

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERYTHRASMA'DA ERYTHROMYCIN, TEK DOZ
CLARITHROMYCIN VE TOPIKAL FUSİDİK ASİT
TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. TANER TANYILDIZI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2007

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ERYTHRASMA'DA ERYTHROMYCIN, TEK DOZ
CLARITHROMYCIN VE TOPIKAL FUSİDİK ASİT
TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. TANER TANYILDIZI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. OKTAY AVCI

TEŞEKKÜR

Erythrasma, *Corynebacterium minutissimum*'un etken olduğu, sıklıkla ayak parmak araları, inguinal, aksiller, inframammar ve intergluteal alanlar gibi intertriginöz deri bölgelerini tutan yüzeysel bir deri enfeksiyonudur. Erythrasma tedavisinde tam bir birliklilik bulunmamakla birlikte çok çeşitli oral, topikal ve yardımcı tedavi modelleri vardır. Bu çalışmada erythrasma tedavisinde erythromycin, tek doz clarithromycin ve topikal fusidik asitin tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

Tez danışmanlığımı yapan ve tezimin her aşamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Oktay Avcı'ya, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Tahsin Güneş, Prof. Dr. Şebnem Özkan, Prof. Dr. Emel Fetil, Prof. Dr. Şebnem Aktan, Doç Dr. Turna İlknur'a, sayın uzmanlarım Uzm. Dr. Ergün Kuşku ve Uzm. Dr. Sevgi Akarsu'ya, dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın her anında sevgi ve desteklerini hissettiğim eşim Dr. İpek Tanyıldızı'na ve aileme minnet ve şükran duygularımı sunar, teşekkür ederim.

Çalışmada kullanılan clarithromycin'in (Uniklar) sağlanmasındaki değerli katkılarından dolayı Mustafa Nevzat İlaç Firması'na, erythromycin'in (Eritro) sağlanmasındaki değerli katkılarından dolayı Koçak İlaç Firması'na, fusidik asit kreminin (Fucidin krem) sağlanmasındaki değerli katkılarından dolayı Abdi İbrahim İlaç Firması'na, plasebo tabletin sağlanmasındaki değerli katkılarından dolayı Bilim İlaç Firması'na ve plasebo kremin sağlanmasındaki değerli katkılarından dolayı İntendis (Schering Alman) İlaç Firması'na teşekkürlerimi sunarım.

Eylül 2007

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	i
ŞEKİL LİSTESİ.....	i
KISALTMALAR.....	ii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	5
GEREÇ ve YÖNTEM.....	14
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	30
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
KAYNAKLAR.....	42
EKLER.....	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmaya katılan 151 hastanın cinsiyet dağılımı.....	18
Tablo 2. Çalışmaya katılan 151 hastanın yaş değerleri.....	18
Tablo 3. Çalışmaya katılan 151 hastada erythrasma yerleşim yeri dağılımı.....	19
Tablo 4. Çalışmaya katılan 151 hastada eşlik eden klinik bulguların dağılımı.....	19
Tablo 5. Çalışmaya katılan 151 hastada eşlik eden dermatozların dağılımı.....	20
Tablo 6. Çalışmaya katılan 151 hastada eşlik eden yüzeysel mikoz dağılımı.....	20
Tablo 7. Çalışmaya katılan 151 hastadaki yan etki dağılımı.....	21
Tablo 8. Erythromycin grubunda gelişen yan etki dağılımı.....	21
Tablo 9. Clarithromycin grubunda gelişen yan etki dağılımı.....	22
Tablo 10. Fusidik asit grubunda gelişen yan etki dağılımı.....	22
Tablo 11. Plasebo krem grubunda gelişen yan etki dağılımı.....	22
Tablo 12. Plasebo tablet grubunda gelişen yan etki dağılımı.....	23
Tablo 13. Tüm gruplar için tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 14. 14. gün sonunda grupların tedaviye yanıt oranları.....	27
Tablo 15. Mikotik direkt bakı sonucu ile pruritus ilişkisi.....	28
Tablo 16. Mikotik direkt bakı sonucu ile eritem ilişkisi.....	28
Tablo 17. Mikotik direkt bakı sonucu ile deskuamasyon ilişkisi.....	29
Tablo 18. Mikotik direkt bakı sonucu ile hiperhidrosis ilişkisi.....	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası lezyonların görünümü.....	16
--	----

KISALTMALAR

C minutissimum	<i>Corynebacterium minutissimum</i>
T rubrum	<i>Trichopyhton rubrum</i>
T mentagraphytes	<i>Trichopyhton mentagraphytes</i>
C albicans	<i>Candida albicans</i>
S aureus	<i>Staphylococcus aureus</i>
S pyogenes	<i>Streptococcus pyogenes</i>
S pneumoniae	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
H influenzae	<i>Haemophilus influenzae</i>
Ark	Arkadaşları
RNA	Ribonükleik asit
t-RNA	Transfer- ribonükleik asit
MİC	Minimal inhibitör konsantrasyon
YTL	Yeni Türk Lirası

ÖZET

Erythrasma'da Erythromycin, Tek Doz Clarithromycin ve Topikal Fusidik Asit Tedavi Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Dr. Taner TANYILDIZI,

Dermatoloji AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı/İZMİR

Erythrasma, *Corynebacterium minutissimum*'un etken olduğu, sıklıkla ayak parmak araları, inguinal, aksiller, inframammar ve intergluteal alanlar gibi intertriginöz deri bölgelerini tutan yüzeysel bir deri enfeksiyonudur. Erythrasma tedavisinde standart bir yöntem bulunmamakta, çok çeşitli oral, topikal ve yardımcı tedavi modeli kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, erythrasma'lı olgularda erythromycin, tek doz clarithromycin ve topikal fusidik asitin tedavi etkinliklerinin çift-kör randomize plasebo kontrollü yöntemle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya erythrasma tanısı konulan, 18 yaş ve üzeri 151 erişkin olgu alınmıştır. Randomizasyon ile clarithromycin, erythromycin, fusidik asit krem, plasebo krem ve plasebo tablet grubu olmak üzere beş ayrı grup oluşturulmuştur. Hastalar tedaviye başlamadan önce, tedaviden 48 saat, 7 gün ve 14 gün sonra Wood ışığı refleksiyonu yönünden değerlendirilmiştir. Bulgular tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Wood ışığı skor ortalamaları esas alındığında fusidik asit kremin etkinliği diğer tüm tedavi yöntemlerinden anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, ilk 48. saatte clarithromycin'in etkinliği erythromycin'den anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, 7. gün ve 14. günde ise tedavi etkinlikleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bu çalışmanın sonuçları, clarithromycin'in tek doz 1gr/gün tedavisinin etkili, kullanımının kolay ve hasta uyumunun mükemmel olması nedeniyle erythrasma tedavisinde iyi bir seçenek olabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Erythrasma, clarithromycin, erythromycin, fusidik asit.

SUMMARY

Comparing The Efficacy of Erythromycin, Single Dose Clarithromycin and Topical Fucidic Acid in Erythrasma

Taner TANYILDIZI MD

Department of Dermatology, University of Dokuz Eylül, İnciraltı/İZMİR

Erythrasma is a superficial skin infection caused by *Corynebacterium minutissimum* and usually localised at the intertriginous areas such as toe webs, inguinal area, axillary, inframammary and intergluteal folds. However, there is no consensus on optimal treatment of erythrasma and oral, topical or adjunctive therapies are frequently used.

The aim of this study was to compare the efficacy of erythromycin, single dose clarithromycin and topical fucidic acid in the treatment of erythrasma in a double-blind, placebo-controlled, randomized trial.

A hundred and fifty-one adult patients over 18 years of age were included in this study. Patients were randomized and divided into five groups. They received clarithromycin, erythromycin, fucidic acid cream, placebo cream or placebo tablets. Patients were evaluated by Wood's light reflection scores and the initial score values and the values on the days of 2, 7 and 14 were compared statistically.

According to the mean of Wood's light scores, the efficacy of fucidic acid cream therapy was significantly higher than other therapies. When the efficacy of clarithromycin and erythromycin therapy was compared, clarithromycin therapy was significantly more effective than erythromycin therapy at 48 hours. However, there was no statistically difference on the days of 7 and 14.

The results of the current study show that 1 g/day, single dose clarithromycin therapy may be an alternative regimen in the treatment of erythrasma because of its efficiency and better patient's compliance.

Key words: Erythrasma, clarithromycin, erythromycin, fucidic acid.

GİRİŞ VE AMAÇ

Erythrasma, *Corynebacterium minutissimum*'un etken olduğu, sıklıkla ayak parmak araları, inguinal, aksiller, inframammar ve intergluteal alanlar gibi intertriginöz deri bölgelerini tutan yüzeysel bir deri infeksiyonudur (1,2,3).

Populasyonun yaklaşık % 20'si *C minutissimum* ile infektidir. Erkeklerde ve tropikal iklimlerde daha sıktır (1,4,5). Sağlıklı bireylerde vücut yüzeyinde $2 \times 10^5/cm^2$, erythrasma'lı bireylerde ise $7.5 \times 10^5/cm^2$ bakteri bulunur (6).

Klinik bulguları asemptomatikten şiddetli pruritusu kadar değişebilen bir çeşitlilik gösterir. İnterdigital erythrasma en sık görülen formudur ve özellikle dördüncü ve beşinci parmaklar arasını tutan, deskuamasyon, fissür ve kronik maserasyon içeren bir tablo meydana getirir. Beraberinde % 30 lara varan oranda dermatofit ve *Candida albicans* infeksiyonları da bulunabilir. Genitokrural, inframammar ve aksiller bölgelerde ise keskin sınırlı, kırmızı-kahverengi renkli, hafif skuamlı plaklar ile karakterizedir (5,7).

Erythrasma tanısında Wood lambası oldukça değerli, kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntemdir. Bakterinin ürettiği coproporphyrin III'e bağlı olarak Wood ışığında tipik mercan kırmızısı floresans saptanır (2,8).

Erythrasma tedavisinde standart bir yöntem bulunmamakla birlikte çok çeşitli oral, topikal ve yardımcı tedavi modeli vardır. Önceleri erythromycin'in 1 gr/gün, ikiye veya dörde bölünmüş dozlar halinde beş günlük, şimdilerde ise 7-14 günlük tedavi modelleri benimsenmiştir. Yapılan birçok çalışmada gerek klinik, gerekse bakteriyolojik iyileşme oranlarının oral erythromycin ile % 100'e yakın olduğu gösterilmiştir (4). % 2 fusidik asit kremi ile günde iki kez 14 günlük uygulamanın %89'lara varan başarı oranlarına sahip olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (9).

Wharton ve arkadaşlarının 1gr/gün, tek doz clarithromycin ile yaptıkları genitokrural yerleşimli erythrasma'sı olan üç olguyu içeren klinik bir çalışmada ise 48.

saatte pruritusta gerileme ve iki haftalık izlemde her üç olguda da tam düzelme saptamışlardır. Clarithromycin'in tek doz kullanımı ucuz, etkili ve güvenli olup tolerabilitesi ve hasta uyumu mükemmeldir (7,10).

Yüzeysel bir infeksiyon olmasına karşın erythrasma tedavisinde kullanılan topikal ilaçların ve oral erythromycin'in tedavi etkinliği için gerekli uygulama süreleri göreceli olarak uzun olup, bu, hasta uyumunu güçleştiren bir faktördür. Nisbeten sık görülen bir infeksiyon olmasına karşın erythrasma tedavisi konusunda az çalışma olması dikkat çekicidir.

Açıktır ki daha kısa süreli, daha ucuz ve güvenli tedavilerin araştırılması gerekliliği bulunmaktadır. Bu konuda güçlü bir alternatif olma olasılığı bulunan clarithromycin'in erythrasma tedavisindeki yeri konusunda yeterli çalışma bulunmamakta ve daha fazla olguyu içeren randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran, 18 yaş ve üzeri erythrasma'lı olgularda erythromycin, tek doz clarithromycin ve topikal fusidik asit tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tanım

Erythrasma, *Corynebacterium minutissimum*'un etken olduğu, sıklıkla ayak parmak araları, inguinal, aksiller, inframammar ve intergluteal alanlar gibi intertriginöz deri bölgelerini tutan yüzeysel bir deri enfeksiyonudur (1,2,3).

Epidemiyoloji

Populasyonun yaklaşık % 20'si *C minutissimum* ile enfektedir. Erkeklerde ve tropikal iklimlerde daha sıktır (1,4,5). Özellikle ileri yaş erkek bireylerde nispeten daha sıktır ve tropikal iklimlerde generalize formları tanımlanmıştır (5,6,11,12).

