafındaki dokunun travması sonrasında görülür. Klinik olarak tırnağı çevreleyen yumuşak dokuda belirgin eritem vardır ve bazen pürülan akıntı gözlenebilir (14).

Kandidiazis tedavisinde ilk yapılması gereken kandidanın deri ve mukozalarda kolonize olmasına zemin hazırlayan şartların ortadan kaldırılarak normal epitelyal barrier fonksiyonu düzeltmektir. Nem, ısı ve sürtünme gibi deri maserasyonuna neden olan faktörler kontrol altına alınmalıdır. Antifungal tedavi olarak topikal imidazole türevleri genellikle yeterlidir. Oral kandidiazis için nistatin suspansiyon (100000 Ü/ml) her beslenmeden sonra 4-6 saat de bir verilebilir. Ağır olgularda veya immün yetmezliği olan kişilerde oral flukonazole tedavisi 1-2 hafta verilmesi gereklidir (14).

## Kaynaklar

1. Hay RJ, Moore M. Mycology. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJ, et al, eds. Textbook of dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1998:1277-376
2. Kyle AA, Dahl MV. Topical therapy for fungal infections. Am J Clin Dermatol 2004;5:443-451.
3. Öztürk G. Gövde ve ekstremiteler dermatofit enfeksiyonlarının kliniği. Türkiye Klin J Int med Sci 2005;1:6-11.
4. Lambert DR, Siegle RJ, Camisa C. Griseofulvin and ketoconazole in the treatment of dermatophyte infections. Int J Dermatol 1989;28(5):300-4.
5. Gupta AK, Cooper EA, Ryder JE, et al. Optimal management of fungal infections of the skin, hair and nails. Am J Clin Dermatol 2004;5:225-237.
6. Tausch I, Decroix J, Gwiedzinski Z, et al. Short-term itraconazole versus terbinafine in the treatment of tinea pedis or manus. Int J Dermatol 1998;37:140-2.
7. Altındış M, Bilgili E, Kiraz N, Ceri A. Prevalence of tinea capitis in primary schools in Turkey mycoses 2003;46:218-21.
8. Akpolat NÖ, Akdeniz S, Elci S, Özekinci T. Tinea capitis in Diyarbakır, Turkey. Mycoses 2005;48:8-10.
9. Kıran R. Saçlı deri dermatofit enfeksiyonlarının klinik görünümü. Türkiye Klin J Int Med Sci 2005;1:3-5.
10. Friedlander SF. The evolving role of itraconazole, fluconazole and terbinafine in the treatment of tinea capitis. Pediatr Infect Dis J 1999;18:205-210.
11. Gupta AK, Adam P, De Doncker P. Itraconazole pulse therapy for tinea capitis: a novel treatment schedule. Pediatr Dermatol 1998;15:225-228.
12. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: pityriasis (tinea) versicolor. Guidelines/Outcomes Committee. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol 1996;34(2 Pt 1):287-9.
13. Crespo Erchiga V, Delgado Florencio V. Malassezia species in skin diseases. Curr Opin Infect Dis 2002; 15: 133-42.
14. Hoppe JE. Treatment of oropharyngeal candidiasis and candidal diaper dermatitis in neonates and infants: review and reappraisal. Pediatr Infect Dis J 1997;16:885-894.
15. Goldgeier, M. H.: Fungal infections of the skin, hair, and nails. Pediatr. Ann. 22:253-259, 1993.
16. Samaranayake LP, Cheung LK, Samaranayake YH. Candidiasis and other fungal diseases of the mouth. Dermatologic Therapy 2002;15:251-69.