Etiyopatogenez

Difteroid bakterilerden, Gram+, subterminal granüllere sahip bir basil olan *C minutissimum* etiyojiden sorumludur. 1859'da Bouchard't ilk defa erythrasma etkeninin *Microsporum minutissimum* olduğunu, sonrasında ise Von Baresnsprung etkenin bir actinomyces türü olan *Nocardia minutissimum* olduğunu bildirmişlerdir. İlk defa 1961'de, etkeninin normal deri florası üyesi olan *C minutissimum* olduğu tespit edilmiştir (1,4,5,13,14).

Sağlıklı bireylerde vücut yüzeyinde $2 \times 10^5/\text{cm}^2$, erythrasma'lı bireylerde ise $7.5 \times 10^5/\text{cm}^2$ bakteri bulunur (6). Sıcak iklim koşulları, kötü hijyen, obezite, hiperhidroz, ileri yaş, immunosupresyon ve diabetes mellitus erythrasma için predispozan faktörlerdir. Bu predispozan faktörlere bağlı stratum corneum hasarı sonucunda bakteri kolaylıkla stratum corneum'a penetre olur, ancak, epidermin diğer canlı katmanlarına yerleşmez. Stratum corneum içerisinde ise özellikle üst 1/3'lük kısımda yerleşmektedir (13,15).

Diabetes mellituslu bireylerde erythrasma sıklığı Somerville ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada % 44, Henslee ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise % 58 olarak saptanmış ve bakterilerin normal deri üzerinde taşınmasının diabetes mellituslu bireylerde normal popülasyona göre daha fazla olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca

bakterinin glukozu fermente etmesinin ve eşlik eden obesitenin de diabetik bireylerde erythrasma sıklığında artışa neden olduğu düşünülmektedir (15,16,17,18).

Klinik bulgular

Aseptomatikten şiddetli pruritusu kadar değişebilen bir çeşitlilik gösterir. Sıklıkla ayak parmak araları, inguinal, aksiller, inframammar ve intergluteal alanlar gibi intertriginöz deri bölgelerini tutar. Sıcak ve nemli iklimlerde lezyonların iritasyonuna bağlı olarak pruritus ve likenifikasyon sıktır. Özellikle tropikal iklimlerde gövde ve ekstremitelere yayılım gösteren generalize formları da tanımlanmıştır (1,11, 12,13).

İnterdigital erythrasma en sık görülen formudur. Özellikle dördüncü ve beşinci parmaklar arasını tutan, deskuamasyon, fissür ve kronik maserasyon içeren bir tablo meydana getirir. Beraberinde % 30'lara varan oranda dermatofit ve *Candida albicans* infeksiyonları da bulunabilir. Genitokrural, inframammar ve aksiller bölgelerde ise keskin sınırlı, kırmızı-kahverengi renkli, hafif skuamlı plaklar ile karakterizedir (5,7,).

Schlappner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada genitokrural bölgede de erythrasma ile dermatofitozların birlikte olabileceği vurgulanmıştır. Erythrasma ile dermatofitozların birlikteliğinde ilk invazyona hangisinin yol açtığı bilinmemektedir. Keratin ve glandular sekresyonları besin olarak kullandığı düşünülen *C minutissimum* dermatofitlerle birlikte gelişmeleri için uygun bir mikro-çevre bulmaktadır (19).

Corynebacterium'un çeşitli alt tipleri de bulunmaktadır. Erythrasma ile benzer predispozan faktörler varlığında *Trichomycosis palmellina* ve *Keratolysis sulcatum* (Pitted keratolysis) gibi diğer *Corynebacterium* türlerine bağlı yüzeysel deri infeksiyonları da gelişebilmektedir (1,13).

Trichomycosis palmellina

Corynebacterium tenuis'in yol açtığı, sıklıkla aksiller yerleşimli bir yüzeysel infeksiyondur. Özellikle erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. Hiperhidroz ve kötü hijyen predispozan faktörlerdir. Aksiller ve nadiren pubik kılların etrafında sarı-beyaz,

kırmızı veya kahverengi renkli, sert, yumuşak veya nodular birikimler gözlenir. Asemptomatik olabildiği gibi kötü koku ve elbiselerde renk değişikliğine yol açabilir. Bakteri apokrin ter bezlerinde bulunan testosteronu metabolize ederek kötü kokuya sebep olmaktadır. Tanısında erythrasma'da olduğu gibi Wood lambası oldukça faydalıdır (1,13).

Keratolysis sulcatum

Başta çeşitli *Corynebacterium* suşları olmak üzere *actinomyces*, *dermatophilus*, *micrococcus* ve *kytocooccus sedentarius* gibi etkenlerin de rol oynadığı düşünülen plantar bölgeye yerleşimli halkasal çukurcuklanmalar ile giden bakteriyel bir deri infeksiyonudur. Nem, hiperhidroz ve bakteriyel aşırı çoğalma ile birlikte bakterinin ürettiği proteinazın stratum corneum'u hasara uğratması sonucu klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Askeri personel, atletler, pirinç işçileri, tropikal iklimde yaşayanlar ve erkeklerde daha sıktır. Hiperhidroz, uzun süre ayakkabı giyme ve kötü hijyen predispozan faktörlerdir. Kliniğinde özellikle plantar derinin en kalın olduğu metatarsal alan ve topuklar sıklıkla tutulur. Palmar tutulum nadirdir. Çok sayıda, 0.2-0.5 cm'lik, keskin kenarlı çukurcuklar tipiktir. Etrafında bazen eritem görülebilir. Stratum corneum şiş ve beyaz renklidir. Genelde asemptomatiktir, ancak yaygın ve ilerlemiş olgularda ağrı ve kötü koku eşlik eder (1,13, 20).

Tanı

Wood lambası tanıda oldukça değerli, kolay uygulanabilir ve ucuz bir yöntemdir. İlk kez Baltimore'lu fizikçi Robert W. Wood tarafından icat edilmiş uzun dalga boylu ultraviyole ışık yayan bir lambadır. Bu uzun dalga boylu ultraviyole ışığı elde etmek için Wood filtresi adı verilen baryum silikat ve % 9 nikel oksitten oluşan bir filtre ve yüksek basınçlı civa lambası kullanılır. Filtre 320-400 nm dışındaki ışığı geçirmez. Wood lambası, kontrast farkının iyi anlaşılabilmesi için karanlık odada kullanılmalıdır. Wood lambasından yayılan ultraviyole ışık deri üzerine geldiğinde görünür bir floresans oluşturur. Wood lambası sadece erythrasma değil, aynı zamanda pigmentasyon bozuklukları, dermatofit infeksiyonları, pityriasis versicolor infeksiyonları, trichomycosis palmellina, pseudomonas infeksiyonları, skabies, akne ve porphyrin metabolizması ile ilgili bozukluklar gibi daha birçok hastalıkta

kullanılmaktadır. Erythrasma'da stratum corneum'a yerleşen bakterinin ürettiği coproporphyrin III'e bağlı olarak Wood ışığında tipik mercan kırmızısı floresans saptanır. Erythrasma ayırıcı tanısında psoriasis, dermatofitozlar, candidosis, intertrigo ve pityriasis versicolor söz konusudur (2,8,21,22,23).

Direkt mikroskopik inceleme için lezyondan alınan sürüntünün Gram boyamasını takiben Gram+, çubuk benzeri filamentöz bakteriler görülebilir. Giemsa, metilen mavisi, periodik asid-Schiff, Ziehl-Neelsen ve laktofenol-pamuk mavisi boyaları da direkt mikroskopik inceleme için kullanılabilir. Kültür için aerobik şartlar ve özel besiyeri gerekir. % 20 fetal inek serumu, % 2 agar, % 78 199 doku kültür vasatı ve % 0.05 trisaminometan'dan oluşan besiyeri kullanılabilir. 18-36 saat sonra koloniler Wood ışığı altında tipik mercan kırmızısı refle verirler. *C minutissimum* kolonileri özellikle *C jeikeium*'a benzer, ancak, sonrasında şeker-demir agarına ekildiğinde üremez. Aerobik kültür yöntemi erythrasma tanısı için normalde gerekli değildir. Gerek pahalı gerekse pratik olmaması nedeniyle rutinde kullanılmaz. Erythrasma'nın dermatofitlerden ayırıcı tanısının yapılması için KOH incelemesi ve mikolojik kültür yapılabilir. Keza Temple ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada interdigital erythrasma'sı olanlarda eşlik eden dermatofitoz sıklığı % 30 olarak rapor edilmiştir (4,7,13,19,24,25).

Tedavi

Erythrasma tedavisinde tam bir birliktelik bulunmamakla birlikte çok çeşitli oral, topikal ve yardımcı tedavi modeli vardır. Bunlar arasında erythromycin, tetracycline, chloramphenicol ve clarithromycin gibi sistemik; clindamycin solüsyon, benzoik asit ve salisilik asit'ten oluşan Whitfield pomadı, antibakteriyel sabunlar ve fusidik asit gibi topikal ajanlar bulunmaktadır (4).

Oral tedavi

Erythromycin:

İlk defa 1952'de Filipin toprağında bulunan *Streptomyces erythreus*'tan elde edilen makrolid grubu bir antibiyotiktir. Makrolidler homojen bir antibiyotik grubu olup ana yapısını makrosiklik lakton halkası ile buna eklenmiş şekerler oluşturmaktadır.

Penisilinlere alternatif olarak kullanılmakla beraber, oral biyoyararlanımının iyi olmaması ve kısa yarılanma ömrü nedeniyle 1990'lı yıllarda yerini yavaş yavaş ikinci kuşak makrolidler olan clarithromycin, azitromycin, roxithromycin, flurithromycin ve dirithromycin gibi yeni moleküllere bırakmıştır (26,27).

Makrolidler etkilerini bakteride 70S ribozomun 50S subünitesine bağlanarak aynı yere t-RNA bağlanmasını, dolayısıyla peptid zincirlerinin uzamasını ve protein sentezini inhibe ederek gösterirler. Genelde bakteriostatik etkilidirler. Erythromycin diğer makrolidlerden farklı olarak kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçer. Erythromycin'in yapısında bulunan poli halkası gastrointestinal sistemde motilin reseptörlerini antagonize eder ve bu durum erythromycin'in olası gastrointestinal yan etkilerinden sorumludur. Erythromycin'in biyoyararlanımı % 30-65'dir ve gıdalardan etkilenir. Erythromycin büyük oranda karaciğer yolu ile metabolize edilir (26,27).

Karın ağrısı, anoreksia, diare, bulantı ve kusma en sık görülen yan etkileridir. Daha nadir olarak kardiyak ileti bozuklukları, ileus, ülseratif özefajit, pankreatit, nefrit, hepatik yetmezlik, hemolitik anemi, myastenia gravis'te alevlenme, hipertrofik pilor stenozu, hipotermi, tinnitus, orta-şiddetli allerjik reaksiyonlar ve ilaç erüpsiyonları görülebilir. Erythromycin estolat bazen kolestatik hepatit ve buna bağlı karaciğer testlerinde yükseklik, ateş, eozinofili ve karın ağrısına yol açabilir (4,26,27).

Makrolid antibiyotiklerin direnç mekanizmaları benzerdir. Hücre duvarı geçirgenliğinde azalma, efluks pompa sistemi, 50S ribozomal subünitede mutasyon ve/veya 50S ribozomal subünitedeki 23S ribozomal RNA'nın adenin metilasyonu ile tüm makrolidlere karşı direnç gelişebilir (27).

Erythrasma tedavisinde erythromycin için önceleri 1 gr/gün, ikiye veya dörde bölünmüş dozlar halinde, beş gün süreyle önerilmekte iken, şimdilerde benzer dozlarda 7-14 günlük tedavi modelleri benimsenmiştir. Yapılan bir çok çalışmada gerek klinik gerekse bakteriolojik iyileşme oranlarının oral erythromycin ile % 100'e yakın olduğu gösterilmiştir. Özellikle interdigital erythrasma'sı olan olgularda erythromycin'e ek olarak % 2 clindamycin solüsyonu, % 2 fusidik asit krem ve % 12

benzoik asit ile % 6 salisilik asit'ten oluşan Whitfield pomadı ile antibakteriyel sabunların birlikte kullanılması önerilmektedir (4,10).

Tetracycline ve chloramphenicol :

Önceleri erythromycin'e dirençli veya allerjik yakınmalar nedeniyle erythromycin kullanamayan 16 olguda erythrasma tedavisinde 1gr/gün, dörde bölünmüş dozlar halinde, 5-14 gün süreyle kullanılmışlar ancak chloramphenicol kemik iliği supresyonu ve buna bağlı nötropeni, agranülositoz ve aplastik anemi gibi sistemik toksisitesi nedeniyle; tetracyclinler ise yapılan bazı karşılaştırmalı çalışmalarda yetersiz iyileşme oranları nedeniyle günümüzde tercih edilmeyen ilaçlar haline gelmişlerdir (4,24).

Clarithromycin:

Clarithromycin yapı olarak erythromycin'e benzeyen ve erythromycin'den farklı olarak altıncı lakton halkasındaki O-metil kısmında hidroksil grubu içeren yarı-sentetik bir makrolid grubu antibiyotiktir. Primer metaboliti olan 14-hidroksi metaboliti clarithromycin ile sinerjistik etki göstermektedir. Erythromycin'e göre gastrik asit stabilitesi daha iyi, biyoyararlanımı daha yüksek, yarı ömrü daha uzun, doku penetrasyonu daha iyi ve antimikrobiyal etki spektrumu daha geniştir. Bu sayede tek doz uygulanımı etkinlik için yeterli ve dolayısıyla gastrointestinal yan etkisinde daha az olmaktadır. Erythromycin'e göre Gram + bakterilere iki-dört kat daha potanttir ve hücre içine geçişi çok daha iyidir. Ancak kan-beyin bariyerini geçememektedir. Clarithromycin'in biyoyararlanımı % 55 olup, gıdalardan etkilenmez. Cmax değerine ortalama üç saatte ulaşmaktadır ve plazma proteinlerine % 42-70 oranında bağlanmaktadır. Etkisini reversibl olarak bakterinin 50S-ribozomal subünitesine bağlanarak gösterir ve yarılanma ömrü 4.6 saattir. Karaciğerde sitokrom p450 enzimi ile metabolize olur ve ilaç ile metabolitleri gerek idrar gerekse feçes ile atılır. Özellikle kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kreatin klerensi <30 ml/U olduğunda doz ayarlaması gereklidir. Genelde bakteriostatik etkili iken, *S pyogenes*, *S pneumoniae* ve *H influenzae* üzerine bakterisidal etkilidir. Makrofajlar içerisinde yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmesi dolayısıyla *mycobacterium*, *chlamydia* ve *legionella* üzerine de oldukça etkilidir (4,7,26,27,28).

Japonya kökenli çalışmalarda, clarithromycin deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında % 74 klinik yanıt ve \geq % 86 bakteriyolojik eradikasyon oranıyla erythromycin'e benzer etkinliğe sahiptir (28). Diğer makrolid grubu antibiyotiklere göre *Corynebacterium spp.* üzerine minimal inhibitör konsantrasyonu (MİC, $\mu\text{g/ml}$) değerleri clarithromycin için oldukça düşüktür. Keza % 50 MİC değeri clarithromycin için $<0.016 \mu\text{g/ml}$, % 90 MİC değeri ise 2'dir. Bu değerler erythromycin için sırasıyla 0.03 ve 8'dir (29). Clarithromycin *M chelonae*, *M simiae*, *M avium complex (MAC)*, *M kansasii*, *M intercellulare*, erythrasma, rosacea ve *M leprae* gibi birçok deri infeksiyonunda etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Clarithromycin'in yan etkileri erythromycin'e benzemekle beraber, en sık görülen yan etkileri diare (% 6) ve ağızda metalik tat'tır (% 6). Daha az sıklıkla bulantı (% 3), dispepsi (% 2), karın ağrısı (% 2) ve baş ağrısı (% 2) görülebilmektedir. Bununla beraber fiks ilaç erüpsiyonları, hipersensitivite reaksiyonları ve lökositoklastik vaskülit tablolarına yol açabilmektedir. 4291 hastayı kapsayan bir çalışmada clarithromycin'in gastrointestinal sistem yan etkisinin erythromycin'e göre, % 7.6'a karşılık % 14 ile daha az olduğu bildirilmiştir (4,26,28).

Wharton ve ark.'nın 1gr/gün, tek doz clarithromycin ile yaptıkları genitokrual yerleşimli erythrasma'sı olan üç olguyu içeren klinik bir çalışmada ise 48. saatte pruritusta gerileme ve iki haftalık izlemde her üç olguda da tam düzelme saptamışlardır. Sadece bir olguda hafif abdominal kramp gözlenmiş, bunun dışında bir yan etkiye rastlanmamıştır. Clarithromycin'in tek doz kullanımı ucuz, etkili ve güvenli olup tolerabilitesi ve hasta uyumu mükemmeldir (7).

Topikal tedavi

% 2 clindamycin solüsyonu:

Yeterli miktarda çalışma olmamakla birlikte topikal *clindamycin solüsyonunun* *Corynebacterium* suşları üzerine *in vivo* ve *in vitro* ortamlarda oldukça etkili olduğu bildirilmektedir. Cochran ve ark.'nın çalışmasında günde üç kez, bir hafta süreyle uygulanan % 2 clindamycin solüsyonu'nun erythrasma'da gerek klinik gerekse Wood ışığı ile inceleme sonucunda eradikasyonda oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir. Özellikle sistemik tedaviyi tolere edemeyen veya kullanmak istemeyen olgular için iyi

bir seçenektir. İnterdigital erythrasma'lı olgularda taşıyıcı modifikasyonu ile etil alkolün ilave edilmesi kurutucu etkisi nedeniyle iyi bir alternatif olabilir. Ancak geniş alan uygulamalarında ilacın sistemik absorpsiyonu açısından dikkatli olunmalıdır (4,30).

Whitfield pomadı:

% 12 benzoik asit ve % 6 salisilik asit'ten oluşan, erythrasma tedavisinde keratolitik etkisiyle ön plana çıkan bir preparattır. Seville ve Somerville çalışmalarında Whitfield pomadının ayak parmak arası, aksilla ve inguinal yerleşimli erythrasma olgularında günde iki kez kullanımının, 1gr/gün, dörde bölünmüş dozlar halinde, yedi gün süreyle erythromycin ve tetracyclin tedavisi ile eşdeğer etkinlikte olduğunu bildirmişlerdir. Altıncı aydaki relaps oranlarına bakıldığında ise Whitfield pomad % 40, erythromycin % 44 ve tetracyclin % 100 şeklindedir (4).

% 2 fusidik asit kremi:

Fusidik asit steroid benzeri yapıya sahip ancak steroid etkinliği olmayan ve bu nedenle deriden emilimi son derece iyi, klinik kullanımında diğer antibiyotiklerle çapraz-direnç veya çapraz-allergi göstermeyen topikal bir antibiyotiktir (10). % 2 fusidik asit kremi ile günde iki kez 14 günlük uygulamanın % 89'lara varan başarı oranlarına sahip olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiş ve tedavi sonrasında 40. haftada rekürrens olmadığı gözlenmiştir (9). Hamann ve arkadaşlarının 86 erythrasma olgusunda oral erythromycin ve topikal % 2 fusidik asit kremi ile yaptığı çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise erythromycin grubunda % 77, % 2 fusidik asit kremi uygulanan grupta % 87, plasebo grubunda ise % 42 tam yanıt alınmış ve her iki tedavi yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (31). Başka bir çalışmada ise topikal % 2 fusidik asit kremi ile Whitfield pomadı karşılaştırılmış ve aksiler alanda beş gün, ayak parmak arasında 14 gün süreyle günde bir kez uygulama sonucunda sırasıyla tam yanıt oranları % 89 ve % 90 olarak saptanmıştır. Yan etki açısından bakıldığında ise nadiren lokal allerjik reaksiyonlar veya ulserasyonlara yol açabildiği görülmüştür (32).

Antibakteriyel sabunlar:

Dodge ve ark. % 2 dibromsolan, clofluocarbon ve triclocarban içeren bir sabun karışımının günde iki kez, 21 gün süreyle uygulamasının % 75-100'lere varan oranda etkili olduğunu bildirmiştir (33). Bu tür sabunların hafif erythrasma vakalarında, kombine tedavilerde ve erythrasma profilaksisinde kullanılabileceği bildirilmektedir (4).

Diğer tedaviler:

Topikal erythromycin, tetracycline ve chloramphenicol ile yapılan çalışmalarda lezyonlarda tam bir iyileşme saptanmamıştır. *Castellani solüsyonu* da kurutucu etkisinden dolayı özellikle interdigital erythrasma olgularında etkili olabileceği bildirilmiş bir ajan olmakla beraber yeterli çalışma bulunmamaktadır. Benzer şekilde % 10-20 alüminyum chloride ve alüminyum asetat solüsyonlarının da erythrasma tedavisinde yeri olabileceği sınırlı sayıdaki birkaç çalışmada bildirilmiştir. İlk çalışmalarda erythrasma'sı olan 50 olguda % 1 bifonazol'ün günde bir kez, üç hafta süreyle kullanımının % 90'lara varan etkinlik oranına sahip olduğu gösterilmiştir. 1980'li yıllara gelindiğinde ise etkinliğinin zayıf olduğu ve erythrasma tedavisinde artık önerilmediği belirtilmiştir. Erythrasma griseofulvin veya birçok topikal antifungale yanıt vermemektedir. İnterdigital erythrasma'da tolnaftat, haloprogin, clotrimazol ve econazol denenmiş ancak etkinliklerinin yetersiz olduğu gözlenmiştir (4).

Görüldüğü gibi yüzeysel bir infeksiyon olmasına karşın erythrasma tedavisinde kullanılan topikal ilaçların ve oral erythromycin'in tedavi etkinliği için gerekli uygulama süreleri göreceli olarak uzun olup, bu, hasta uyumunu güçleştiren bir faktördür. Açıktır ki daha kısa süreli, daha ucuz ve güvenli tedavilerin araştırılması gerekliliği bulunmaktadır. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran, 18 yaş ve üzeri erythrasmalı olgularda erythromycin, tek doz clarithromycin ve topikal fusidik asit tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2004 ile Ocak 2007 tarihlerinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve erythrasma tanısı konulan, 18 yaş ve üzeri 151 erişkin olgu alındı. Gebelik ve emzirme, makrolidlere ve diğer ilaç bileşimlerinden herhangi birine karşı allerji öyküsü olan olgular ve terfenadin kullanan kalp hastaları çalışma kapsamına alınmadı.

Çalışma öncesinde ilgili etik kurulundan onay alındı. Helsinki Deklarasyonu Etik İlkeleri'ne uygun biçimde, hastalar yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam (Ek-1) alındı. Çalışma çift kör plasebo kontrollü randomize bir çalışma şeklinde dizayn edildi.

Randomizasyon ile beş ayrı grup oluşturuldu. Birinci gruba sadece tek doz 1gr/gün clarithromycin 500 mg tablet (*Uniklar 500 mg film tablet, Mustafa Nevzat İlaç Firması'nca temin edildi*), ikinci gruba 14 gün süreyle 1gr/gün erythromycin 500 mg tablet (*Eritro 500 mg film tablet, Koçak İlaç Firması'nca temin edildi*), üçüncü gruba 14 gün süreyle plasebo içeren tablet (*Bilim İlaç Firması'nca temin edildi*), dördüncü gruba 14 gün süreyle, günde iki kez % 2 fusidik asit krem (*Fucidin krem % 2, Abdi İbrahim İlaç Firması'nca temin edildi*), beşinci gruba ise 14 gün süreyle günde iki kez plasebo içeren krem (*Schering Alman İlaç Firması'nca temin edildi*) uygulandı. Çalışma çift kör randomize biçimde dizayn edildi. Gerek hastalar, gerekse değerlendirmeyi yapan hekim uygulanan tedavinin içeriği ile ilgili bilgiye sahip değildi.

Olgular tedaviye başlamadan önce, tedaviden 48 saat, 7 gün ve 14 gün sonra hasta takip formu (Ek-2) ile Wood lambası (Leofarma®) eşliğinde Wood ışığı refleksiyonu yönünden değerlendirildi. Ayak parmak arası, aksiller, genitokrural ve inframammer alanlara lokalize tüm erythrasma olgularında Wood refleksiyon skoru; *Belirgin kırmızı floresans: 2, Hafif kırmızı floresans: 1, Floresans yok: 0* şeklinde değerlendirildi. Değerlendirme olgunun hangi gruba randomize edildiğinden tamamen habersiz ayrı iki hekim tarafından yapıldı ve sonrasında bu iki değerlendiricinin saptadığı skor değerlerinin ortalaması alındı. Çalışmaya sadece Wood refleksiyon

skoru 2 olan, belirgin refleksiyon gösteren hastalar alındı. Hastalara tedavi süresi boyunca başka bir sistemik veya topikal ilaç kullanmamaları hususunda bilgi verildi.

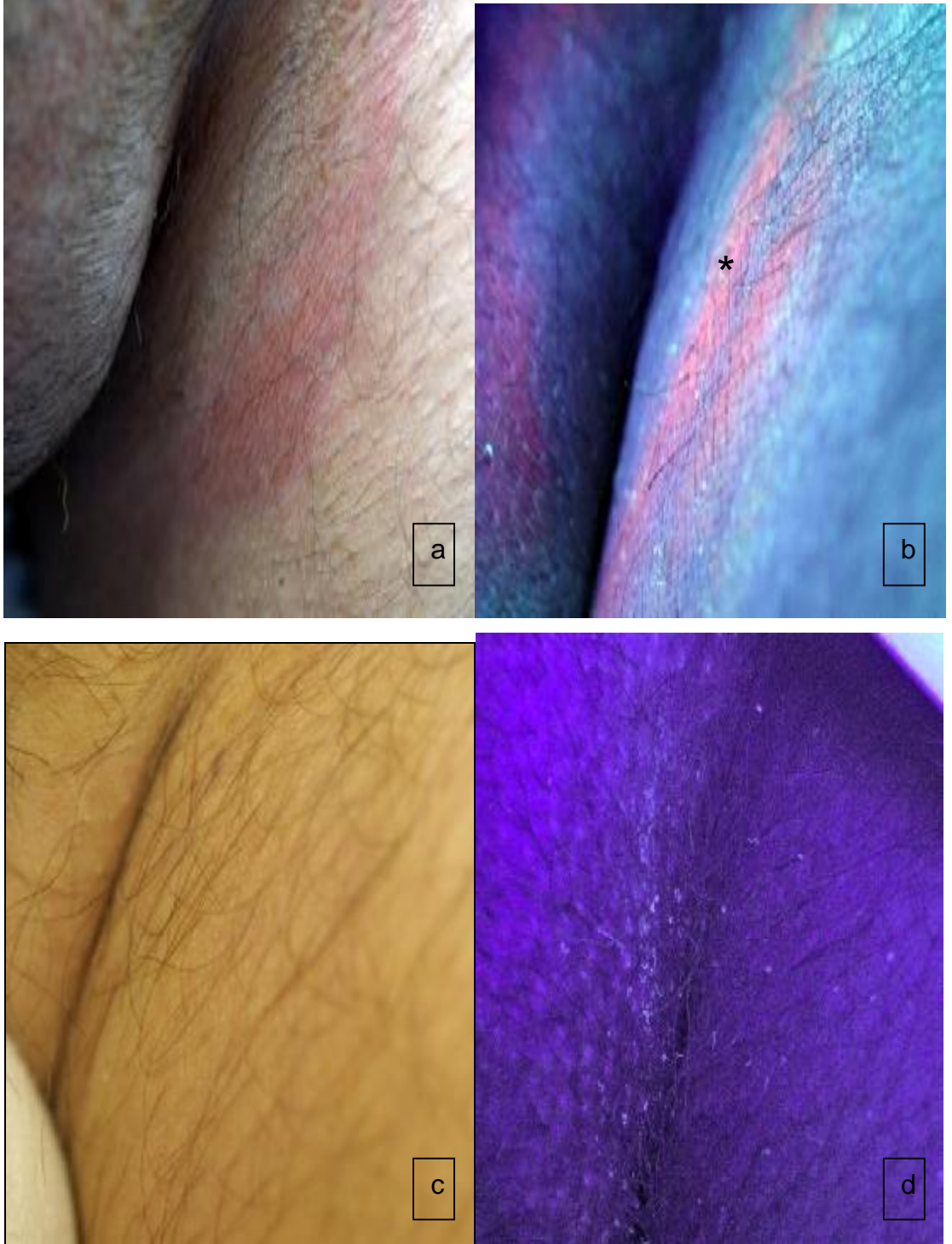
Her olguda pruritus, eritem, deskuamasyon ve hiperhidrosis gibi klinik özellikler yanında keratolysis sulcatum (pitted keratolysis) ve trichomycosis palmellina gibi diğer eşlik etme olasılığı bulunan dermatozlar da kaydedildi. Seçilmiş olgularda izlem sırasında fotodökümantasyonlar yapıldı (Şekil 1).

Birlikte bulunabilmesi, klinik semptomlarda şiddetlenme yaratma olasılığı nedeniyle ve ayırıcı tanı amaçlı olarak aynı alanlardan mikolojik direkt inceleme ve kültürler yapıldı. Hastalar ilaç yan etkileri açısından kontrollerde sorgulandı ve belirlenen yan etkiler kaydedildi.

Çalışmaya 166 hasta alındı, ancak 151 hasta çalışmayı tamamlayabildi. Çalışmayı tamamlayamayan 15 hastadan 14'ü takiplere düzenli gelmedikleri için; erythromycin grubunda yer alan bir hasta ise ilaç alımını takiben ortaya çıkan karın ağrısı, bulantı ve ishal gibi gastrointestinal yakınmalar nedeniyle tedavisini tamamlayamadığından değerlendirmeye alınmadı.

İkinci hafta sonunda yakınmalarında ve Wood skorunda gerileme olmayan hastalara 14 gün süreyle, günde iki kez % 2 fusidik asit krem tedavisi uygulandı. Benzer şekilde mikotik direkt bakıda veya kültür incelemesinde eşlik eden mikotik infeksiyon saptanan hastalara da ikinci hafta sonunda uygun antimikotik tedavi uygulandı. Böylelikle, çalışmayı tamamlayan ancak klinik semptomları süren hastaların tedavisiz kalmalarının önüne geçildi.

Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası lezyonların görünümü



- * Wood ışığı altında Mercan kırmızısı refle
- Tedavi öncesi normal ışık altında lezyonun görünümü.
 - Tedavi öncesi Wood ışığı altında lezyonun görünümü.
 - Tedavi sonrası 14. günde, normal ışık altında lezyonun görünümü.
 - Tedavi sonrası 14. günde, Wood ışığı altında lezyonun görünümü.

İstatistiksel Analizler

Çalışma sonunda kodlar açıldı ve gruplardan elde edilen skorlar belirlendi. "SPSS for Windows 11.5" biyoistatistik programı kullanıldı. Her ne kadar olgu sayıları tüm gruplarda 30'un üzerinde olsa da değişkenlerin süreklilik arz etmemesi ve verilerin dağılımının histogramda normal dağılıma uymaması nedeniyle istatistiksel analiz yöntemi olarak nonparametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerin sonuçları ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arası farklılıklar açısından Mann-Whitney U testi ve tedavi yöntemlerine göre karşılaştırmalar için Pearson Ki-kare analizi ile Fischer's Exact test kullanılarak p değeri < 0.05 olan istatistik değerleri anlamlı kabul edildi. Bilateral yerleşim gösteren erythrasma olgularında ise sadece sağ taraf Wood refleksiyon skorları değerlendirmeye alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 166 olgu alındı ancak bunlardan 151'i çalışmayı tamamlayabildi. Çalışmayı tamamlayamayan 15 hastadan 14'ü takiplere düzenli gelmedikleri için, erythromycin grubunda yer alan bir hasta ise ilaç alımını takiben ortaya çıkan karın ağrısı, bulantı ve ishal gibi gastrointestinal yakınmalar nedeniyle değerlendirmeye alınmadı.

En küçüğü 18, en büyüğü 78 yaşındaki bu 151 olgunun 107'si (% 70.9) erkek, 44'ü (% 29.1) kadın olup yaş ortalaması 50.68 ± 12.972 olarak saptandı (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1. Çalışmaya katılan 151 hastanın cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	n	%	Total %
Erkek	107	70,9	70,9
Kadın	44	29,1	100,0
Total	151	100,0	

Tablo 2. Çalışmaya katılan 151 hastanın yaş değerleri

n=151	Yaş
Ortalama	50,68
Ortanca	52,00
Standart sapma	12,972
Minimum	18
Maksimum	78

Tutulmuş yerine göre incelendiğinde erythrasma, ayak parmak aralarında 98 (% 64.9), inguinal alanda 27 (% 17.9), aksiller alanda 22 (% 14.6) ve inframamiller alanda 4 (% 2.6) olguda saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya katılan 151 hastada erythrasma yerleşim yeri dağılımı

Tutulmuş yeri	n	%	Total %
Ayak parmak arası	98	64,9	64,9
İnguinal	27	17,9	82,8
Aksiller	22	14,6	97,4
İnframammar	4	2,6	100,0
Total	151	100,0	

Hastaların 81'inde (% 53.6) eşlik eden pruritus, 109'unda (% 72.2) eritem, 145'inde (% 96) deskuamasyon, 45'inde (% 29.8) hiperhidrosis belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya katılan 151 hastada eşlik eden klinik bulguların dağılımı

Pruritus	n	%	Total %
Var	81	53,6	53,6
Yok	70	46,4	100,0
Total	151	100,0	

Eritem	n	%	Total %
Var	109	72,2	72,2
Yok	42	27,8	100,0
Total	151	100,0	

Deskuamasyon	n	%	Total %
Var	145	96,0	96,0
Yok	6	4,0	100,0
Total	151	100,0	

Hiperhidrosis	n	%	Total %
Var	45	29,8	29,8
Yok	106	70,2	100,0
Total	151	100,0	

Eşlik eden dermatozlar açısından bakıldığında keratolysis sulcatum yedi (% 4.6), trichomycosis palmellina bir (% 0.7) olguda belirlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya katılan 151 hastada eşlik eden dermatozların dağılımı

Keratolysis sulcatum	n	%	Total %
Var	7	4,6	4,6
Yok	144	95,4	100,0
Total	151	100,0	

Trichomycosis palmellina	n	%	Total %
Var	1	0,7	0,7
Yok	150	99,3	100,0
Total	151	100,0	

Mikotik direkt bakı ve kültür sonuçları incelendiğinde; direkt bakıda mantar elemanı 40 (% 26.5) hastada olumlu, kültür ise 22 (% 14.6) hastada olumlu saptandı. Mikotik kültürde sıklık sırasına göre en sık eşlik edenler, sırasıyla 17 (% 11.3) olguda *Trichopyhton rubrum*, üç (% 2) olguda *Trichopyhton mentagraphytes* ve iki (% 1.3) olguda *Candida albicans* şeklindeydi (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya katılan 151 hastada eşlik eden yüzeysel mikoz dağılımı

Mikotik direkt bakı	n	%	Total %
Mantar elemanı var	40	26,5	26,5
Mantar elemanı yok	111	73,5	100,0
Total	151	100,0	

Mikotik kültürde üreme	n	%	Total %
Üreme yok	129	85,4	85,4
<i>T rubrum</i>	17	11,3	96,7
<i>T mentagraphytes</i>	3	2,0	98,7
<i>C albicans</i>	2	1,3	100,0
Total	151	100,0	

Yan etkiler açısından incelendiğinde 151 hastanın 10'unda (% 6.6) hafif karın ağrısı, üç (% 2) hastada dispepsi, altı (% 4) hastada ağızda metalik tad, bir (% 0.7)

hastada generalize pruritus ve bir (% 0.7) hastada lokal iritasyon tespit edildi. Ancak bu yan etkilerden hiçbirini tedavinin kesilmesini ve ek tedaviyi gerektirmedi (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya katılan 151 hastadaki yan etki dağılımı

Yan etki gelişimi	n	%	Total %
Yan etki yok	130	86,1	86,1
Karın ağrısı	10	6,6	92,7
Ağızda metalik tat	6	4,0	96,7
Dispepsi	3	2,0	98,7
Pruritus	1	0,7	99,3
İritasyon	1	0,7	100,0
Total	151	100,0	

Erythromycin grubunda bulunan 30 hastanın yaş ortalaması 49.33 ± 14.406 ve bu hastaların 27'si (% 76.7) erkek, yedisi (% 23.3) kadındı. Yerleşim yeri açısından incelendiğinde, 26'sı (% 86.7) ayak parmak arası, ikisi (% 6.7) inguinal ve ikisi (% 6.7) ise aksiller yerleşimliydi. Altı (% 20) hastada mikotik direkt bakı olumlu saptandı. Bu gruptaki 30 hastadan sekizinde (% 26.7) karın ağrısı ve bir (% 3.3) hastada dispepsi yakınması tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Erythromycin grubunda gelişen yan etki dağılımı

Yan etki	n	%	Total %
Yan etki yok	21	70,0	70,0
Karın ağrısı	8	26,7	96,7
Dispepsi	1	3,3	100,0
Total	30	100,0	

Clarithromycin grubunda bulunan 30 hastanın yaş ortalaması 54.17 ± 11.402 ve bu hastaların 21'i (% 70) erkek, dokuzu (% 30) kadındı. Yerleşim yeri açısından incelendiğinde, 18'i (% 60) ayak parmak arası, beşi (% 16.7) inguinal, altısı (% 20) aksiller ve biri (% 3.3) inframammar yerleşimliydi. 10 (% 33.3) hastada mikotik direkt bakı olumlu saptandı. Bu gruptaki 30 hastadan altısında (% 20) ağızda metalik tad, iki (% 6.7) hastada karın ağrısı ve bir (% 3.3) hastada dispepsi yakınması tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Clarithromycin grubunda gelişen yan etki dağılımı

Yan etki	n	%	Total %
Yan etki yok	21	70,0	70,0
Ağızda metalik tat	6	20,0	90,0
Karın ağrısı	2	6,7	96,7
Dispepsi	1	3,3	100,0
Total	30	100,0	

Fusidik asit grubunda bulunan 31 hastanın yaş ortalaması 50.26 ± 15.075 ve bu hastaların 25'i (% 80.6) erkek, altısı (% 19.4) kadındı. Yerleşim yeri açısından incelendiğinde, 19'u (% 61.3) ayak parmak arası, yedisi (% 22.6) inguinal, dördü (% 12.9) aksiller ve biri (% 3.2) inframammer yerleşimliydı. Sekiz (% 25.8) hastada mikotik direkt bakı olumlu saptandı. Bu grupta herhangi bir yan etkiye rastlanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Fusidik asit grubunda gelişen yan etki dağılımı

Yan etki	n	%	Total %
Yan etki yok	31	100,0	100,0

Plasebo krem grubunda bulunan 30 hastanın yaş ortalaması 51.27 ± 12.049 ve bu hastaların 17'si (% 56.7) erkek, 13'ü (% 43.3) kadındı. Yerleşim yeri açısından incelendiğinde, 17'i (% 56.7) ayak parmak arası, dördü (% 13.3) inguinal, sekizi (% 26.7) aksiller ve biri (% 3.3) inframammer yerleşimliydı. Yedi (% 23.3) hastada mikotik direkt bakı olumlu saptandı. Bu gruptaki 30 hastadan birinde (% 3.3) lokal iritasyon tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. Plasebo krem grubunda gelişen yan etki dağılımı

Yan etki	n	%	Total %
Yan etki yok	29	96,7	96,7
Lokal iritasyon	1	3,3	100,0
Total	30	100,0	

Plasebo tablet grubunda bulunan 30 hastanın yaş ortalaması 48.37 ± 11.491 ve bu hastaların 21'i (% 70) erkek, dokuzu (% 30) kadındı. Yerleşim yeri açısından incelendiğinde, 18'i (% 60) ayak parmak arası, dokuzu (% 30) inguinal, ikisi (% 6.7) aksiller ve biri (% 3.3) inframammer yerleşimliydi. Dokuz (% 30) hastada mikotik direkt bakı olumlu saptandı. Bu gruptaki 30 hastadan birinde (% 3.3) generalize pruritus ve bir (% 3.3) hastada ise dispepsi tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12. Plasebo tablet grubunda gelişen yan etki dağılımı

Yan etki	n	%	Total %
Yan etki yok	28	93,3	93,3
Kaşıntı	1	3,3	96,7
Dispepsi	1	3,3	100,0
Total	30	100,0	

48. saat tedavi etkinlikleri incelendiğinde, Wood skoru ortalamaları esas alındığında fusidik asit grubunda erythromycin grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri $0,419 \pm 0.101$ ve 1.250 ± 0.114). Clarithromycin grubunda erythromycin grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri $0,833 \pm 0.108$ ve 1.250 ± 0.114). Fusidik asit grubunda clarithromycin grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri $0,419 \pm 0.101$ ve $0,833 \pm 0.108$). Erythromycin grubunda plasebo krem grubuna göre istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi, $p = 0.276$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 1.250 ± 0.114 ve 1.416 ± 0.117). Erythromycin grubunda plasebo tablet grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 1.250 ± 0.114 ve 1.850 ± 0.054). Fusidik asit grubunda plasebo krem grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri $0,419 \pm 0.101$ ve 1.416 ± 0.117). Fusidik asit grubunda plasebo tablet grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri $0,419 \pm 0.101$ ve 1.850 ± 0.054). Clarithromycin grubunda plasebo krem grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi,

$p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri $0,833 \pm 0.108$ ve 1.416 ± 0.117). Clarithromycin grubunda plasebo tablet grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri $0,833 \pm 0.108$ ve 1.850 ± 0.054).

7. gün tedavi etkinlikleri incelendiğinde, Wood skoru ortalamaları esas alındığında fusidik asit grubunda erythromycin grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.032 ± 0.032 ve 0.700 ± 0.141). Clarithromycin grubunda erythromycin grubuna göre istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi, $p = 0.255$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.450 ± 0.110 ve 0.700 ± 0.141). Fusidik asit grubunda clarithromycin grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.032 ± 0.032 ve 0.450 ± 0.110). Erythromycin grubunda plasebo krem grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.700 ± 0.141 ve 1.266 ± 0.128). Erythromycin grubunda plasebo tablet grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.700 ± 0.141 ve 1.683 ± 0.100). Fusidik asit grubunda plasebo krem grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.032 ± 0.032 ve 1.266 ± 0.128). Fusidik asit grubunda plasebo tablet grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.032 ± 0.032 ve 1.683 ± 0.100). Clarithromycin grubunda plasebo krem grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.450 ± 0.110 ve 1.266 ± 0.128). Clarithromycin grubunda plasebo tablet grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.450 ± 0.110 ve 1.683 ± 0.100).

14. gün tedavi etkinlikleri incelendiğinde; Wood skoru ortalamaları esas alındığında fusidik asit grubunda erythromycin grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, $p < 0.05$, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri

0.016 ± 0.016 ve 0.633 ± 0.143). Clarithromycin grubunda erythromycin grubuna göre istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi, p=0.154, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.333 ± 0.105 ve 0.633 ± 0.143). Fusidik asit grubunda clarithromycin grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, p<0.05, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.016 ± 0.016 ve 0.333 ± 0.105). Erythromycin grubunda plasebo krem grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, p<0.05, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.63 ± 0.143 ve 1.266 ± 0.128). Erythromycin grubunda plasebo tablet grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, p<0.05, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.633 ± 0.143 ve 1.683 ± 0.100). Fusidik asit grubunda plasebo krem grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, p<0.05, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.016 ± 0.016 ve 1.266 ± 0.128). Fusidik asit grubunda plasebo tablet grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, p<0.05, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.016 ± 0.016 ve 1.683 ± 0.100). Clarithromycin grubunda plasebo krem grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, p<0.05, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.333 ± 0.105 ve 1.266 ± 0.128). Clarithromycin grubunda plasebo tablet grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U testi, p<0.05, sırasıyla Wood skoru ortalaması değerleri 0.333 ± 0.105 ve 1.683 ± 0.100). Tüm gruplar için tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Tüm gruplar için tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması

Tedavi etkinliği		Fusidik asit grubu	Erythromycin grubu	p
48. saat	Wood skoru ort.	0,419 ± 0.101	1.250 ± 0.114	0,001
7 . gün	Wood skoru ort.	0.032 ± 0.032	0.700 ± 0.141	0,001
14. gün	Wood skoru ort.	0.016 ± 0.016	0.633 ± 0.143	0,001
Tedavi etkinliği		Clarithromycin grubu	Erythromycin grubu	p
48. saat	Wood skoru ort.	0,833 ± 0.108	1.250 ± 0.114	0,008
7 . gün	Wood skoru ort.	0.450 ± 0.110	0.700 ± 0.141	0,255
14. gün	Wood skoru ort.	0.333 ± 0.105	0.633 ± 0.143	0,154
Tedavi etkinliği		Fusidik asit grubu	Clarithromycin grubu	p
48. saat	Wood skoru ort.	0,419 ± 0.101	0,833 ± 0.108	0,006
7 . gün	Wood skoru ort.	0.032 ± 0.032	0.450 ± 0.110	0,001
14. gün	Wood skoru ort.	0.016 ± 0.016	0.333 ± 0.105	0,002
Tedavi etkinliği		Erythromycin grubu	Plasebo krem grubu	p
48. saat	Wood skoru ort.	1.250 ± 0.114	1.416 ± 0.117	0,276
7 . gün	Wood skoru ort.	0.700 ± 0.141	1.266 ± 0.128	0,005
14. gün	Wood skoru ort.	0.633 ± 0.143	1.266 ± 0.128	0,002
Tedavi etkinliği		Erythromycin grubu	Plasebo tablet grubu	p
48. saat	Wood skoru ort.	1.250 ± 0.114	1.850 ± 0.054	0,001
7 . gün	Wood skoru ort.	0.700 ± 0.141	1.683 ± 0.100	0,001
14. gün	Wood skoru ort.	0.633 ± 0.143	1.683 ± 0.100	0,001
Tedavi etkinliği		Fusidik asit grubu	Plasebo krem grubu	p
48. saat	Wood skoru ort.	0,419 ± 0.101	1.416 ± 0.117	0,001
7 . gün	Wood skoru ort.	0.032 ± 0.032	1.266 ± 0.128	0,001
14. gün	Wood skoru ort.	0.016 ± 0.016	1.266 ± 0.128	0,001
Tedavi etkinliği		Fusidik asit grubu	Plasebo tablet grubu	p
48. saat	Wood skoru ort.	0,419 ± 0.101	1.850 ± 0.054	0,001
7 . gün	Wood skoru ort.	0.032 ± 0.032	1.683 ± 0.100	0,001
14. gün	Wood skoru ort.	0.016 ± 0.016	1.683 ± 0.100	0,001
Tedavi etkinliği		Clarithromycin grubu	Plasebo krem grubu	p
48. saat	Wood skoru ort.	0,833 ± 0.108	1.416 ± 0.117	0,001
7 . gün	Wood skoru ort.	0.450 ± 0.110	1.266 ± 0.128	0,001
14. gün	Wood skoru ort.	0.333 ± 0.105	1.266 ± 0.128	0,001
Tedavi etkinliği		Clarithromycin grubu	Plasebo tablet grubu	p
48. saat	Wood skoru ort.	0,833 ± 0.108	1.850 ± 0.054	0,001
7 . gün	Wood skoru ort.	0.450 ± 0.110	1.683 ± 0.100	0,001
14. gün	Wood skoru ort.	0.333 ± 0.105	1.683 ± 0.100	0,001

Tedavi yanıt oranları açısından 14. gün sonundaki Wood skorları esas alındığında; *tam yanıt için 0, kısmi yanıt için 0.5-1 ve yanıtız için 1.5-2* skor değerleri belirlenmiştir. Buna göre, erythromycin grubunda 14. gün sonundaki tedavi yanıt oranları; tam yanıt 16 (% 53.3), kısmi yanıt yedi (% 23.4) ve yanıtız yedi (% 23.4) hastada belirlendi. Clarithromycin grubunda; tam yanıt 20 (% 66.7), kısmi yanıt sekiz (% 26.6) ve yanıtız iki (% 6.7) hastada, fusidik asit grubunda; tam yanıt 30 (% 96.8) ve kısmi yanıt bir (% 3.2) hastada belirlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 14. 14. gün sonunda grupların tedaviye yanıt oranları

<i>Tedaviye yanıt</i>	<i>Erythromycin grubu</i>		<i>Clarithromycin grubu</i>		<i>Fusidik asit grubu</i>		<i>Plasebo krem grubu</i>		<i>Plasebo tablet grubu</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Tam yanıt	16	53,3	20	66,7	30	96,8	4	13,3	1	3,3
Kısmi yanıt	7	23,4	8	26,6	1	3,2	11	36,7	6	20,0
Yanıt yok	7	23,4	2	6,7	0	0,0	15	50	23	76,7
Toplam	30	100	30	100	31	100	30	100	30	100

Mikotik direkt bakıda mantar elemanı olan ve olmayan hastalarda pruritus varlığı incelendiğinde; mantar elemanı pozitif belirlenen 40 hastanın 34'ünde (% 85), mantar elemanı negatif olan 111 hastanın ise yalnız 47'sinde (% 42.3) pruritus mevcuttu. Bu açıdan bakıldığında erythrasma'lı hastalarda, birlikte bulunan mikotik infeksiyon ile pruritus arasında anlamlı fark saptandı (Ki-kare testi, $p < 0.05$, Tablo 15).

Tablo 15. Mikotik direkt bakı sonucu ile pruritus ilişkisi

Mikotik direkt bakı	Pruritus		Total (n=151)
	Var	Yok	
Mantar elemanı var	34 % 85,0	6 % 15,0	40 % 100,0
Mantar elemanı yok	47 % 42,3	64 % 57,7	111 % 100,0
Total	81 % 53,6	70 % 46,4	151 % 100,0

Ki-kare testi (p=0.0001)

Mikotik direkt bakıda mantar elemanı olan ve olmayan hastalarda eritem varlığı incelendiğinde; mantar elemanı pozitif belirlenen 40 hastanın 36'sında (% 90), mantar elemanı negatif olan 111 hastanın ise yalnız 73'ünde (% 65.8) eritem mevcuttu. Bu açıdan bakıldığında erythrasma'lı hastalarda birlikte bulunan mikotik infeksiyon ile eritem arasında anlamlı fark saptandı (Ki-kare testi, p<0.05, Tablo 16).

Tablo 16. Mikotik direkt bakı sonucu ile eritem ilişkisi

Mikotik direkt bakı	Eritem		Total (n=151)
	Var	Yok	
Mantar elemanı var	36 % 90,0	4 % 10,0	40 % 100,0
Mantar elemanı yok	73 % 65,8	38 % 34,2	111 % 100,0
Total	109 % 72,2	42 % 27,8	151 % 100,0

Ki-kare testi (p=0.003)

Mikotik direkt bakıda mantar elemanı olan ve olmayan hastalarda deskuamasyon varlığı incelendiğinde; mantar elemanı pozitif belirlenen 40 hastanın 39'unda (% 97.5), mantar elemanı negatif olan 111 hastanın ise yalnız 106'sında (% 95.5) deskuamasyon mevcuttu. Bu açıdan bakıldığında erythrasma'lı hastalarda birlikte bulunan mikotik infeksiyon ile deskuamasyon arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Fischer's Exact test, p>0.05, Tablo 17).

Tablo 17. Mikotik direkt bakı sonucu ile deskuamasyon ilişkisi

Mikotik direkt bakı	Deskuamasyon		Total (n=151)
	Var	Yok	
Mantar elemanı var	39 % 97,5	1 % 2,5	40 % 100,0
Mantar elemanı yok	106 % 95,5	5 % 4,5	111 % 100,0
Total	145 % 96,0	6 % 4,0	151 % 100,0

Fischer's Exact test (p=0.496)

Mikotik direkt bakıda mantar elemanı olan ve olmayan hastalarda hiperhidrosis varlığı incelendiğinde; mantar elemanı pozitif belirlenen 40 hastanın 10'unda (% 25), mantar elemanı negatif olan 111 hastanın ise yalnız 35'inde (% 31.5) hiperhidrosis mevcuttu. Bu açıdan bakıldığında erythrasma'lı hastalarda birlikte bulunan mikotik infeksiyon ile hiperhidrosis arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Ki-kare testi, $p>0.05$, Tablo 18).

Tablo 18. Mikotik direkt bakı sonucu ile hiperhidrosis ilişkisi

Mikotik direkt bakı	Hiperhidrosis		Total (n=151)
	Var	Yok	
Mantar elemanı var	10 % 25,0	30 % 75,0	40 % 100,0
Mantar elemanı yok	35 % 31,5	76 % 68,5	111 % 100,0
Total	45 % 29,8	106 % 70,2	151 % 100,0

Ki-kare testi (p=0.439)

TARTIŞMA

Erythrasma, *Corynebacterium minutissimum*'un etken olduğu, sıklıkla ayak parmak araları, inguinal, aksiller, inframammer ve intergluteal alanlar gibi intertriginöz deri bölgelerini tutan yüzeysel bir deri infeksiyonudur (1,2,3,13).

Erythrasma her yaşta görülebilmekle beraber daha çok ileri yaş erkeklerde görülür ve yaş ilerledikçe insidansı artar. Populasyonun yaklaşık % 20'si *C minutissimum* ile infektidir (1,4,5,13). Hamann ve ark.'nın 86 erythrasma hastasında yaptıkları bir çalışmada hastaların 71'i (% 82.5) erkek, 15'i (% 17.5) kadın olarak saptanmıştır (31).

Bu çalışmada en küçüğü 18, en büyüğü 78 yaşındaki 151 olgunun 107'si (% 70.9) erkek, 44'ü (% 29.1) kadın olup yaş ortalaması 50.68 ± 12.972 olarak saptanmıştır. Randomizasyonla oluşturulan gruplarda yaş ve cinsiyet dağılımının benzer olduğu görülmüştür. Yaş ortalaması ve erkek/kadın oranının önceki çalışmalara benzer şekilde olduğu saptanmıştır.

İnterdigital erythrasma en sık görülen formudur. Özellikle dördüncü ve beşinci parmaklar arasını tutan skuam, fissür ve kronik maserasyon içeren bir tablo meydana getirir. Beraberinde % 30'lara varan oranda dermatofit ve *C albicans* infeksiyonları da bulunabilir. Genitokrural, inframammer ve aksiller bölgelerde ise daha seyrek görülür. Keskin sınırlı, kırmızı-kahverengi renkli, hafif skuamli plaklar ile karakterizedir (5,7). İnterdigital erythrasma insidansı, Temple ve ark.'nın çalışmasında % 14.3, Sarkany ve ark.'nın çalışmasında % 22 ve son olarak Danimarka askeri personeli üzerinde yapılan bir diğerk çalışmada ise % 51.3 olarak saptanmıştır (25,34,35). Somerville ve ark. psikiyatri kliniğinde yatan 874 hasta ile yaptığı bir çalışmada erythrasma görülme sıklığını sırasıyla; ayak parmak arası, inguinal bölge ve aksiller bölge için % 30, % 18 ve % 4 olarak bildirmiştir (36).

Bu çalışmada tutulum yerine göre erythrasma görülme sıklığı sırasıyla; ayak parmak aralarında 98 (% 64.9), inguinal alanda 27 (% 17.9), aksiller alanda 22 (% 14.6) ve inframammar alanda dört (% 2.6) hastada saptanmıştır.

Svejgaard ve ark.'nın 665 Danimarka askeri personeli üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise interdigital erythrasma görülme sıklığı % 51.3 olarak saptanmış ve bu hastaların da % 59.5'inde eşlik eden hiperhidrosis bildirilmiştir (35).

Erythrasma lezyonlarının klinik özelliklerinden yola çıkılarak yapılan bir başka çalışmada, aksiller ve inguinal yerleşimli erythrasmada deskuamasyon varlığı ile kültürde *Corynebacterium minutissimum* üremesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Ancak deskuamasyon varlığı interdigital erythrasma için anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu durum, halihazırda normal popülasyonda da ayak parmak arasında yaklaşık % 75-90 oranında deskuamasyon olabilmesine bağlanmıştır (6).

Bu çalışmada 151 hastanın 81'inde (% 53.6) eşlik eden pruritus, 109'unda (% 72.2) eritem, 145'inde (% 96) deskuamasyon ve 45'inde (% 29.8) hiperhidrosis belirlenmiştir. Oranlar incelendiğinde erythrasma ile en sık görülen klinik bulgunun % 96 ile deskuamasyon olduğu ve bunun da halihazırda Somerville'in çalışmasında belirttiği üzere (6), *C. minutissimum* için istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir.

Trichomycosis palmellina *Corynebacterium tenuis*'in yol açtığı, sıklıkla aksiller yerleşimli yüzeysel bir enfeksiyondur. Özellikle erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. İngiltere'de öğrenciler üzerinde yapılan bir çalışmada sıklığı erişkin erkeklerde % 27, kadınlarda ise % 7 olarak saptanmıştır. Kadınlarda daha ender görülmesi ise aksiller kılların azlığı veya yokluğu ile açıklanmaktadır. Pubik bölgede ise çok nadir görülebilmektedir (1,13).

Keratolysis sulcatum çeşitli *Corynebacterium* suşlarının etken olduğu plantar ve nadiren avuç içlerine yerleşimli yüzeysel, yuvarlak kenarlı çukurcuklanmalar ile karakterize bakteriyel bir deri enfeksiyonudur (1,13,37).

Sıcak iklim koşulları, kötü hijyen, obezite, hiperhidroz ve ileri yaş gibi predispozan faktörlerin bu üç hastalık içinde benzer olması nedeniyle birlikte görülebilecekleri bildirilmiştir (37,38). Güneş ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada çeşitli dermatozlar nedeniyle başvuran 1000 hasta incelendiğinde, keratolysis sulcatum görülme sıklığının % 3.4 olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada eşlik eden dermatozlar incelendiğinde, keratolysis sulcatum'lu 34 hastanın 18'inde (% 53) erythrasma ve 15'inde (% 44.1) trichomycosis palmellina gözlenmiştir. 12 (% 35.2) olguda ise hem erythrasma hem de trichomycosis palmellina birlikteliği saptanmıştır (37).

Bu çalışmada eşlik eden dermatozlar açısından bakıldığında keratolysis sulcatum yedi (% 4.6) ve trichomycosis palmellina bir (% 0.7) olguda erythrasma ile birlikte saptanmıştır.

İnterdigital erythrasma olgularında, beraberinde % 30 lara varan oranda dermatofit ve *C albicans* enfeksiyonları da bulunabilir (25). Allen ve arkadaşları, ayak parmak arası ve plantar bölgede mikolojik veya bakteriyolojik enfeksiyon kliniği ile başvuran 300 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 42 (% 14) hastada tek başına dermatofitoz, 42 (% 14) hastada tek başına erythrasma, 12 (% 4) hastada erythrasma ile dermatofitoz birlikte, beş (% 1.7) hastada tek başına *C albicans*, iki (% 0.7) hastada erythrasma ile *C albicans* birlikte saptamışlardır (39). Öztürkcan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise interdigital bölgede erythrasma ile dermatofitoz birlikteliği % 14 olarak saptanmıştır (40). Schlappner ve ark. ise inguinal alanda yerleşimli erythrasması olan dört olguda beraberinde eşlik eden trichophyton rubrum varlığını göstermişlerdir. Dolayısıyla sadece interdigital değil diğer intertriginöz alanlarda da erythrasma ile dermatofitozların eşlik edebileceği görülmektedir (19).

Bu çalışmada mikotik direkt bakı ve kültür sonuçları incelendiğinde; direkt bakıda mantar elemanı 40 (% 26.5) hastada olumlu, kültür ise 22 (% 14.6) hastada

olumlu saptanmıştır. Mikotik kültürde sıklık sırasına göre en sık eşlik edenler, sırasıyla, 17 (% 11.3) olguda *Trichopyhton rubrum*, üç (% 2) olguda *Trichopyhton mentagraphytes* ve iki (% 1.3) olguda *Candida albicans* şeklinde saptanmıştır. Erythrasma'ya eşlik eden dermatofitoz ve candida infeksiyonu sıklığı açısından incelendiğinde bu çalışmada önceki çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu çalışmada sadece interdigital değil diğer intertriginöz bölgeler de çalışmaya dahil edilmiştir.

Erythrasma tedavisinde tam bir uzlaşma bulunmamakla birlikte çok çeşitli oral, topikal ve yardımcı tedavi modeli vardır. Bunlar arasında erythromycin, tetracycline, chloramphenicol ve clarithromycin gibi sistemik; clindamycin solüsyon, benzoik asit ve salisilik asit'ten oluşan Whitfield pomadı, antibakteriyel sabunlar ve fusidik asit gibi topikal uygulamalar bulunmaktadır (4).

Erythrasma tedavisinde erythromycin için önceleri 1 gr/gün, ikiye veya dörde bölünmüş dozlar halinde, beş gün süreyle önerilmekte iken, şimdilerde benzer dozlarda 7-14 günlük tedavi modelleri benimsenmiştir. Yapılan birçok çalışmada gerek klinik, gerekse bakteriolojik iyileşme oranlarının oral erythromycin ile % 100'e yakın olduğu gösterilmiştir. Ancak özellikle interdigital erythrasma'sı olan olgularda erythromycin'e ek olarak % 2 clindamycin solüsyonu, % 2 fusidik asit krem ve % 12 benzoik asit ile % 6 salisilik asit'ten oluşan Whitfield pomadı ve antibakteriyel sabunların birlikte kullanılması önerilmektedir (4).

Hamann ve ark.'nın 86 erythrasma olgusunda oral erythromycin ve topikal % 2 fusidik asit kremi ile yaptığı çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise erythromycin grubunda % 77, % 2 fusidik asit kremi uygulanan grupta % 87, plasebo grubunda ise % 42 tam yanıt alınmış ve her iki tedavi yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (31). MacMillan ve Sarkany, % 2 fusidik asit kremi ile yaptıkları bir çalışmada, günde iki kez, 14 günlük uygulamanın % 89'lara varan başarı oranlarına sahip olduğunu ve tedavi sonrasında 40. haftada rekürrens görülmediğini bildirmişlerdir (9).

Erythrasma tedavisinde clarithromycin'in yeri, ilk defa, Wharton ve ark.'nın 1gr/gün, tek doz clarithromycin ile yaptıkları genitokrural yerleşimli erythrasma'sı olan üç olguyu içeren klinik bir çalışmada, 48. saatte pruritusta gerileme ve iki haftalık izlemde her üç olguda da tam düzelme saptamaları ile karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada sadece bir olguda hafif abdominal kramp gözlenmiş, bunun dışında bir yan etkiye rastlanmamıştır. Clarithromycin'in tek doz kullanımının ucuz, etkili ve güvenli olup tolerabilitesi ve hasta uyumunun mükemmel olduğu vurgulanmıştır (7).

Japonya kökenli çalışmalarda, clarithromycin'in deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında % 74 klinik yanıt ve \geq % 86 bakteriyolojik eradikasyon oranıyla erythromycin'e benzer etkinliğe sahip olduğu gözlenmiştir (28).

Bu çalışmada, 18 yaş ve üzeri erythrasma'lı olgularda erythromycin, tek doz clarithromycin ve topikal fusidik asit tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Wood refleksiyon skoru ortalamaları esas alındığında *48. saatteki tedavi etkinlikleri açısından gruplar karşılaştırıldıklarında*; clarithromycin ve fusidik asit krem grubunda plasebo krem ve plasebo tablet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Erythromycin grubunda ise plasebo tablet grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptanmış ancak plasebo krem grubuna göre istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Fusidik asit krem grubunda clarithromycin ve erythromycin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Clarithromycin grubunda ise erythromycin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

7. gündeki tedavi etkinlikleri açısından gruplar karşılaştırıldıklarında; clarithromycin, erythromycin ve fusidik asit krem grubunda plasebo krem ve plasebo tablet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Fusidik asit krem grubunda clarithromycin ve erythromycin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Clarithromycin grubu ile erythromycin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

14. gündeki tedavi etkinlikleri açısından gruplar karşılaştırıldıklarında; clarithromycin, erythromycin ve fusidik asit krem grubunda plasebo krem ve plasebo tablet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Fusidik asit krem grubunda clarithromycin ve erythromycin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Clarithromycin grubu ile erythromycin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Özetle, fusidik asit kremin etkinliği diğer tüm tedavi yöntemlerinden anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, ilk 48. saatte clarithromycin'in etkinliği erythromycin'den anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, 7. gün ve 14. günde ise tedavi etkinlikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, ilk 48. saatte erythromycin ile plasebo krem etkinlikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

14. gün sonundaki tam yanıt oranlarına bakıldığında, erythromycin grubunda 16 (% 53.3), clarithromycin grubunda 20 (% 66.7), fusidik asit grubunda 30 (% 96.8), plasebo krem grubunda dört (% 13.3) ve plasebo tablet grubunda bir (% 3.3) hastada tam iyileşme saptanmıştır.

48. saatteki clarithromycin etkinliğinin erythromycin'e göre yüksek olması bir defada yüksek doz alımına ve clarithromycin'in biyoyararlanımının daha iyi, yarı ömrünün daha uzun, kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresinin daha kısa ve MİC değerinin erythromycin'e göre daha düşük olmasına bağlı olabilir. Fusidik asit krem tedavisinin % 96.8'lik başarı oranı ve diğer sistemik tedavilere göre anlamlı etkinlik farkı ise stratum corneumun üst 1/3'lük kısmına yerleşen ve burada bakteri tarafından üretilen coproporphyrin III'ün topikal kremler ile kolaylıkla deriden uzaklaşmasına bağlı olabilir. Bu çalışmada, interdigital erythrasma hastaların % 64.9'unda saptanmıştır. İnterdigital erythrasma olgularında tek başına sistemik tedavilerin yetersiz kalabileceği, bu olgularda erythromycin'e ek olarak % 2 clindamycin solüsyonu, % 2 fusidik asit krem ve % 12 benzoik asit ile % 6 salisilik asit'ten oluşan Whitfield pomadı ve antibakteriyel sabunların birlikte kullanılması gerekliliği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (4).

Diğer makrolid grubu antibiyotiklere göre *Corynebacterium* türleri üzerine minimal inhibitör konsantrasyonu (MİC, µg/ml) değerleri clarithromycin için oldukça düşüktür. Keza % 50 MİC değeri clarithromycin için <0.016 µg/ml, % 90 MİC değeri 2 µg/ml, erythromycin için bu değerler sırasıyla 0.03 µg/ml ve 8 µg/ml, azitromycin için ise sırasıyla 0,06 µg/ml ve >32 µg/ml'dir (29). Görüldüğü üzere clarithromycin özellikle *Corynebacterium* türleri üzerine diğer makrolidlerden çok daha etkili gözükmektedir. Ancak literatür incelendiğinde, erythrasma tedavisinde Wharton ve ark.'nın üç olguyu içeren çalışması dışında clarithromycin ile yapılan başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Clarithromycin'in erythrasma'da 1gr/gün, tek doz etkinliği erythromycin'e olan biyoyararlanım, yarı ömür ve MİC değeri gibi değerlerin üstünlüğü yanısıra postantibiyotik etkisi ile de açıklanabilir. Postantibiyotik etki, kısa süreli ilaç uygulanmasını takiben bakteriyel gelişimde persistan supresyon olarak tanımlanmaktadır. Bu açıdan incelendiğinde *H influenzae* üzerine clarithromycin, 14-hidroksi clarithromycin ve erythromycin için postantibiyotik etki süreleri sırasıyla; 0.9, 0.9 ve 0.8 saat olarak bildirilmiştir. Ancak aynı organizma için postantibiyotik etki süresi clarithromycin ve 14-hidroksi clarithromycin beraberliğinde sinerjistik olarak artmakta ve 1.8 saate çıkmaktadır. Clarithromycin'in MIC değerinin dört katı konsantrasyonda *S aureus* ve *S pyogenes* için postantibiyotik etki süresi sırasıyla 6.25 ve 3.5 saat olarak saptanmıştır. Bu oran benzer konsantrasyonlardaki erythromycin'e göre üç kat daha uzundur. Ayrıca postantibiyotik etki 14-hidroksi metaboliti ile sinerjistik olarak artmaktadır (28). Ancak clarithromycin'in *Corynebacterium* üzerine postantibiyotik etki süresi ile ilgili halihazırda bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Erythromycin'in en sık görülen yan etkisi karın ağrısı, anoreksia, diare, bulantı ve kusmadır. Daha nadir olarak kardiyak ileti bozuklukları, ileus, ülseratif özafajit, pankreatit, nefrit, hepatik yetmezlik, hemolitik anemi, myasthenia gravis'te alevlenme, hipertrofik pilor stenozu, hipotermi, tinnitus, orta-şiddetli allerjik reaksiyonlar ve ilaç erüpsiyonları da görülebilir. Erythromycin estolat bazen kolestatik hepatit ve buna

bağlı karaciğer testlerinde yükseklik, ateş, eozinofili ve karın ağrısına yol açabilir (4,26,27).

Dört bin iki yüz doksan dört hasta üzerinde yapılan bir çalışmada clarithromycin'e bağlı yan etki oranı % 19.6 olarak tesbit edilmiş ve en sık görülen yan etkiler ağızda metalik tad (% 6) ve diare (% 6) şeklinde belirlenmiştir. Daha az sıklıkla bulantı, dispepsi, karın ağrısı ve baş ağrısı görülmüştür. Ancak bu yan etkilerden % 3-3.5 kadarı tedaviyi sonlandıracak kadar şiddetli saptanmıştır. Bu şiddetteki yan etki oranı diğer makrolidlere göre (% 5.9) daha düşük bulunmuştur. Başka bir çalışmada 250 mg, günde iki kez alınan clarithromycin'in 500 mg, günde dört kez alınan erythromycin'e göre bulantı, kusma, karın ağrısı ve diare gibi gastrointestinal yan etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha az olduğu bildirilmiştir (sırasıyla % 10 ve % 29; $p<0.001$). Aynı çalışmada yan etki nedeniyle tedavisi sonlandırılan hasta sayıları ele alındığında da clarithromycin grubunda anlamlı olarak daha düşük değerler saptanmıştır (sırasıyla % 3.1 ve % 5.9; $p<0.05$) (28). Bu veriler clarithromycin'in iyi tolere edildiğini göstermektedir.

Fusidik asit krem genelde iyi tolere edilir, nadiren çapraz direnç veya çapraz allerji gösterir. Nadiren uygulama bölgesinde lokal allerjik reaksiyon veya ulserasyon gibi yan etkiler görülebilmektedir (4,10).

Bu çalışmada erythromycin grubunda bulunan 30 hastadan sekizinde (% 26.7) karın ağrısı ve bir (% 3.3) hastada dispepsi yakınması; clarithromycin grubunda bulunan 30 hastadan altısında (% 20) ağızda metalik tad, iki (% 6.7) hastada karın ağrısı ve bir (% 3.3) hastada dispepsi yakınması; plasebo tablet grubunda bulunan 30 hastadan birinde (% 3.3) pruritus ve bir (% 3.3) hastada ise dispepsi saptanmıştır.

Yan etkiler incelendiğinde, karın ağrısı başta olmak üzere gastrointestinal yakınmaların özellikle erythromycin grubunda daha sık görüldüğü ve clarithromycin grubunda ise en sık görülen yan etkinin ağızda metalik tad olduğu belirlenmiştir. Ağızda metalik tad yayınlarda % 6 sıklıkta bildirilse de bu çalışmada % 20 olması, ilacın tek seferde 1gr/gün gibi daha yüksek dozlarda alınmasına bağlı olabilir. Plasebo

tablet grubunda bir hastada görülen pruritusun nedeni ise anlaşılamamıştır. Sadece erythromycin grubundan bir hasta, ilaç alımını takiben ortaya çıkan şiddetli karın ağrısı, bulantı ve kusma nedeniyle tedavisini tamamlayamamıştır. Diğer hastalarda ise tedaviyi sonlandırmayı gerektiren ciddi herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Fusidik asit grubunda bulunan 31 hastada herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Plasebo krem grubunda bulunan 30 hastadan birinde (% 3.3) ilaç uygulama bölgesinde lokal iritasyon saptanmıştır. Dolayısıyla topikal fusidik asit kremi ile plasebo krem arasında yan etki bakımından fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada, mikotik direkt bakıda mantar elemanı pozitif belirlenen olgularda mantar elemanı negatif olanlara göre pruritus ve eritem varlığı anlamlı olarak yüksek saptanmış, ancak deskuamasyon ve hiperhidroz varlığı ile anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu çalışma maliyet analizi içermemekle beraber, kullanılan ilaçların 2007 yılı fiyatları sırasıyla clarithromycin (Uniklar 500 mg, 14 tablet) 27,59 YTL, erythromycin (Eritro 500 mg, 16 tablet) 9,18 YTL, fusidik asit kremi (Fucidin krem 20 gr) 11,23 YTL'dir. Bu fiyatlar üzerinden tedavi maliyetleri hesaplandığında clarithromycin tek doz, 1gr/gün için 3,94 YTL, erythromycin iki hafta süreyle, 1 gr/gün için 16,065 YTL, fusidik asit kremi iki hafta süreyle 20 gr'lık tüp için 11,23 YTL olduğu belirlenmiştir. Bu bağlamda tedavi maliyeti en ucuz olan clarithromycin olarak görülmekle beraber clarithromycin'in piyasada 1 gr, tek doz formu bulunmamaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Erythrasma'lı olgularda erythromycin, tek doz clarithromycin ve topikal fusidik asiti tedavi etkinliklerinin karşılaştırılmasının amaçlandığı bu çalışmada sonuçlar şu şekilde sıralanabilir;

Wood skor ortalamaları esas alındığında fusidik asit kremin etkinliği diğer tüm tedavi yöntemlerinden anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, ilk 48. saatte clarithromycin'in etkinliği erythromycin'den anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, 7. gün ve 14. günde ise tedavi etkinlikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca ilk 48. saatte erythromycin ile plasebo krem etkinlikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

14. gün sonundaki tam yanıt oranlarına bakıldığında, erythromycin grubunda 16 (% 53.3), clarithromycin grubunda 20 (% 66.7), fusidik asit grubunda 30 (% 96.8), plasebo krem grubunda dört (% 13.3) ve plasebo tablet grubunda bir (% 3.3) hastada tam iyileşme saptanmıştır.

Tutulum yerine göre erythrasma görülme sıklığı, sırasıyla; ayak parmak aralarında 98 (% 64.9), inguinal alanda 27 (% 17.9), aksiller alanda 22 (% 14.6) ve inframammar alanda dört (% 2.6) hastada saptanmıştır.

Eşlik eden klinik bulgular açısından bakıldığında 151 hastanın 81'inde (% 53.6) pruritus, 109'unda (% 72.2) eritem, 145'inde (% 96) deskuamasyon ve 45'inde (% 29.8) hiperhidrosis belirlenmiştir.

Eşlik eden dermatozlar açısından bakıldığında keratolysis sulcatum yedi (% 4.6) ve trichomycosis palmellina bir (% 0.7) olguda saptanmıştır.

Mikotik direkt bakı ve kültür sonuçları incelendiğinde; direkt bakıda mantar elemanı 40 (% 26.5) hastada olumlu, kültür ise 22 (% 14.6) hastada olumlu saptanmıştır.

Mikotik kültürde, sıklık sırasına göre en sık eşlik edenler, 17 (% 11.3) olguda *Trichopyhton rubrum*, üç (% 2) olguda *Trichopyhton mentagraphytes* ve iki (% 1.3) olguda *Candida albicans* şeklindedir.

Yan etkiler incelendiğinde karın ağrısı başta olmak üzere gastrointestinal yakınmaların özellikle erythromycin grubunda daha sık görüldüğü ve clarithromycin grubunda ise en sık görülen yan etkinin ağızda metalik tad olduğu belirlenmiştir.

Mikotik direkt bakıda mantar elemanı pozitif belirlenen olgularda mantar elemanı negatif olanlara göre pruritus ve eritem varlığı anlamlı olarak yüksek saptanmış, ancak deskuamasyon ve hiperhidroz varlığı ile anlamlı fark saptanmamıştır.

Bu çalışmanın sonuçları, erythrasma'da clarithromycin tek doz 1gr/gün tedavisinin etkili, güvenli ve hasta uyumunun mükemmel olduğunu göstermiştir.

Gerek fusidik asit kremi, gerekse plasebo krem grubunun sistemik tedavi gruplarına göre göreceli ve fusidik asit grubunda anlamlı etkinlik farkı, topikal tedavilerin Wood skorlarını etkileyebileceği kanısını doğurmaktadır. Bu nedenle, ileride yapılacak randomize plasebo kontrollü çalışmalarda aktif madde içeren sistemik ajan + plasebo krem veya aktif madde içeren topikal + plasebo tablet şeklinde bir düzenlemenin daha doğru sonuçlar vereceği ve tek başına topikal tedavinin olası etkinliğinin her grup için eşit olmasını sağlayacağı aşikardır.

Ayrıca *C minutissimum* kültürü erythrasma tanısında gerekli ve pratik bir yöntem olmamakla beraber kullanılabilir. Laboratuvarımızda *C minutissimum* kültürü yapılamadığından tedavi öncesi ve takiplerde kültür ile doğrulama yapılamamıştır.

Clarithromycin 1gr/tek dozluk tabletler piyasaya sunulursa, diğer tedavilerden daha maliyet etkin olabileceği görülmekle beraber maliyet analiz çalışmalarına da ihtiyaç vardır.

Sık görülen yüzeyel bir deri infeksiyonu olmasına rağmen, erythrasma tedavisi konusunda yeterli çalışma yoktur. Mevcut tedavi şekilleri ile etkinlik için gereken uygulama sürelerinin göreceli olarak daha uzun olması ve hasta uyumunu güçleştirmesi nedeniyle bu konuda gcl bir alternatif olma olasılığı bulunan clarithromycin'in erythrasma tedavisindeki yeri konusunda daha fazla olguyu içeren randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Bacterial diseases. In: Dermatology. 2nd Ed. Springer-Verlag, Berlin, 2000; 166-167.
2. Asawanonda P, Taylor CR. Wood's light in dermatology. Int J Dermatol 1999;38:801-807.
3. Dellion S, Morel P, Vignon-Pennamen D, Felten A. Erythrasma owing to an unusual pathogen. Arch Dermatol. 1996;132:716-717.
4. Holdiness MR. Management of cutaneous erythrasma. Drugs 2002;62:1131-1141.
5. Lee PK, Weinberg AN, Swartz MN, Johnson RA. Bacterial diseases with cutaneous involvement. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (Eds). 6th Ed. New York: McGraw-Hill, 2003; 977-979.
6. Somerville DA. A quantitative study of erythrasma lesions. Br J Dermatol 1972; 87:130-137.
7. Wharton JR, Wilson PL, Kincannon JM. Erythrasma treated with single-dose clarithromycin. Arch Dermatol 1998;134: 671-672.
8. Caplan RM. Medical uses of the Wood's lamp. JAMA 1967; 202: 1035-1038.
9. MacMillan AL, Sarkany I. Specific topical therapy for erythrasma. Br J Dermatol 1970; 82: 507-509.
10. Wilkinson JD. Fusidic acid in dermatology. Br J Dermatol 1998;139:37-40.
11. Aydemir EH. Bakteriyel deri hastalıkları. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji, 2. baskı. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 1994; 113.
12. Karaman A, Gezen C. Bir jeneralize erythrasma olgusu. Gezen C, Kapdağlı H, Güneş AT. IX. Ulusal Dermatoloji kongresi kitapçığı, Marmaris. E.Ü Mühendislik Fakültesi Basımevi, İzmir 1984;789-792.
13. Hay RJ, Adriaans BM. Chapter 27: Bacterial infections. In: Rook's textbook of Dermatology. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Volume 2. 7th Ed. Blackwell Science, 2004; 37-40.
14. Martinez JAP, Navarro AL. Corinebacteriosis Cutanea. Rev Cent Dermatol Pascua 2001;3:141-147.

15. Somerville DA, Lancaster-Smith M. The aerobic cutaneous microflora of diabetic subjects. *Br J Dermatol* 1973;89: 395-400.
16. Savin JA. Bacterial infections in diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1974;91:481-484.
17. Henslee TM, Tanaka TJ, Hodson SB, Cann JE ve ark. Interdigital erythrasma. Part II: An incidence study. *J Am Podiatr Med Assoc* 1988;78:559-562.
18. Scheinfeld NS. Obesity and dermatology. *Clin Dermatol* 2004; 22:303-309.
19. Schlappner OL, Rosenblum GA, Rowden G, Phillips TM. Concomitant erythrasma and dermatophytosis of the groin. *Br J Dermatol* 1979;100:147-151.
20. Ertam İ, Aytimur D, Yüksel SE. Bir pitted keratolizis olgusundan *kytrococcus sedentarius* izolasyonu. *Ege Tıp Dergisi*, 2005;44:117-118.
21. Wigger-Alberti W, Elsner P. Fluorescence with Wood's light. Current applications in dermatologic diagnosis, therapy follow-up and prevention. *Hautarzt* 1997;48:523-527.
22. Stewart MI, Bernhard JD, Cropley TG, Fitzpatrick TB. The structures of skin lesions and fundamentals of diagnosis. In: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (Eds). 6th Ed. New York: McGraw-Hill, 2003; 27.
23. Cox NH, Coulson IH. Chapter 5: Diagnosis of skin diseases. In: Rook's *textbook of Dermatology*. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Volume 1. 7th Ed. Blackwell Science, 2004;11-14.
24. Sindhuphak W, MacDonald E, Smith EB. Erythrasma. Overlooked or misdiagnosed? *Int J Dermatol* 1985; 24: 95-96.
25. Temple DE, Boardman CR. The incidence of erythrasma of the toe webs. *Arch Dermatol* 1962;86: 518-519.
26. Scheinfeld NS, Tutrone WD, Torres O, Weinberg JM. Macrolides in dermatology. *Clin Dermatol* 2003;21: 40-49.
27. Aydın K. Makrolidler ve Linkozamidler. *ANKEM Derg* 2007;21: 57-61.
28. Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1992; 44:117-164.
29. Goldstein EJ, Citron DM, Hunt Gerardo S, Hudspeth M ve ark. Activities of HMR 3004 (RU 64004) and HMR 3647 (RU 66647) compared to those of

- erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and eight other antimicrobial agents against unusual aerobic and anaerobic human and animal bite pathogens isolated from skin and soft tissue infections in humans. *Antimicrobial Agents Chemother* 1998; 42:1127-1132.
30. Cochran RJ, Rosen T, Landers T. Topical treatment for erythrasma. *Int J Dermatol* 1981;20: 562-564.
 31. Hamann K, Thorn P. Systemic or local treatment of erythrasma? A comparison between erythromycin tablets and fucidin cream in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1991; 9: 35-39.
 32. Somerville DA, Noble WC, White PM, Seville RH. Sodium fusidate in the treatment of erythrasma. *Br J Dermatol* 1971; 85:450-453.
 33. Dodge BG, Knowles WR, McBride ME, Duncan WC ve ark. Treatment of erythrasma with an antibacterial soap. *Arch Dermatol* 1968;97:548-552.
 34. Sarkany I, Taplin D, Blank H. Incidence and bacteriology of erythrasma. *Arch Dermatol* 1962; 85:578-582.
 35. Svejgaard E, Christophersen J, Jelsdorf HM. Tinea pedis and erythrasma in Danish recruits. Clinical signs, prevalence, incidence, and correlation to atopy. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:993-999.
 36. Somerville DA, Seville RH, Cunningham RC, Noble WC ve ark. Erythrasma in a hospital for the mentally subnormal. *Br J Dermatol* 1970; 82(4):355-360.
 37. Güneş AT, Avcı O, Küpeliöğlü A, Çağlar A ve ark. Keratolysis sulcatum. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Serbest Bildiriler. İstanbul, Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği Yayınları, 1988;523-530.
 38. Shelley WB, Shelley ED. Coexistent erythrasma, trichomycosis axillaris and pitted keratolysis: an overlooked corynebacterial triad? *J Am Acad Dermatol* 1982; 7:752-757.
 39. Allen S, Christmas TI, McKinney W, Parr D ve ark. The Auckland skin clinic tinea pedis and erythrasma study. *N Z Med J* 1990; 103:391-393.
 40. Öztürkcan S, Yalçın AN, Akıncı S, Bakıcı MZ. The incidence of erythrasma of the toe webs. *J Eur Acad Dermatol* 1995; 4:197-198.

EKLER

Ek-1:

AYDINLATILMIŞ HASTA ONAM FORMU

Erythrasma sıklıkla ayak parmak araları, kasıklar ve koltuk altları gibi derinin kıvrım bölgelerinde yerleşen kırmızı-kahverengi renkli, hafif kepekli bir görünüme sahip bakteri kökenli bir deri enfeksiyonudur. Bazen kaşıntılı olabilen ve göze hoş görünmeyen lezyonlardır. Tedavide çok çeşitli haplar ve kremler kullanılmaktadır. Bu çalışmada, uygulanan tedavi yöntemlerinden erythromycin tablet, clarithromycin tablet ve topikal fusidik asit tedavilerinin etkinlikleri araştırılmaktadır. Çalışmaya 150 gönüllü alınacaktır. Size verilecek olan tedavi rastgele belirlenecek ve 5 farklı tedaviden biri seçilecektir. Bu tedavi yöntemleri erythromycin tablet, clarithromycin tablet, topikal fusidik asit ve etken madde içermeyen krem ve tablet'ten oluşmaktadır. Tedavi sonrasında 2. gün, 7. gün ve 14. günlerde gönüllüler Wood ışığı adı verilen mor renkli bir ışık ile değerlendirilecektir.

Tedavi sırasında oluşabilecek herhangi bir sorunda hasta doktoruna aşağıda belirtilen telefonlar yardımıyla ulaşabilecek ve gerekli tıbbi yardımı alabilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddetme yada araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında bırakmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da istediği takdirde gönüllüyü araştırma dışında bırakabilir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın:

Adı ve Soyadı:

Tarih:

İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı ve Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma yapan araştırmacının:

Adı ve Soyadı:

Tarih:

İmza:

Tel: 412-3880

05326834924

02322388683

Ek-2:

**ERYTHRASMA'DA ERYTHROMYCİN, TEK DOZ CLARİTHROMYCİN VE TOPİKAL FUSİDİK ASİT
TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
HASTA TAKİP FORMU**

Adı ve Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Protokol No:

Kod No:

Adresi:

Tel:

Yerleşim yeri:

Pruritus:

Eritem:

Deskuamasyon:

Keratolysis sulcatum:

Trichomycosis palmellina:

Mikotik direk bakı ve kültür sonucu:

Hiperhidrosis:

	0. saat	48. saat	7. gün	14. gün
Wood refleksiyon skoru ortalaması				
Yan etki				

Ek not: