



T.C.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**PİTİRİAZİS VERSİKOLOR HASTALARININ
KLİNİK, MİKOLojİK VE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Kadir KAYA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Derya UÇMAK

DİYARBAKIR-2022



T.C.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**PİTİRİAZİS VERSİKOLOR HASTALARININ
KLİNİK, MİKOLOJİK VE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Kadir KAYA

DİYARBAKIR-2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Derya Uçmak olmak üzere, Prof. Dr. Mustafa Arıca, Prof. Dr. Mehmet Harman ve Prof. Dr. Bilal Sula'ya şükranlarımı sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca beraber çalışmaktan kıvanç duyduğum asistan arkadaşlarıma, bana her zaman destek olan klinik sekreterimiz Songül Güler ve hemşiremiz Sevgi Uysal'a teşekkür ederim.

Varlıklarıyla daima güç veren değerli aileme sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Kadir KAYA

ÖZET

Giriş ve Amaç: Pitiriazis versikolor (PV), *Malassezia* türlerinin neden olduğu derinin yaygın görülen bir enfeksiyonudur. Pitiriazis versikolor tüm dünyada izlenmesine rağmen tropikal ülkelerde daha yaygındır. Pitiriazis versikolor'un başlıca klinik bulguları hiperpigmente ve hipopigmente olabilen ince skuamlı maküler lezyonlardır. En sık etkilenen bölge gövdenin üst kısmı olmasına rağmen sıklıkla kolların üst kısmına, boyun ve abdomen bölgelerine yayılır. Benign tabiatına rağmen PV emosyonel strese, lezyonlara karşı öz farkındalığa ve sosyal damgalanmaya yol açabilir. Pitiriazis versikolor için farklı epidemiyolojik özellikler bildirilmesinin yanı sıra ülkemizdeki epidemiyolojik bilgiler sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı PV hastalarının klinik, demografik ve mikrobiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 1 Mayıs 2021 ile 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 0-80 yaş arasındaki 97 hasta prospektif olarak dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, lezyon özellikleri, lezyon lokalizasyonları, PV için risk faktörleri ve mikolojik inceleme sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $27,2 \pm 10,6$ yıl (11-64 yaş) idi. Hastaların %22,7'si (n=22) 11-20 yaş arasında, %47,4'ü (n=46) 21-30 yaş arasında idi. Erkek/kadın oranı 1,2/1 idi. En sık predispozan faktörler sırasıyla sıcak ve nemli iklimde yaşama (%100), yağlı cilt (%46,4), sıkı giysiler (%33) ve hiperhidrozis (%30,9) idi. Hastaların %77,4'ünde pigmente (hiperpigmente) form izlenirken, %19,6'sında akromik (hipopigmente) form izlendi. En sık lezyon bölgeleri sırasıyla gövde ön yüzü (%77,3), sırt (%53,6), boyun (%53,6) ve üst ekstremité (%42,3) idi. Pitiriazis versikolor'a en sık eşlik eden sistemik komorbiditeler psikiyatrik hastalıklar (%5,2) ve astım (%4,1) idi. PV hastalarına en sık eşlik eden dermatolojik hastalıklar ise akne vulgaris (%33) ve seboroik dermatit (%16,5) idi. Tedavi seçenekleri arasında en sık tercih edilen topikal antifungal tedavilerdi (%35,1). Hastaların %87,6'sında (n=85) mikolojik değerlendirme sonucu pozitif idi.

Sonuç: Ülkemizdeki PV epidemiyolojisinin bilinmesi PV hakkındaki farkındalığı artıracak ve PV'nin daha kolay tanınmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Pitiriazis versikolor, Epidemiyoloji, Klinikomikoloji



ABSTRACT

Evaluation of the clinical, mycological and demographic features of pityriasis versicolor patients

Introduction and Aim: Pityriasis versicolor (PV) is a common fungal skin infection caused by *Malassezia* species. PV has a worldwide distribution, but it is more common in tropical countries. Clinical features of PV include either hyperpigmented or hypopigmented finely scaly macular lesions. The sites most commonly affected are the upper trunk, but there is often spread to the upper arms, the neck and the abdomen. Despite its benign nature, PV can lead to emotional distress, self-consciousness, and social stigmatization. Although different epidemiological features have been reported for PV, epidemiological information of PV in our country is limited. The aim of this study is to evaluate the clinical, demographic and microbiological findings of patients with PV.

Material and methods: In this study, 97 patients with a diagnosis of PV between the ages of 0-80 who applied to the Dicle University Faculty of Medicine Dermatology Outpatient Clinic between 01 May 2021 and 31 December 2021 were evaluated prospectively. Demographic information, lesion characteristics, lesion sites, PV risk factors and mycological evaluation results of the patients were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 27.2 ± 10.6 years (11-64 years). 22.7% (n=22) of the patients were between the ages of 11-20, 47.4% (n=46) were between the ages of 21-30. The male/female sex ratio of the patients was 1.2/1. Living in area with hot and humid climate (100%), oily skin (46.4%), tight clothes (33%) and hyperhidrosis (30.9%) were the most commonly associated predisposing factors. Pigmented form (hyperpigmented) was observed in 77.4% of the patients, while the acromic form (hypopigmented) was observed in 19.6%. The most common lesion sites were anterior trunk (77.3%), back (53.6%), neck (53.6%) and upper extremity (42.3%), respectively. The most common systemic comorbidities accompanying PV patients were psychiatric diseases (5.2%) and asthma (4.1%). The most common dermatological diseases accompanying PV patients were acne vulgaris (33%) and seborrheic dermatitis (16.5%). Among the treatments, topical antifungals were the

most preferred treatments (35.1%). Mycological evaluation results were positive in 87.6% (n=85) of the patients.

Conclusion: Knowing the epidemiology of PV in our country will raise awareness about PV and enable easier diagnose of PV.

Key words: Pityriasis versicolor, Epidemiology, Clinicomycology



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
KISALTMALAR.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etiyoloji	4
2.3. Predispozan faktörler.....	7
2.4. Patogenez.....	8
2.5. Klinik Özellikler	10
2.6. Tanı.....	13
2.7. Ayırıcı tanı	14
2.8. Tedavi.....	15
2.8.1. Topikal tedaviler.....	18
2.8.1.1. Topikal tedavilerin dezavantajları	21
2.8.2. Sistemik tedaviler	21
2.8.2.1. Oral tedavilerin dezavantajları	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25

3.1. Etik kurul izni	26
3.2. Hastaların toplanması	26
3.3. Dahil edilme kriterleri	26
3.4. Çalışmanın dışlama kriterleri.....	26
3.5. Çalışma protokolü	26
3.5.1. Direkt mikroskopik değerlendirme.....	27
3.6. İstatistiksel analiz	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR.....	46

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. İnsanlardan izole edilen Malassezia türleri ve ilişkili dermatolojik hastalıklar	5
Tablo 2. Farklı çalışmalarda pitiriazis versikolor hastalarında izlenen Malassezia türleri, sıklıkları ve izolasyon yöntemleri	6
Tablo 3. Pitiriazis versikolor için kullanılan topikal tedaviler	15
Tablo 4. Pitiriazis versikolor için kullanılan oral tedaviler	16
Tablo 5. Pitiriazis versikolor için profilaksi seçenekleri.....	17
Tablo 6. Pitiriazis versikolor için kullanılan spesifik ve spesifik olmayan topikal ajanlar	19
Tablo 7. Pitiriazis versikolorda oral tedavilerin etkinliği	22
Tablo 8. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve dağılımı	29
Tablo 9. Hastaların PV ile ilişkili özellikleri.....	31
Tablo 10. Hastaların sistemik ve dermatolojik komorbid hastalıkları.....	33
Tablo 11. Hastaların PV tedavileri ve dağılımı	34
Tablo 12. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre mikoloji sonuçlarının dağılımı ve analizi.....	34
Tablo 13. Hastaların PV ile ilişkili özelliklerine göre mikoloji sonuçlarının dağılımı ve analizi	35
Tablo 14. Hastaların komorbid hastalıklarına göre mikoloji sonuçlarının dağılımı ve analizi	36
Tablo 15. Hastaların tedavilerine göre mikoloji sonuçlarının dağılımı ve analizi	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Koyu tenli bir hastada pitiriazis versikolor görüntüsü	10
Şekil 2. Hastaların yaş dağılımları.....	29
Şekil 3. Hastaların mikoloji sonuçları ve dağılımı	32



KISALTMALAR

AD	:	Atopik dermatit
DB	:	Çift kör çalışma
DM	:	Diyabetes mellitus
F	:	Folikülit
FDA	:	Gıda ve İlaç İdaresi
HT	:	Hipertansiyon
IFN	:	İnterferon
KOH	:	Potasyum hidroksit
KVH	:	Kardiyovasküler hastalık
MAPK	:	Mitojenle aktive olan protein kinaz
NFAT	:	Aktive T hücrelerinin nükleer faktörü
NF-kB	:	Nükleer faktör kappa beta
O	:	Açık etiketli çalışma
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PIH	:	Post inflamatuvar hiperpigmentasyon
PV	:	Pitiriazis versikolor
R	:	Randomize çalışma
RNA	:	Reoksiribonükleik asid
SD	:	Seboreik dermatit
SI	:	Sistemik enfeksiyon

TNF : Tümör nekrozis faktör

UV : Ultraviyole



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kütanöz pigmentasyon bozukluğu olan pitiriazis versikolor (PV) lipofilik bir maya mantarı olan *Malassezia* türleri sebebiyle oluşmaktadır. Dünya genelinde izlenen süperfisial bir mikoz olmasına rağmen, özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde yaşayan bireyleri daha çok etkilemektedir (1). Tropikal bölgelerde sık izlenmekle birlikte İsveç gibi İskandinav ülkelerinde çok daha nadir izlenmektedir (2).

Tinea versikolor şeklinde de isimlendirilen PV; *Malassezia* türleri içerisinde özellikle *M. globosa*, *M. sympodialis* ve *M. furfur* ile ilişkilidir. Bununla birlikte çalışmalar arasında PV hastalarından izole edilen *Malassezia* türleri bakımından belirgin farklılıklar olduğu ifade edilmiştir. Bu farklılıkta hastaların yaşadığı coğrafya özellikleri ve *Malassezia* türlerinin izolasyon yöntemlerinin değişkenlik göstermesi önemli nedenler olarak bildirilmiştir (3).

Malassezia türleri derinin normal biyotasının bir parçasıdır. Yenidoğan döneminde, *Malassezia* türlerini taşıyan anne derisiyle temas sonucu *Malassezia* ilk temasını gerçekleştirmektedir ve yaşam boyu varlığını sürdürmektedir. *Malassezia* mayaları, lipofilik karakterde oldukları için derideki yağ asitlerini gelişim ve invazyon için kullanmaktadır. Bu nedenle özellikle sebasöz aktivitenin yüksek olduğu genç erişkin dönemde daha sık görülmektedir. Ayrıca yağlı cilt bakım ürünlerinin kullanılması, güneş ışığına aşırı maruziyet, kortikosteroid kullanımı, genetik yatkınlık, aşırı nem, malnutrisyon gibi predispozan faktörlerin varlığında PV süreci hızlanmaktadır. *Malassezia*, lipazlar aracılığıyla araşidonik asid ve vaksenik asid gibi çeşitli yağ asitlerini parçalayarak azeleik asid gibi metabolitler ortaya çıkarmaktadır. Bu asid ise dopa-tirozinaz enzimini inhibe ederek, tirozinin melanine dönüşümünü bloke eder. Bu sürecin sonunda deride hipopigmente lezyonlar oluşmaktadır (2).

Hastalar yağ bezi yoğunluğunun yüksek olduğu gövde, boyun ve üst kollarda iyi sınırlı, yuvarlak veya oval maküller ile başvururlar. Bu lezyonlar genellikle daha açık renkli cilt tiplerinde hiperpigmente, daha koyu veya bronzlaşmış ciltlerde ise hipopigmente görünür. Bazı hastalarda hafif kaşıntı izlenebilmesine rağmen PV genellikle asemptomatiktir. Tedavi arayışındaki hastaların asıl endişesi kozmetik sorunlardır. Ancak kapsamlı bir tedavi sonrasında dahi pigmentasyon bozuklukları devam edebilir (4).

Pitiriazis versikolor tanısı, lezyon kenarlarından alınan deri kazıntılarının mikroskopik incelemesi ile doğrulanmaktadır. Wood ışığı tanıya yardımcıdır, Malassezia genellikle sarı renkte floresan vermektedir. Tedavide ilk basamakta topikal antifungaller tercih edilmektedir. Dirençli veya şiddetli vakalarda sistemik antifungal tedaviler tercih edilmektedir. Bununla birlikte, PV tedavisinde etkin olduğu gösterilen çok sayıda topikal tedavi ajanı bulunmaktadır. Sistemik antifungal tedaviyi flukanazol ve itrakonazol oluşturmaktadır. Ancak her iki antifungal için de etkin olduğu gösterilen farklı doz rejimleri tanımlanmıştır (5).

Malassezia türlerinin neden olduğu PV hakkında çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, PV epidemiyolojisi hakkında çalışmalar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Pitiriazis versikolor'un en sık etkeni bazı çalışmalarda *M. furfur*, bazı çalışmalarda *M. globosa*, bazı çalışmalarda ise *M. sympodialis* olarak belirtilmiştir. Ek olarak coğrafi açıdan prevalansının farklılık gösterdiği, özellikle tropikal bölgelerde daha sık izlendiği ifade edilmiştir. Aynı zamanda demografik özellikler bakımından cinsiyetler arası farklılık gösterebilme, çocuklarda ve yaşlılarda nadir görülme gibi farklı epidemiyolojik özellikler bildirilmiştir (6-9).

Pitiriazis versikolor için farklı epidemiyolojik ve mikolojik özelliklerin tanımlanması nedeniyle, çalışmamızda PV hastalarının demografik özelliklerinin tanımlanması, lezyon özellikleri, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, eşlik eden diğer dermatolojik hastalıklar, kullanılan tedavi seçenekleri, hastalığın nüks durumu ve mevsimsel ilişkilerinin değerlendirilmesi, mikolojik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Tinea versikolor diye de bilinen Pitiriazis versikolor (PV) derinin süperfisyal fungal bir enfeksiyonudur. Malassezia cinsi fungusların aşırı çoğalmasıyla ortaya çıkmaktadır (10). Dünya genelinde en sık izlenen pigmentasyon bozukluğu nedenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır (11). Kolların ve gövdenin üst tarafında seboreik bölgelerde hipopigmente, hiperpigmente ve/veya eritematöz deri değişiklikleri ile karakterizedir. Tinea terimini kullanan diğer süperfisial fungal enfeksiyonların aksine (tinea pedis, tinea cruris, tinea capitis vb.) PV bir dermatofit enfeksiyonu değildir. Tropikal iklimlerde sık izlenen PV'nin prevelansı %50'lere kadar çıkmaktadır, ancak İskandinav ülkelerinde bu oran %1'e kadar düşmektedir (4). Yaz aylarında, kış aylarına kıyasla daha fazla izlenmektedir. Genç yetişkinlerde prevelansı yüksek olmasına rağmen, tüm yaş gruplarını etkileyebilmektedir. Topikal ve oral anti-fungaller ile tedavi oldukça etkilidir. Ancak hastalığın rekürrens oranı yüksektir, ilk tanı sonrasında hastaların %60'ında bir yıl içerisinde rekürrens izlenmektedir, bu oran iki yıl içerisinde %80'e çıkmaktadır (12,13).

2.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde PV sık izlenmektedir, ancak en yüksek insidans tropikal iklimlerde görülmektedir. Bazı tropikal ülkelerde (sıcak ve nemli ülkeler) prevelansı %50'ye kadar çıkmaktadır. İskandinavya'da ise prevelans yaklaşık %1 olarak bildirilmiştir (4). Sıklıkla adölesanları ve genç yetişkinleri etkilemektedir, ancak çocuklarda ve infantlarda da bildirilmiştir (8,14). Bulaşıcı olmayan PV, deneysel koşullarda insanlarda oluşturulabilmektedir (15).

Bazı araştırmacılar, erkeklerde sebasöz aktivitenin kadınlardan daha yüksek olması nedeniyle PV'nin erkek cinsiyeti daha fazla etkilediğini ifade etmiştir (16). Malassezia türleri büyümek için lipitlere ihtiyaç duymaktadır ve gençlerde sebasöz aktivite daha yüksektir (17). Bu nedenle prepubertal çocuklarda PV izlenmesi durumunda hastanın puberte prekoks açısından taranması gerekebilmektedir. Sebum üretimi yaşla birlikte azalmaktadır, bu nedenle yaşlı bireylerde PV daha az oranda izlenmektedir (18).

Nadiren anneden kolonizasyon veya sağlık çalışanlarının ellerinden bulaş yoluyla *Malassezia*'nın neonatal kolonizasyonu izlenmektedir. Koyu tenli bir yenidoğanda PV benzeri lezyonların izlendiği ve mikroskopik açıdan PV ile uyumlu olduğu hakkında vaka raporları bulunmaktadır. Yatkın yenidoğanlarda kolonizasyon ciddi fungemi riski taşımaktadır (19).

Pitiriazis versikolorun neden olduğu morbidite, pigmentasyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Lezyonların kozmetik etkileri özellikle adölesanlarda emosyonel strese neden olabilir. Yeterli tedaviye rağmen PV rekürrensleri yaygın görülmektedir. Tedavi sonrası rezidüel pigmentasyon değişimlerinin normale dönmesi haftalar sürebilmektedir. Koyu tenli bireylerde daha sık izlenmesine rağmen PV insidansı çoğu toplumda benzer düzeydedir (20).

Genç yetişkinlerde, yaşlılardan daha sık izlenmektedir. Ancak ocuklarda da izlenebilir. En yüksek prevelans 20-30 yaşlarında görülmektedir, bu yaşlar aynı zamanda sebum üretiminin en fazla olduğu dönemlerdir. Tüm yaşları etkileyebilmesine rağmen çocuklarda ve yaşlılarda nadirdir (20).

2.2. Etiyoloji

Malassezia türleri, insanların ve hayvanların tüm deri yüzeylerinde bulunan hem kommensal hem de patojenik olabilen, basidimietes fungusları içerisinde değerlendirilen dimorfik funguslardır. İlk defa 19.yüzyılda bir PV hastasında *Malassezia*'nın hem maya hem de miçel formları görülmüştür. Bu organizma *Malassezia furfur* şeklinde isimlendirilmiştir, ancak sonrasında yapılan çalışmalarda en sık nedeninin *M. globosa* olduğu görülmüştür. *Malassezia*'nın şimdiye kadar 14 türü tanımlanmıştır. Ancak bunlar arasında insanlarda kolonize olabilenler arasında *M. globosa*, *M. furfur*, *M. japonica*, *M. yamatoensis*, *M. retriecta*, *M. sympodialis*, *M. dermatis*, *M. slooffiae* ve *M. obtusa* yer almaktadır (21).

Malassezia türleri sadece PV ile değil, çok sayıda diğer dermatolojik hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. Tablo 1'de *Malassezia* türleri ve ilişkili oldukları dermatolojik hastalıklar özetlenmiştir (2)

Malassezia mayaları, derinin normal florasının bir parçasıdır. Bu nedenle eksojen enfeksiyonlar söz konusu değildir. *Malassezia* ile ilk temas doğumdan sonra

yenidoğan döneminde derinin *Malassezia* taşıyan bir deriye teması ile olmaktadır, sonrasında *Malassezia* yaşam boyu varlığını sürdürmektedir (22).

Tablo 1. İnsanlardan izole edilen *Malassezia* türleri ve ilişkili dermatolojik hastalıklar

Malassezia türü	Hastalık
<i>M. sympodialis</i>	PV, SD, SI, AD, F
<i>M. furfur</i>	PV, SD, SI, F
<i>M. globosa</i>	PV, SD, AD, F
<i>M. slooffiae</i>	SD
<i>M. restricta</i> ,	SD, AD, F
<i>M. obtusa</i>	SD, AD
<i>M. dermatis</i>	AD
<i>M. japonica</i>	AD
<i>M. yamatoensis</i>	SD, AD

*SD; seboreik dermatit, AD; atopik dermatit, SI; sistemik enfeksiyon, F; follikülit

Pitiriazis versikolorun en sık izlenen etkeni *Malassezia globosa*'dır. Ancak *M. furfur*, *M. restricta*, *M. sloffiae* ve *M. sympodialis* izlenen diğer sık etkenler arasındadır (23). Çeşitli çalışmalarda PV hastalarında mikolojik sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların derlemesinde en sık etkenin %49-97 oranında *M. globosa* olduğu ifade edilmiştir. Bunu %4-13 ile *M. sympodialis* izlemektedir. Kuzey ve Güney Amerika'dan yapılan çalışmalarda en sık etkenin *M. sympodialis* olduğu bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda PV hastalarında izlenen *Malassezia* türleri, sıklıkları ve izolasyon yöntemleri Tablo 2'de gösterilmiştir (3).

Çalışmaların çoğunda, geleneksel kültür tabanlı yöntemler ile moleküler tabanlı yöntemler arasında tanımlanan malassezia türlerinin farklı olduğu izlenmektedir. Moleküler teknikler *Malassezia* türlerini hızlı, güvenilir ve daha doğru tanımlayan yöntemlerdir. Kültüre ihtiyaç duymadan direkt olarak deri örneklerinden mayaların tanımlanmasını sağlamaktadır. Ancak moleküler yöntemlerle elde edilen sonuçların, kültür sonuçlarından bazı farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Kültür tabanlı yöntemler kullanıldığında en sık tanımlanan türün hem PV hastalarında hem de sağlıklı deride *M. globosa* olduğu izlenirken, *M. restricta* sadece sporadik olarak izlenmektedir. Ancak moleküler yöntemler kullanıldığında *M. restricta* daha yüksek oranda saptanmaktadır. Kültür tabanlı yöntemler, moleküler tabanlı yöntemlerle

yaklaşık %60 oranında örtüşmektedir. Ancak uyumsuzluk, yanlış tanıdan ziyade; tek bir kültürdeki çok sayıda türden kaynaklanmaktadır (ko-izolasyon). Ko-izolasyon sıklığı, çalışmalar arasında %11-40 arasında değişmektedir (3).

Kültür tabanlı ve moleküler tabanlı yöntemler arasındaki farklılığın bir nedeni de türlerin çoğalma hızı olabilir. Bir kültür ortamında *M. sympodialis* hızlı çoğalmakta iken, *M. restricta* ve *M. globosa* yavaş çoğalmaktadır. Özellikle *M. Restricta*'nın kültürdeki sağ kalımı düşüktür ve fenotipik tanımlama yöntemleri kullanılarak yüksek güvenilirlikle tespit edilemez. *M. globosa* ise primer kültürde bulunmaktadır, ancak sonraki pasajlarda kaybolabilir, *M. sympodialis*'in ise sonraki pasajlarda sağ kalma oranı daha yüksektir (3).

Tablo 2. Farklı çalışmalarda pitiriazis versikolor hastalarında izlenen Malassezia türleri, sıklıkları ve izolasyon yöntemleri

Ülke	Hasta sayısı	Kültür ortamı/yöntem	Baskın tür (%)
İspanya	75	mDixons/kültür tabanlı	<i>M. globosa</i> (%84)
Kanada	23	L-N/kültür tabanlı	<i>M. sympodialis</i> (%62,7)
Japonya	22	mDixons/kültür tabanlı	<i>M. globosa</i> (%55)
İran	94	mDixons/kültür tabanlı	<i>M. globosa</i> (%53)
Tunus	100	mDixons/kültür tabanlı	<i>M. globosa</i> (%47)
Hindistan	65	mDixons/kültür tabanlı	<i>M. globosa</i> (%51,8)
İspanya	96	mDixons/kültür tabanlı	<i>M. globosa</i> (%97)
İspanya	79	L-N/kültür tabanlı	<i>M. globosa</i> (%90)
Hindistan	427	L-N/kültür tabanlı	<i>M. globosa</i> (%64)
Yunanistan	71	PCR	<i>M. globosa</i> (%77)
Bosna Hersek	90	mDixons/kültür tabanlı	<i>M. globosa</i> (%63)
Tunus	58	mDixons/kültür tabanlı	<i>M. globosa</i> (%76,2)
Hindistan	139	mDixons/kültür tabanlı	<i>M. globosa</i> (%50,3)
İtalya	74	PCR	<i>M. globosa</i> (%60,3)
Çin	24	PCR	<i>M. globosa</i> (%95,8)
Türkiye	146	mDixons/kültür tabanlı	<i>M. globosa</i> (%65,1)
Kanada	129	L-N/kültür tabanlı	<i>M. sympodialis</i> (%59,5)
Arjantin	218	Moleküler-DNA çıkarımı	<i>M. sympodialis</i> (%37,7)
Brezilya	87	mDixons/kültür tabanlı	<i>M. sympodialis</i> (%30)
Endonezya	96	L-N/kültür tabanlı	<i>M. furfur</i> (%42,9)

2.3. Predispozan faktörler

Malassezia cinsi mayalar, derinin normal florasının bir parçasıdır. Bu nedenle eksojen enfeksiyonlar söz konusu değildir. Malassezia ile ilk temas doğumdan sonra yenidoğan döneminde cildin Malassezia taşıyan bir cilde teması ile olmaktadır. Sonrasında Malassezia yaşam boyu varlığını sürdürmektedir (22).

Malassezia türlerinin lipofilik olması dikkate alındığında, derideki yağ asitlerinin varlığı bu organizmanın çoğalmasını kolaylaştırmaktadır. Çocukluk döneminde, sebace glandların yağ üretim oranı düşüktür, bu nedenle çocukluk döneminde sık izlenmemektedir. Adölesan dönemde seks hormonlarının etkisiyle sebace glandlardan lipid salınımı belirgin şekilde artış göstermektedir ve Malassezia türlerinin maya formunda çoğalması hızlanmaktadır. Bu noktadan itibaren fungus dimorfik formuna geçtiği zaman PV gelişmektedir (22).

Pitiriazis versikolor lezyonlarının gelişmesinde çeşitli faktörlerin etkili olduğu ifade edilmiştir. Bu faktörler aşağıda özetlenmiştir (2,22):

- Yağ ve yağlı kremlerin deriye uygulanması mayaların gelişimi için substrat oluşturmaktadır.
- Güneş ışığına maruziyet, fungus metabolizmasını modifiye etmekte, azelaik asid üretimi artmaktadır.
- Kortikosteroid kullanımı, mayaların büyük miktarda artış göstermesine neden olmaktadır.
- Malnutrisyon
- Hiperhidroz (daha çok cilt katlantılarındaki hiperpigmente lezyonlarla ilişkilidir)
- Aşırı lipid üretimine neden olan hormonal bozukluklar
- Oral kontraseptif kullanımı
- Kötü hijyen
- Solid organ transplantasyonu
- Anti-TNF tedavileri
- Herediter yatkınlık/aile öyküsü
- Sıcak ve nemli ortamda yaşama

2.4. Patogenez

Kütanöz mikrobiyotanın bir parçası olan Malassezia'nın proliferasyonu için endojen, eksojen, çevresel, genetik ve immünolojik faktörler gerekmektedir. Malassezia hormonal değişimlerin yol açtığı aşırı lipid üretimi olan adölesan ve genç yetişkinlerde, oral kontraseptif kullanan kadınlarda, sıcak ve tropikal iklimlerde yaşayanlarda, deri bakımı için yağlı deri ürünleri kullananlarda, hijyeni kötü olanlarda ve immünsupresif durumu olanlarda daha yaygın izlenmektedir. Predispozan faktörlerin varlığı Malassezia'nın çok sayıda faktörden etkilendiğine işaret etmektedir (2).

Kütanöz hastalıklarla Malassezia'nın ilişkisinin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte bazı mekanizmalar tanımlanmıştır. Normal deri florasında bulunması nedeniyle Malassezia direkt olarak keratinositlerle ilişkilidir. Hidrofobiklik, Malassezia'nın dokulara yapışmasını sağlayan ve hatta biyofilm oluşturma yeteneği veren bir faktördür. Diğer önemli bir özellik ise duvarının şeklidir; bu özellik patern tanıma reseptörleri (başlıca miyeloid hücrelerde bulunan tip C lesitin reseptörleri şeklinde) ile bağlantılı olan bir eksternal laminar tabakayı içermektedir. Fungus duvarının tip C lesitin reseptörleri ile birleşmesi mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), nükleer faktör kappa beta (NF- κ B) ve aktive T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT) sinyal yollarının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Malassezia için dectin-2, Mincle ve Toll-2 tip reseptörler de bulunmaktadır. Fungusun lipid tabakası, stromal timik lenfoproteinlerin salınımını indüklemektedir. Malassezia'nın aynı zamanda oleik asid gibi doymamış yağ asidlerini lipaz ve fosfolipaz gibi enzimlerle metabolize ederek oluşturduğu ürünler, inflamatuvar kaskadı tetiklemektedir. İnflamasyon kaskadı ise keratinositler üzerinde deskuamasyona neden olmaktadır. Süreç içerisinde ortaya çıkan pro-inflamatuvar özellikteki eicosanoidler, stratum korneuma zarar vererek bariyer fonksiyonunu etkilemektedir. Malassezia aynı zamanda triptofanı malassezin, indirubin ve indol 3,2-b-karbazol gibi alkaloidlere çevirerek melanositlerin apoptozisini ve nötrofilleri uyarmaktadır (2).

Önceleri uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı olduğu düşünülen atrofik PV lezyonlarındaki atrofi ve telenjiyektazilerin, anjiyogenezis ve fungus antijenleriyle tetiklenen ve epidermal katlantıların düzleşmesine neden olan Th1 hipersensitivite

yanıtına sekonder geliştiği anlaşılmıştır. Bu süreç içerisinde salınan TNF- α ve IFN, keratinositlerin mitotik aktivitesini daha da azaltmaktadır. İnterferonların neden olduğu histiyositlerin aktivasyonu ve toplanması, elastaz üretimine neden olmaktadır. Elastaz üretimi ise dermal elastozisten sorumludur (2).

Pitiriazis versikolorda gözlenen renk değişikliklerinin nedeninin daha önce ışık filtrasyonunun etkisi ve fungal yapıların çokluğu sonucunda oluşan psödolökoderma olduğu düşünülmekteydi; ancak günümüzde bu değişimlerin gerçek renk değişiklikleri olduğu bilinmektedir; fakat altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Öne sürülen mekanizmalar içerisinde tirozinaz enziminin aktivitesini azaltan dikarboksilik asitler, lipoperoksidasyon ürünleri, azelaik asit ve triptofandan türetilen metabolitlerin (pityriasitirin ve pityrialakton) varlığı yer almaktadır. Ek olarak, PV lezyonlarının ultrastrüktürel değerlendirmesi sonucunda, mitokondriyal ve sitoplazmik vakuoller, görünür bir hücre iskeleti ve stratum spinosumda bulunan keratinositlerdeki melanozomların sayısında ve boyutlarında azalma ile melanositlerde dejeneratif hasar olduğu gösterilmiştir. Hiperpigmente lezyonların altında yatan mekanizmalar için daha az veri bulunmaktadır, ancak mevcut veriler lezyonların kalın stratum korneum tabakası, mikroorganizma sayısının fazla olması, inflamatuvar infiltratın yoğun olması ve melanositlerin inflamatuvar yanıt kaynaklı stimülasyonu sonucunda pigment üretiminin artış gösterdiğine işaret etmektedir (2).

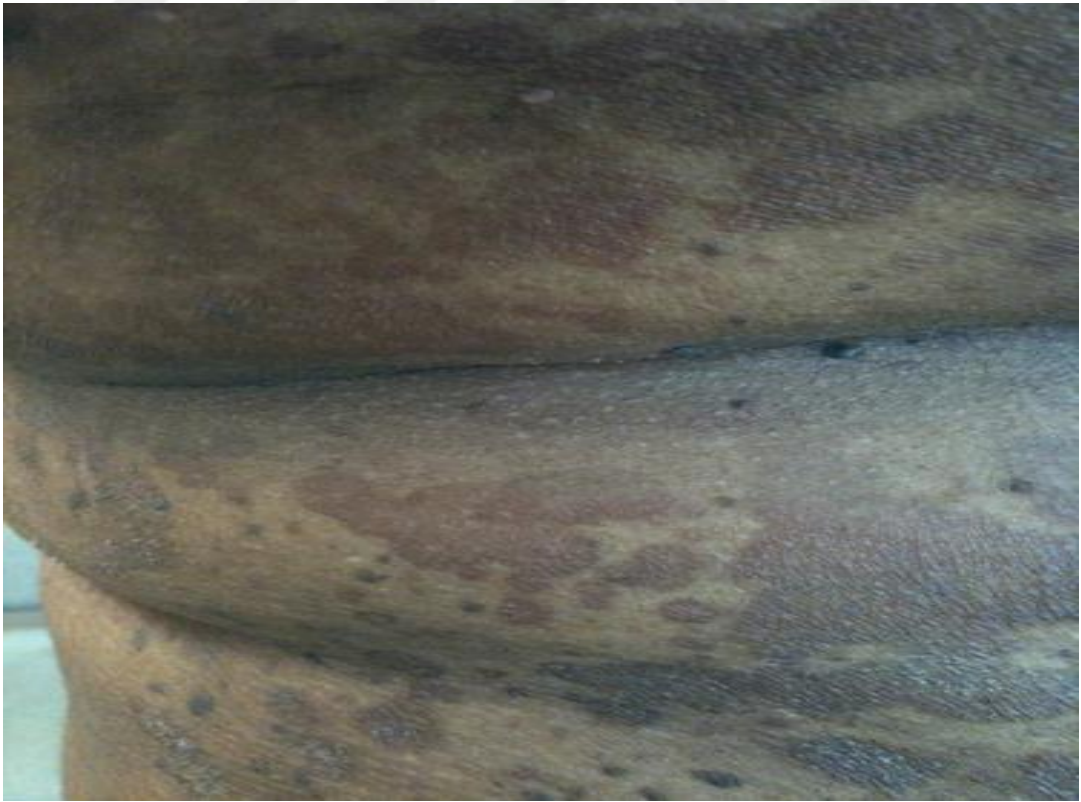
Yakın bir zamanda *M. globosa* için MGL_3741 gen ekspresyonunun artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu gen izolösin ve valin sentez yolağında anahtar bir enzim olan dihidroksiasid dehidrataz enzimini kodlamaktadır. Bu aminoasitler aynı zamanda mayanın karbon ve nitrojen kaynakları için gerekmektedir. Bu yolak yeni tedavilerin geliştirilmesi için potansiyel alanlardan birini oluşturmaktadır (2).

Malassezia, stratum korneumun tüm tabakalarında izlenmektedir. Bu lipofilik mayalar keratinositleri invaze etmekte ve lipooksijenaz üreterek yüzey lipidleri aracılığıyla oleik asidi okside edip azelaik asid oluşturmaktadır. Oleik asidin oksidasyonu, tirozinaz inhibisyonuna neden olarak melanositlere zarar vermekte ve hipopigmente maküller oluşmaktadır. Ek olarak, malassezianın stratum korneumda yaptığı lipid benzeri materyaller, UV ışığı bloke edebilir ve deri renginin açılmasına neden olabilir. Bu hipopigmentasyon koyu tenli insanlarda daha belirgindir. Hiperpigmente maküller, Malassezia'nın çoğalmasından kaynaklanan inflamasyon

sonucunda gelişmektedir (10). Malassezia aynı zamanda melanozom büyüklüğünü, melanosit ve keratinosit içerisindeki dağılımını modifiye edebilir. Melanozomlar anormal derecede küçük olduğunda bu durum hipopigmentasyona; anormal derecede büyük olduğunda ise hiperpigmentasyona neden olur (24).

2.5. Klinik Özellikler

Pitiriazis versikolor lezyonları iyi sınırlı, yuvarlak veya oval şekilli makül, papül, yama veya plak şeklindedir. Genellikle PV lezyonları hipopigmente, hiperpigmente veya eritematöz görünümündedir. Ancak lezyonların rengi değişkenlik gösterebilir (versikolor ismi bu özellikten kaynaklanmaktadır). Beyaz, pembe, gri, kahverengi veya deri rengi görünebilir. Bu diskromi, lezyonlar ve hastaların koyu teni arasındaki keskin kontrast nedeniyle siyahi kişilerde daha belirgindir. Koyu tenli hastaların çoğunda PV hipopigmente lezyonlar ile karakterizyken, hastaların üçte biri hiperpigmente lezyonlara sahiptir (25). Koyu tenli hastalarda hiperpigmente lezyonlar genellikle gri-kahverengi skaladadır (Şekil 1) (10).



Şekil 1. Koyu tenli bir hastada pitiriazis versikolor görüntüsü

Pigmentasyon bozukluğu nedeniyle lezyonlar genellikle kozmetik açıdan endişe oluşturmaktadır, hastaların küçük bir kısmında ise hafif pruritus izlenmektedir (4). Lezyonlar bistüri gibi bir cisim ile kazındığında lezyonlarda bulunan ince skuam daha belirgin hale gelmektedir; buna traşlama fenomeni denilmektedir. Lezyonlar gövdenin ve kolların üst kısmında daha sık izlenmektedir. Ayrıca koyu tenlilerde fasial tutulum açık tenlilere kıyasla daha sık görülmektedir (17). Fasial tutulum aynı zamanda kolların veya gövdenin enfeksiyonuna sekonder gelişebilir. PV makülleri alt ekstremitelerin proksimal kısımlarında, kasık, penis veya popliteal fossada görülebilir. PV makülleri, düzensiz şekilli yamalar halinde birleşme eğilimi gösterebilir. Afro-Amerikan popülasyona ait bir fenomen olan asid cildi veya hipopigmente plakların birleşmesi, rekürren PV veya diğer papüloskamöz hastalıklar nedeniyle gelişmektedir. Asid cildi terimi, bu durumun karbonhidratlı içecekler veya yüksek protein içerikli gıdalar gibi asidik gıdaların fazla tüketilmesi nedeniyle oluştuğu yönündeki yanlış inanıştan kaynaklanmaktadır. Altta yatan durumun tedavi edilmesi ile lezyonlar genellikle kaybolmaktadır (10).

Pitiriazis versikolor isimlendirmesi, kütanöz lezyonların oldukça değişken pigment tonlarında olmasından kaynaklanmaktadır. Lezyonların pigmentasyonu ve özelliklerine göre klinik sınıflamalar oluşturulmuştur. Bu klinik sınıflandırmada PV klinik olarak şu tiplere ayrılmaktadır: hipokromik, hiperkromik, hipo/hiperkromik, eritematöz, vitiligo benzeri, dermatofitoid, atrofik, imbricata, intertriginöz ve papül benzeri (2).

Hipokromik tip: Düzensiz şekilli, ince skuamlı, harita benzeri görünümleri olan yamalar oluşturma eğilimindeki hipopigmente lezyonlarla karakterizedir. En sık izlenen varyant olup, koyu tenlilerde daha sık görülmektedir.

Hiperkromik tip: Açık kahverengi, yüzeyi skuamlı hiperkromik lezyonlarla karakterizedir. Eritematöz varyanta ilerleyebilir, açık tenlilerde daha sık görülmektedir. Bazı yazarlar bu lezyonların açık tenlilerde açık kahverengi, koyu tenlilerde kahverengi-koyu gri tonlarında izlendiğini bildirmiştir.

Hipo/hiperkromik tip: Çoğu hastada tek renk lezyonlar vardır; bununla birlikte, hiperpigmente ve hipopigmente lezyonlar, özellikle koyu tenli veya sıklıkla bronzlaşmış hastalarda bir arada bulunabilir.

Eritematöz tip: Açık tenli kişilerde güneşe maruz kaldıktan sonra daha belirgin olan ve daha sonra hiperkromik tipe dönüşebilen pembe renkli ve yüzeyi ince skuamlı eritemli lezyonlardır.

Vitiligo benzeri tip: Parazitik akromi veya PV alba şeklinde de isimlendirilmektedir. Vitiligo benzeri tipin, hipokromik varyantın çok belirgin hali olduğunu düşünen yazarlar vardır; ancak farklı özellikleri bulunmaktadır. Lezyonlar genellikle akromik ve depigmentedir ve vitiligoya benzer. İki aşama tariflenmiştir: Erken evrede Wood ışığında floresan izlenirken; geç evrede patojen saptanamaz ve siyah ışık altında floresan değildir. Özellikle geç evrede vitiligo benzeri tip antimikotik tedaviye dirençlidir. Bu özellikleri ile hipokromik tipten ayrılmaktadır.

Dermatofitoid tip: Sirsinat veya tinea benzeri tip şeklinde de isimlendirilmektedir. Lezyonlar, tinea corporiste olduğu gibi keskin bir "psödo" aktif kenar ile sınırlanmıştır.

Atrofik tip: Psödoatrofik diye de bilinen bu tip hafif deskuamasyonla birlikte eritematöz veya hipopigmente lezyonlarla karakterizedir. İlk defa kortikosteroid kullanımı sonrasında bir komplikasyon olarak Malassezia'nın deri bariyerini parçalaması sonucunda kortikosteroid absorpsiyonunun artarak atrofiye neden olması şeklinde tanımlanmıştır. Ancak kortikosteroid kullanımı olmayan hastalarda da bu lezyonlar tanımlanmıştır. Malassezia antijenlerinin epidermiste tip IV hipersensitivite reaksiyonlarına neden olması ile atrofının ortaya çıktığı anlaşılmıştır. Tip IV hipersensitivite reaksiyonu sitokin salınımına neden olarak apoptozis, keratinositlerin yetersiz proliferasyonu ve elastolizise neden olmaktadır.

İmbricata tipi: "İmbricata" veya "imbrex" terimi Latince'den çevrilmiş bir terim olup tabakaların üst üste binmesi anlamında kullanılmaktadır. Bu tipte birbiri üzerine binen hipopigmente lezyonlar izlenmektedir. Bu görüntü tinea imbricata'yı anımsatmaktadır. İmbricata tipi hakkında çok az veri bulunmaktadır.

İntertrijinöz tip: Nadir olan bu tip antekubital, aksiller ve inguinal katlantıları etkilemektedir. Eritematöz veya hiperpigmente asemptomatik lezyonlarla karakterizedir. Eritrasma ve candida'nın neden olduğu intertrigodan ayrılması zor olabilir. Bu durumlar aynı anda da izlenebilir.

Papül benzeri tip: Nadir olan bu tipte hafif eleve lezyonlar izlenmektedir.

2.6. Tanı

Pitiriazis verikolor tanısı, genellikle klinik bir tanıdır. Deri kazıntısının KOH ile muamelesi veya Wood ışığında dermatolojik muayene tanıya yardımcıdır. KOH preparasyonu ile *Malassezia* mantarlarının kısa, septalı, dalsız psödohifaları ve sporları izlenmektedir. Bu görüntü kabaca “spagetti ve köfte” görüntüsü olarak isimlendirilmektedir ve miçel formuna dönüşen mayayı temsil etmektedir (4). Wood ışığı altında derinin incelenmesi ile sarı-yeşil floresans izlenmektedir. Ancak negatif Wood incelemesi PV tanısını dışlamamaktadır; çünkü tüm *Malassezia* türleri floresan değildir. Tanı için biyopsi gerekli değildir, ancak yapılırsa hifler ve sporları içeren örgü sepet görüntüsü şeklinde bir stratum korneum görülmektedir (13).

Malassezia türlerinin varlığının doğrulanması için deri kazıma, sürüntü ve kontakt plakalar gibi farklı örnekleme yöntemleri kullanılmaktadır. Klinik ortamlarda direkt mikroskopi sık tercih edilmektedir. Direkt mikroskopi, KOH uygulaması sonrasında Parker mürekkebi, metilen mavisi, laktofenal mavisi, May-Grunwald-Giemsa, Gram boyama veya Calcofluor beyazı ve Blankofor gibi floresan bir boya eklenmesiyle yapılmaktadır. *Malassezia* karakteristik tek kutuplu tomurcuklanan mayaların saptanmasıyla tanınmaktadır ve PV varlığında bunlara kısa hifler eşlik etmektedir (spagetti-köfte görüntüsü). İlk izolasyon genellikle aerobik koşullar altında Dixon veya Leeming-Nottman agarda 32-35 °C’de yapılmaktadır. Mikst türleri içeren kolonilerin varlığını değerlendirmek için kültürlerin günlük incelenmesi gerekmektedir. Gerekliğinde iğne örnekleme ile karışık koloniler ayrılarak alt kültürler oluşturulmaktadır. *Malassezia* türlerinin farklı lipid asimilasyon özellikleri profilinin ve mikroskopik morfolojik özelliklerin bir arada değerlendirilmesi ile tür düzeyinde tanımlama sağlanmaktadır. Ancak bu geleneksel mikoloji yaklaşımının ortaya çıkardığı varyasyonlar, *Malassezia* türlerinin tanımlanması için yeterli spesifikiteye sahip değildir; çünkü bazı *Malassezia* türleri arasında lipid profilleri örtüşmektedir. Oldukça zaman alan kültür tabanlı yöntemler ile yakından ilişkili türlerin ayrımı zordur. Bu nedenle moleküler tabanlı yöntemler tanımlanmıştır (26). Son zamanlarda ise *Malassezia* türlerinin tanımlanması için rRNA gen sekans analizi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı moleküler yöntemler kullanılmaktadır. DNA sekansını temel alan PCR yöntemlerinin kullanılması ile birlikte PV ve diğer

dermatolojik hastalıklarda izlenen *Malassezia* türleri daha kapsamlı aydınlatılmaya başlanmıştır (21).

2.7. Ayırıcı tanı

Pitiriazis versikolor ayırıcı tanısı melazma, konfluent ve retiküler papillomatoz, pitiriazis alba, pitiriazis rosea, post-inflamatuvar hiperpigmentasyon (PIH) ve hipopigmentasyon, progresif maküler hipomelanoz, seboreik dermatit, sekonder sifiliz, tinea corporis ve vitiligoyu içermektedir. Özellikle vitiligo, hipopigmente lezyonların görüldüğü tablolar ile karışmaktadır. Wood ışığı ile inceleme, depigmente vitiligo lezyonlarının PV'den ayrılmasında kullanılabilir (13).

Seboreik dermatit

Gövdenin seboreik dermatiti genellikle PV'den daha eritematözdür ve tipik olarak daha kalın skuamlıdır. Hastalar genellikle saçlı deri, kaşlar ve nazolabial kıvrımlar gibi diğer bölgelerin tutulumu ile prezente olmaktadır (27,28).

Pitiriazis rosea

Klasik pitiriazis rosea hastalarında gövdede bir 'noel ağacı'na benzeyen dağılımında inflamatuvar maküller ve küçük yamalar izlenmektedir. Kendini sınırlayıcı özellikte olan papüloskuamöz bir hastalıktır. Genellikle gövdede öncü bir plakla başlamaktadır ve birkaç gün içerisinde yayılım göstermektedir. Koyu tenli kişilerde hiperpigmentasyon baskın özellik olabilir (27,28).

Vitiligo

Tamamen depigmente makül ve yamalarla karakterizedir. PV ise hipopigmente lezyonlardan oluşmaktadır (27,28).

Pitiriazis alba

Ekzamatöz dermatitin hafif bir formu olan pitiriazis alba, hipopigmente makül ve küçük yamalarla karakterizedir. Daha çok yüzde ve daha az oranda üst ekstremitelerde izlenmektedir. Daha çok atopi öyküsü olan çocuklarda izlenmektedir (27,28).

Sekonder sifiliz

Sekonder sifiliz, tüm vücuda yayılmış eritematöz -kahverengi makül, papül ve küçük plaklarla karakterize olabilir. Deri tutulumu el ve ayak içlerini kapsayabilir (27,28).

2.8. Tedavi

Tedaviye hastaların eğitilmesi ve bilgilendirilmesi ile başlanmalıdır. Tetikleyici faktörler hastalara anlatılmalı, hastalık süreci hakkında gerekli bilgilendirmeler yapılmalıdır. Pigment değişimlerinin kalıcılığı hastalara açıklanmalıdır. Tedaviye rağmen rekürrens oranlarının yüksek olduğu hastalar tarafından bilinmelidir (2).

Güneş ışığına aşırı maruziyet, vücut yağları, krem, bronzlaştırıcı ve diğer cilt bakım ürünlerinin kullanımı gibi predispozan faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Altta yatan hormonal bozuklukların gözden geçirilmesi, hijyenik önlemlerin artırılması, hiperhidrozun engellenmesi gibi önlemler hastaya anlatılabilir (2).

Pitiriazis versikolorda tedavi seçiminde lezyonların lokalizasyonu ve kapsamı, tedavilerin riskleri ve yararları, hastanın yaşı, hasta uyumu ve tedavi maliyetine dikkat edilmesi önemlidir. Pitiriazis verikolor tedavisi, ten renginden bağımsızdır. Ancak koyu tenli hastalarda, post-inflamatuvar pigmentasyon bozukluğu olasılığının daha yüksek olması nedeniyle tedavinin daha agresif olması gerektiği yönünde bazı veriler bulunmaktadır (10). Hafif şiddetli enfeksiyon durumunda tedavinin ilk aşamasında topikal antifungal (fungistatik) ve/veya enfekte stratum korneumun ortadan kaldırılması için keratolitik şampuanlar, kremler ve losyonlar tercih edilmektedir. Tedavide sık kullanılan topikal ajanlar tablo 3'te özetlenmiştir (13).

Selenyum sulfid gibi spesifik olmayan ajanlar fiziksel veya kimyasal olarak enfekte stratum korneumun ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. Boyundan dizlere kadar tüm deriye uygulanan tedavinin yüksek başarı oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. İlaçlar etkilenen bölgelere köpürtülmeli ve durulamadan önce 10-15 dakika deri üzerinde bırakılmalıdır (13).

Tablo 3. Pitiriazis versikolor için kullanılan topikal tedaviler

İlaç	Süre
Ketokonazol şampuan (%2)	2-4 hafta süreyle haftada iki defa
Selenyum sulfid şampuan (%2,5)	2-4 hafta süreyle haftada iki defa
Azol kremleri/losyonları*	1-4 hafta süreyle günde bir-iki defa
Çinko prition şampuanlar	2-4 hafta süreyle haftada iki defa
Siklopiroks %0,77 krem	2 hafta süreyle günde iki defa
Siklopiroks olamin %1 şampuan	2-4 hafta süreyle haftada iki defa

*Topikal azol antifungal ilaçlar: klotrimazol %1, ekonazol %1, ketokonazol %2, mikonazol %2, oksikonazol %1, sulkanazol %1

Ciddi, şiddetli, yaygın veya dirençli lezyonlarda oral medikal tedaviler tercih edilebilmektedir. Pitiriazis versikolor tedavisinde tercih edilen oral medikal tedaviler Tablo 4’te gösterilmiştir (5,13).

Tablo 4. Pitiriazis versikolor için kullanılan oral tedaviler

İlaç	Doz (mg)	Süre
Flukonazol	300	2 hafta süresince haftada bir defa
Flukonazol	400	Tek doz
İtrakonazol	200	5-7 gün süresince günde bir defa
İtrakonazol	400	Tek doz
Pramikonazol	200	3 gün süresince günde bir defa

Mevcut çalışmalar, sistemik ketokonazolün güvenliği hakkında önemli endişeler taşımaktadır. İlk geniş spektrumlu antifungal ilaç olan ketokonazol, PV’nin ilk basamak tedavisinde kullanılmaktaydı. Ancak ketokonazolün yan etkileri arasında olan hepatotoksisite, yaşamı tehdit edici boyutlarda olabilmektedir. Diğer potansiyel yan etkileri içerisinde çoklu ilaç etkileşimleri ve testosteron üretiminin azalması gibi endokrin bozukluklar yer almaktadır (29). Bu nedenle oral ketokonazol 2013 yılında Avrupa ve Avustralya’da piyasadan çekilmiştir. “Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Kanada, ilaç etiketine hepatotoksisite ve ilaç etkileşimlerinin yazılmasını istemiştir. Ketokonazol kullanımı, alternatifler mevcut olmadığında veya tolere edilemediğinde, ciddi fungal enfeksiyonlarla sınırlandırılmaya çalışılmaktadır. Karaciğer fonksiyon testlerinin daha sık takip edilmesi, karaciğer hastalığı olanlarda ilacın kullanılmaması ve ilaç etkileşimlerine farkındalığın artırılması önerilmektedir (30). Topikal ketokonazol daha güvenli olduğu için PV’nin ilk basamak tedavisinde tercih

edilmektedir. Tüm azol türevleri etkili olmasına rağmen, topikal ketokonazol *Malassezia*'ya karşı en iyi minimum inhibitör konsantrasyona sahiptir (13).

Daha yeni antifungaller olan itrakonazol ve flukonazol, ilaç etkileşimlerine daha az neden olmaktadır ve daha güvenilir alternatiflerdir. Sistemik tedavi gerektiğinde itrakonazolün biyoyararlanımının değişkenlik göstermesi, gastrointestinal yan etkileri ve ilaç etkileşimleri nedeniyle flukonazol tercih edilmektedir (31,32). Ek olarak, PV rekürrenslerinin önlenmesinde flukonazolün itrakonazolden daha etkili olduğu yönünde veriler bulunmaktadır (33).

Tedaviye başlamadan önce, hastalara, başarılı bir tedavi sonrasında bile kütanöz pigmentasyon değişimlerinin devam edebileceği söylenmelidir. Pigmentasyonun normale dönmesi haftalar veya aylar sürebilmektedir. Tedaviye rağmen nüks sık görülmektedir. İmmün yetmezliği olan hastalar PV rekürrensi açısından risk taşımaktadır. Aralıklı bir profilaktik tedavi rejimi ile etkili profilaksi sağlanabilir. Profilaktik tedavi rejimleri tablo 5'te gösterilmiştir (13).

Tablo 5. Pitiriazis versikolor için profilaksi seçenekleri

İlaç	Doz	Sıklık
Ketokonazol şampuan %1 veya %2	Topikal uygulama	Haftada veya ayda bir defa
Çinko prition şampuan	Topikal uygulama	Haftada veya ayda bir defa
Oral flukonazol	300 mg	Ayda bir defa
Oral itrakonazol	400 mg	Ayda bir defa

Koyu tenlilerde bir PV epizodu sonrasında post-inflamatuvar pigmentasyon bozukluğu sık izlenmektedir. Bu durumun önlenmesi açısından, güneş ışığından korunma ve kaşıma, çizme gibi travmalardan kaçınmak gerekmektedir. Post-inflamatuvar hiperpigmentasyon tedavisinde tirozinazı inhibe ettiği için hidroquinon altın standart tedavidir. PIH tedavisi için diğer olası seçenekler içerisinde topikal retinoidler, arbutin, kojik asid, N-asetil glukozamin ve niasinamid yer almaktadır (10,34).

2.8.1. Topikal tedaviler

Losyon, şampuan, krem, jel ve solüsyonlar gibi topikal ajanların PV'ye karşı etkinliği ve güvenliği iyi bilinmektedir. Mevcut topikal tedaviler primer olarak ölü dokuyu kaldıran ve daha fazla invazyonu engelleyen spesifik olmayan antifungal ajanlar ile direkt olarak fungistatik veya fungisidal etkili olan spesifik antifungal ajanlardan oluşmaktadır (35). Spesifik olmayan topikal tedaviler, *Malassezia* türlerine karşı direkt bir etkinlik göstermemektedir. Etkinliği gösterilen bu tedaviler içerisinde selenyum sulfid (losyon, krem, şampuan), topikal çinko prition, propilen glükol ve Whitfield merhemi yer almaktadır 8,9. Bifonazol, klotrimazol ve mikonazol gibi çok sayıda topikal medikasyonun direkt olarak fungistatik etkinlik gösterdiği ve PV tedavisinde etkili olduğu ifade edilmiştir. Çok sayıda topikal antifungal olmasına rağmen ketokonazol ve terbinafin daha sık incelenen topikal ajanlar arasındadır (36). Tablo 6'da PV tedavisinde tercih edilen spesifik ve spesifik olmayan topikal ajanlar özetlenmiştir (2). Topikal ajanlarla ilişkili deri irritasyonu ve zahmetli tedavi süreçleri (günler, haftalar veya aylar boyunca birden fazla uygulama vb.) hasta uyumunun zayıf olmasına neden olabilir. Hasta uyumu aynı zamanda başarılı bir tedavi sonrasında semptom ve bulguların rekürrensi sonrasında azalabilmektedir (35).

Topikal ketokonazol

Bir imidazol türevi olan ketokonazol, yüzeysel ve sistemik mikozların tedavisinde kullanılan ilk geniş spektrumlu antifungaldir. Ketokonazol, lanosterol 14a-demetilaz enziminin inhibisyonu yoluyla, hücre fonksiyonunu ve büyümesini sınırlamak için ergosterol biyosentezini bozar (37). Krem, şampuan ve köpük gibi çok sayıda formülasyonunun PV tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. En sık tercih edilen formu ise 14 gün boyunca krem veya köpük formunun günde bir defa kullanılmasıdır. Ketokonazol krem formunun %1 klotrimazol ve %1 terbinafin krem kadar; ketokonazol şampuanın ise %2,5 selenyum sulfid ve %1 flutrimazol şampuan kadar etkili olduğu gösterilmiştir (5).

Tablo 6. Pitiriazis versikolor için kullanılan spesifik ve spesifik olmayan topikal ajanlar

Spesifite	Ajan
Spesifik	Bifonazol %1 Klotrimazol %1 Siklopiroks olamin %1 Ekonazol %1 Fentikonazol %2 Flukonazol %2 Ketokonazol %1 veya %2 Lulikonazol %1 Mikonazol %2 Oksikonazol %1 Sertakonazol %1 veya %2 Tiokonazol %1 Terbinafin %1
Spesifik olmayanlar	Selenyum sulfid %2,5 Çinko prition %1 Propilen glikol %50 Benzoil peroksid %10 Whitfield merhemi (%3 salisilik asit + %6 benzoik asit) Adapalen jel %0,1 Takrolimus %0,03

Ketokonazol şampuanın uygulaması, çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. 3-14 gün süresince günde bir defa veya 3 hafta süresince haftada bir defa uygulanabilmektedir (5). Çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada tek doz ketokonazol şampuan ile 3 günlük uygulama karşılaştırılmıştır. Tedaviden bir ay sonra iki ketokonazol tedavi rejimi arasında mikolojik ve tam kür oranları açısından farklılık izlenmemiştir. Her iki tedavi rejimi de plasebodan etkili bulunmuştur (38).

Ketokonazol köpüğü, 2005 yılından beri klinik çalışmalarda incelenen yeni topikal tedavi seçeneklerinin başında gelmektedir. Ketokonazol köpüğü, losyon formülasyonuna kıyasla transkütanöz penetrasyonu 6 kat daha fazla olan spesifik topikal bir antifungal ajandır. Ürün sıcaklığın etkisiyle aktive olarak erimekte ve hızlı bir şekilde buharlaşarak dokulara hızlıca penetre olacak şekilde tasarlanmıştır (39).

Ketokonazol köpüğün (%1), ketokonazol krem (%2) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalara 14 gün boyunca günde bir defa tedavi uygulanmıştır. Hastalar 1, 2, 5. hafta ve 3. ayda değerlendirilmiştir. Tam iyileşme negatif Wood ışığı incelemesi,

negatif mikolojik inceleme ve klinik semptomların olmaması şeklinde tanımlanmıştır. İki tedavi grubunda benzer etkinlik izlenmiş, güvenlik profili açısından anlamlı farklılık görülmediği ifade edilmiştir. Beşinci haftada ketokonazol köpük grubunun %29'u; ketokonazol krem grubunun ise %47'sinde tam iyileşme izlenmiştir. Üçüncü ayda ketokonazol köpük grubunun %82'si, ketokonazol krem grubunun ise %92'sinde tam iyileşme görülmüştür. Ketokonazol krem grubunda bir hastada ürtiker izlenirken, ketokonazol köpük grubunda yan etki görülmemiştir (39).

Shi ve ark.'nın çalışmasında ketokonazol krem monoterapisi, ketokonazol krem ve adapalen jel kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Adapalen jel, tipik olarak akne vulgaris tedavisinde kullanılan bir naftoik asit türevidir. Epidermiste bulunan retinoik asid reseptörüne bağlanarak hücre farklılaşmasını inhibe etmektedir (40). Direkt mikroskopi ile PV tanısı doğrulanan 100 hasta tedavi gruplarına randomize edilmiştir. Adapalen jel grubunda 2. ve 4. haftadaki total iyileşme oranının, ketokonazol krem grubundan daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ciddi yan etki izlenmeyen çalışmada sadece eritem, deri kuruluğu ve hafif irritasyon gibi minör yan etkiler izlenmiştir (41).

Topikal terbinafin

Bir allilamin türevi olan terbinafin dermatofitlere, mayalara ve küflere karşı fungisidal etki gösterir. Terbinafin, skualen epoksidazı inhibe ederek etki eder, böylece sterol biyosentezini bloke eder ve fungal hücre membran bütünlüğünü bozar. Terbinafin kremler, topikal ketokonazol ve bifonazol kremlere eşdeğerdir, mikolojik ve tam kür oranları %88-100 arasında değişmektedir. Mikolojik küre kadar geçen tedavi süresi bifonazol kreme kıyasla daha kısadır (5).

Randomize kontrollü çalışmalarda %1 terbinafin solüsyonunun etkinliği değerlendirilmiştir. Yedi gün boyunca günde iki defa uygulandığında mikolojik kür oranının %81 olduğu ifade edilmiştir. Hastalar tarafından bildirilen tedavi etkinliği de terbinafin grubunda plaseboya kıyasla daha yüksek izlenmiştir (42).

Endonezya'da yapılan başka bir randomize kontrollü çalışmada yedi gün süresince günde iki defa %1 terbinafin solüsyonu uygulandığında 8 hafta sonra mikolojik kür oranının %64 olduğu, günde bir defa uygulandığında ise %49 olduğu bildirilmiştir. Çalışmada izlenen kür oranlarının düşük olması; Endonezya'nın tropikal iklimi nedeniyle PV'nin tedavi edilmesinin daha zor olmasına bağlanmıştır (43).

2.8.1.1. Topikal tedavilerin dezavantajları

Topikal tedaviler, enfektivitede hızlı bir azalma sağlamak ve sistemik yan etkiler izlenmemektedir. Topikal tedavilerin en büyük sınırlılığı, ilacın uygulanması gereken alanın büyük olması ve uygulama için fazla zaman gerektirmesidir. Bu nedenle hasta uyumu azalmaktadır. Hasta uyumunun azalması ile rekürrens oranları artış göstermektedir. Rekürrens oranlarının %60-80'e kadar yükseldiği bildirilmiştir. İnflamatuvar bulguların gerilemesi sonrasında topikal ajanların nereye uygulanması gerektiğine hastalar tarafından zor karar verilmektedir, bu nedenle tedaviye devam edilmesi zorlaşmaktadır. Saç, tırnak, meme uçları ve genital bölge gibi alanlarda topikal tedavilerin kullanımı daha da zorlaşmaktadır. Topikal ajanlarla izlenen yan etkiler içerisinde sıklıkla hipersensitivite reaksiyonları ve irritasyon gelmektedir. Bununla birlikte hafif deri kuruluğu ve kaşıntı da bildirilmiştir (20).

2.8.2. Sistemik tedaviler

Oral veya sistemik antifungaller çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmasına rağmen ciddi yan etkilerle ilişkili olabilmektedir. Bu nedenle PV tedavisinde oral antifungal tedavilerin kullanımı ikinci basamak tedavi olarak dikkate alınmaktadır, dirençli ve şiddetli enfeksiyonlar için tercih edilmektedir. Topikal tedavide kullanılabilen terbinafinin, oral tedavi şeklinde ise PV'de yeri yoktur. Diğer antifungallerin aksine terbinafin tere atılamamakta ve Malassezia türlerine karşı fungisidal etkinlik göstermek için stratum korneumda yeterli konsantrasyona ulaşamamaktadır (44).

Bir zamanlar PV'nin oral tedavisinde altın standart olan sistemik ketokonazol ise hepatoksisite nedeniyle (1/500 sıklığında) kullanılmamaktadır. Günümüzde oral tedaviyi itrakonazol, flukonazol ve pramikonazol oluşturmaktadır. Tablo 7'de bu ajanların çeşitli çalışmalarda bildirilen kullanım süreleri, dozları ve etkinlikleri özetlenmiştir.

İtrakonazol

Bir triazol antifungal olan itrakonazol, ketokonazole benzer şekilde sitokrom p450-bağımlı ergosterol sentezi inhibisyonu yoluyla fungal hücre fonksiyonlarını etkilemektedir. PV'nin etkin tedavisinde itrakonazol ile belirgin mikolojik yanıt oluşturulması için tedavi süresince totalde 1000 mg itrakonazol gerekmektedir. Beş

gün süresince 200 mg itrakonazol, tedavi sonrası bir aya kadar yüksek etkinlik göstermektedir. İtrakonazol için 7 günlük tedavi standart hale gelmiştir (5).

Beş ve yedi günlük tedavi rejimlerinin etkinliklerinin benzer olduğu ifade edilmiştir. Beş veya yedi günlük itrakonazol tedavisi sonrasında hastaların %80'inde fiziksel semptomlar azalmakta ve mikroskopi normalleşmektedir. Bununla birlikte 7 günlük tedavinin 5 günlük tedaviden hafifçe daha yüksek kür oranlarına sahip olduğu ifade edilmiştir. Tedavinin tamamlanmasından hemen sonra fungus yapısında anormallikler izlenmesine rağmen, bu süreç tedavi sonrasında 28.güne kadar tamamlanmamaktadır. Bu sonuçlar antifungallerin uzun süreli etkilerine vurgu yapmaktadır, bu nedenle klinik ve mikolojik kür durumunun değerlendirilmesi gereken süre yaklaşık bir aydır (5).

Semptomların gerilemesi sonrasında PV rekürensleri sıklıkla 6 ay-2 yıl içerisinde izlenmektedir. Rekürenslerin önlenmesinde profilaktik tedavi uygulanabilir. İtrakonazol ayda bir defa altı ay boyunca kullanıldığında relapsların önlenmesinde etkilidir. Altı ayın sonunda itrakonazol profilaksisi alan hastaların %88'i mikolojik olarak normal izlenirken, plasebo alanlarda bu oran %57 olarak izlenmiştir. Ek olarak itrakonazol profilaksisi alan hastalarda eritem, deskuamasyon, kaşıntı ve hipopigmentasyon gibi klinik semptomlar daha az görülmektedir (45).

Flukonazol

İtrakonazol ve ketokonazole benzer şekilde p450 bağımlı ergosterol sentezini inhibe etmektedir. Flukonazol, ketokonazolden daha etkin bulunmuştur. Dört hafta süresince haftalık 300 mg kullanıldığında mikolojik kür oranı %93 olarak ifade edilmiştir. Düşük dozlarda ise (150 mg) kür oranı azalmaktadır (%73). Bir diğer kullanım şekli olan haftada iki doz (300 mg) ise flukonazol için daha sık önerilen bir tedavi rejimidir. Flukonazol haftada iki defa 300 mg şeklinde 4 hafta süresince kullanıldığında, 450 mg tek doz kullanıma kıyasla daha başarılı yanıtlar sağlamaktadır (5).

Tablo 7. Pitiriazis versikolorda oral tedavilerin etkinliği

Kaynak	Çalışma dizaynı	Tedavi rejimi	Mikolojik kür	Tam kür
İtrakonazol				
Galimberti ve ark (46)	O, R	200 mg, 5 gün 200 mg, 7 gün	%77 %87	%77 %87
Ravikumar ve ark (47)	DB, R	400 mg, tek doz Plasebo	8.haftada %17 8.haftada %0	- -
Kokturk ark (48)	ve O, R	200 mg, 5 gün 400 mg, tek doz 400 mg, 3 gün	28.günde %70 28.günde %20 28.günde %75	28.günde %70 28.günde %20 28.günde %75
Kose ve ark (49)	O, R	400 mg, tek doz 200 mg, 7 gün	6.haftada %85 6.haftada %90	- -
Faergmann ve ark (45)	DB, R	400 mg, ay bir, 6 ay Plasebo	6.ayda %88 6.ayda %57	- -
Flukonazol				
Montero-Gei ve ark (50)	O, R	450 mg, tek doz 300mg/hafta, 2 hafta 200 mg, 7 gün	30.günde %70 30.günde %97 30.günde %80	- - -
Bhogal ark (51)	ve O, R	400 mg, tek doz 150 mg/hafta, 4 hafta	4.haftada %82 4.haftada %64	
Partap ark (52)	ve O, R	400 mg, tek doz flukonazol 400 mg, tek doz itrakonazol	8.haftada %65 8.haftada %20 8.haftada %20	8.haftada %20 8.haftada %5
Karakaş ark (53)	ve O	300 mg/hf, 2 hafta	4. haftada %78	4.haftada %75
Dehghan ark (54)	ve DB, R	400 mg, tek doz, plasebo krem Plasebo hap, %1 klotrimazol krem	- - -	4. haftada %82 4. haftada %95
Pramikonazol				
Faergmann ve ark (55)	O	200 mg, 3 gün	30.günde %100	30.günde %100
Faergmann ve ark (56)	DB, R	100 mg, tek doz 200 mg, tek doz 200 mg, 2 gün 200 mg, 3 gün 400 mg, tek doz Plasebo	28.günde %42 28.günde %68 28.günde %92 28.günde %96 28.günde %78 28.günde %16	28.günde %35 28.günde %59 28.günde %72 28.günde %85 28.günde %52 28.günde %16

* DB; çift kör, O; açık etiketli, R; randomize

İncelenen diğer bir tedavi rejimi tek doz uygulanan 400 mg flukonazoldür. Ketokonazole kıyasla (tek doz 400 mg) 400 mg tek doz flukonazol daha yüksek

mikolojik kür oranları sağlamaktadır. Dört hafta süresince haftalık 150 mg flukonazol ile tedavinin mikolojik kür oranı %64 olarak bulunmuştur (51). Hastalar tedaviden 12 ay sonra relaps açısından değerlendirildiğinde tek doz flukonazol alanlarda %0, haftalık flukonazol alanlarda %7 rekürens izlenmiştir. Tek doz itrakonazol alan hastalarda, tek doz flukonazole kıyasla tedaviden sonraki 8 haftada daha fazla relaps izlenmiştir (%60 vs %35). Bu nedenle tek doz itrakonazolün ideal bir tedavi olmadığı, tek doz flukonazolün PV için etkili bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir (52).

Çift kör, randomize bir çalışmada; tek doz flukonazol ile 14 gün süresince günde iki defa uygulanan %1 klotrimazol krem karşılaştırılmıştır (54). Tedavi etkinliği lezyon klerens yüzdesine göre tam ve inkomplet klinik yanıt şeklinde değerlendirilmiştir. Tedaviden dört hafta sonra, tam ve inkomplet klinik yanıt izlenen hasta oranı klotrimazol krem grubunda flukonazole kıyasla daha yüksek izlenmiştir, ancak 12.haftada klinik yanıt oranları iki tedavi grubunda benzer bulunmuştur. Flukonazol alan grupta 4-12 hafta arasında 3 hastada, klotrimazol grubunda ise 10 hastada rekürens izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda topikal klotrimazolün flukonazolden daha etkili olup olmadığı hakkında veri olmadığı, ancak haftalık 300 mg/2 hafta veya tek doz 450 mg flukonazolün PV tedavisinde etkili olduğu ifade edilmiştir (54).

Pramikonazol

Pramikonazol, fungal hücrelerde ergosterol sentezini bozan daha yeni bir anti-fungal tedavidir. İn vitro olarak dermatofitlere, *Candida* türlerine ve *Malassezia* türlerine etkili olduğu gösterilmiştir. Pramikonazol aktivitesi <1µg/ml konsantrasyonlarda *Candida* türlerine karşı itrakonazolden iki kat, *Malassezia* türlerine karşı ketokonazolden 10 kat daha yüksektir (57). Pramikonazolün faz II çalışmasında 200 mg/gün/2 gün dozlarının etkinlik ve güvenliği değerlendirilmiştir. Hastalar 30 gün süresince değerlendirilmiştir. Çalışma süresince eritem, kaşıntı, deskuamasyon gibi semptom ve bulgularda başlangıca göre azalma izlenmiştir. Tedavinin başlamasından 10 gün sonra 8 hastada KOH negatif izlenirken, 30.günde 19 hastada KOH negatif izlenmiştir. Hiçbir hastada ciddi yan etki izlenmemiştir, ancak 9 hastada (%47) hafif yan etkiler görülmüştür. Bu yan etkilerin çoğunu baş ağrısı oluşturmaktaydı (55).

Sonraki çalışmalarda pramikonazol için farklı doz rejimleri değerlendirilmiştir. 100, 200, 400 mg tek doz, 200 mg/gün/2-3 gün dozları plaseboyla karşılaştırılmıştır. Hastalar 14 ve 28.günde mikolojik ve klinik kür açısından değerlendirilmiştir. Plasebo grubuna kıyasla tam kür oranı 200, 400 mg tek doz ve 200 mg/gün/2-3 gün dozlarında daha yüksek izlenmiştir. 100 mg tek doz rejimi haricindeki tüm tedavi gruplarında mikolojik kür oranı plasebodan daha yüksek bildirilmiştir. En sık izlenen yan etkiler arasında diyare ve bulantı yer almaktaydı. Çalışmanın sonucunda pramikonazün PV tedavisinde kullanılabileceği ifade edilmiştir. Ancak diğer antifungallere kıyasla pramikonazolün etkinliği hakkında daha çok veriye ihtiyaç duyulmaktadır (56).

2.8.2.1. Oral tedavilerin dezavantajları

Oral yolla alınan farmakolojik ajanlar hem normal dokuları hem de hastalıklı dokuları etkilemektedir, bu nedenle yan etki ihtimali daha yüksektir. Tedavi süresi kısa olmasına rağmen önemli yan etkilere sebep olmaktadır. Sık izlenen yan etkiler içerisinde hipersensitivite, bulantı, baş ağrısı ve kusma gelmektedir. Günümüzde tercih edilmeyen ketokonazol, hepatotoksik etkiye sahiptir (20).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik kurul izni

Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.04.2021 tarihinde 49 karar no ile onaylandı. Çalışmamız Helsinki Bildirisi, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamalarına uygun şekilde gerçekleştirildi.

3.2. Hastaların toplanması

Çalışmamız prospektif, tanımlayıcı ve analitik bir çalışma şeklinde planlandı. 01.05.2021 ile 31.12.2021 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuracak 0-80 yaş arasında en az 80 PV tanılı hastanın dahil edilmesi planlandı.

3.3. Dahil edilme kriterleri

- 0-80 yaş arasında olmak
- PV tanısı olmak

3.4. Çalışmanın dışlama kriterleri

- Klinik ve mikolojik olarak PV tanısının olmaması

3.5. Çalışma protokolü

Belirtilen tarihler arasında çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri doğrultusunda 97 hastaya ulaşıldı ve çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, yaşadığı bölge, mesleği, sigara ve alkol kullanımı gibi sosyodemografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Hastaların anamnezinde hastalık başlangıç yaşı, mevcut lezyonların süresi, nüks varlığı (lezyonların daha önce tekrar edip etmediği), daha önceki nüks sayısı, lezyonların mevsimsel artış gösterip göstermediği, kaşıntı varlığı, PV için aile öyküsü varlığı, immunsupresif ilaç kullanımı, PV için tanımlanmış risk faktörlerinin varlığı, sistemik komorbid hastalıklar ve kullandıkları tedaviler sorgulandı. Hastaların ayrıntılı dermatolojik muayenesinde

PV lezyonlarının dağılımı, PV'nin klinik paterni (pigmente form, akromik form, rubra formu ve trikromik form) ve eşlik eden diğer dermatolojik hastalıkları değerlendirildi. Sonrasında tüm PV hastaları mikroskopik inceleme ile değerlendirilerek *Malassezia* cinsi mantarlara ait maya hücreleri ve hif yapıları arandı. Daha önce PV tanısı ile takip edilmiş hastalar tekrar klinik ve mikolojik olarak değerlendirilerek tanı doğrulandı. Bununla birlikte hipopigmente ve/veya hiperpigmente lezyonlarla başvuran, daha önce PV tanısı almamış hastalar da klinik ve mikolojik olarak değerlendirilerek PV tanısı konuldu.

3.5.1. Direkt mikroskopik değerlendirme

Pitiriazis versikolor olduğu düşünülen olguların lezyonlu bölgesi önce %70'lik etil alkolle silindi ve kuruması için 3-5 dakika beklendi. Sonra steril bir bistüri ile lezyonun periferik kısımları kazınarak steril petri kaplarına örnekler alındı.

Direkt mikroskopik inceleme için, lama yapıştırılmış selofan bant açılıp, selofan bant ile lam arasına %10 potasyum hidroksit (KOH) damlatılmıştır. Bu işlemten sonra selofan bant tekrar yapıştırılarak preparatın hazır hale gelmesi için 10 dakika beklendi. Daha sonra ışık mikroskopunda x10'luk ve x40'lık büyütme ile incelendi. Preparatlar incelenirken *Malassezia* cinsi mantarlara ait maya hücreleri ve hif yapıları arandı.

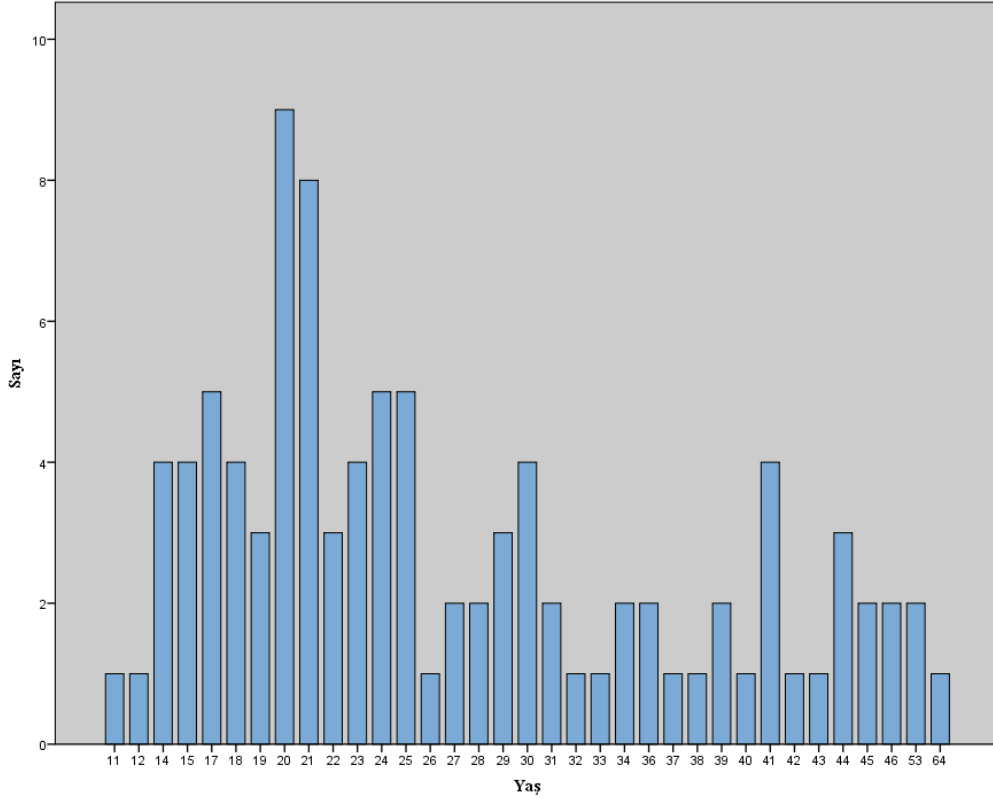
3.6. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon15.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (*Kolmogrov Smirnov*, *Shapiro-Wilk testi*) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılan sayısal değişkenler iki grup arasında "*bağımsız gruplarda t testi*" kullanılarak analiz edildi. Normal dağılmayan sayısal değişkenler iki grup arasında "*Mann Whitney U testi*" kullanılarak analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında "*Ki-kare analizi*" kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 97 hastanın yaş ortalaması $27,2 \pm 10,6$ yıl idi (11-64 yaş). Hastaların %22,7'si (n=22) 11-20 yaş arasında, %47,4'ü (n=46) 21-30 yaş arasında, %13,4'ü (n=13) 31-40 yaş arasında, %13,4'ü (n=13) 41-50 yaş arasında, %3,1'i (n=3) ise 51 yaşından büyüktü. Şekil 2'de hastaların yaş dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 2. Hastaların yaş dağılımları

Hastaların kadın/erkek cinsiyet oranı 1/1,2 idi. Eğitim seviyesi hastaların %3,1'inde (n=3) okuryazar değil, %2,1'inde (n=2) okuryazar, %11,3'ünde (n=11) ilköğretim, %11,3'ünde (n=11) orta öğretim, %39,2'sinde (n=38) lise, %33'ünde (n=32) yüksek öğrenimdi. Medeni durum hastaların %67'sinde (n=65) bekar, %33'ünde (n=32) evli idi. Hastaların neredeyse tamamı (%95,9) Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşamaktaydı. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve dağılımı

Özellik	Dağılım
---------	---------

Yaş	Ort ± SS	27,2 ± 10,6
Cinsiyet	N (%)	
	Kadın	44 (45,4)
	Erkek	53 (54,6)
Eğitim düzeyi	N (%)	
	Okuryazar değil	3 (3,1)
	Okuryazar	2 (2,1)
	İlköğretim	11 (11,3)
	Orta öğretim	11 (11,3)
	Lise	38 (39,2)
	Yüksek öğretim	32 (33,0)
Medeni durum	N (%)	
	Bekar	65 (67)
	Evli	32 (33)
Yaşadığı bölge	N (%)	
	Güneydoğu Anadolu	93 (95,9)
	Doğu Anadolu	3 (3,1)
	Marmara	1 (1)
Mesleği	N (%)	
	Öğrenci	36 (37,1)
	Devlet memuru	16 (16,5)
	İşsiz	16 (16,5)
	Ev hanımı	10 (10,3)
	İşçi	8 (8,2)
	Özel sektör	5 (5,2)
	Serbest meslek	3 (3,1)
	Emekli	1 (1,0)
	Diğer	2 (2,1)
Sigara (+)	N (%)	21 (21,6)
Alkol (+)	N (%)	1 (1,0)

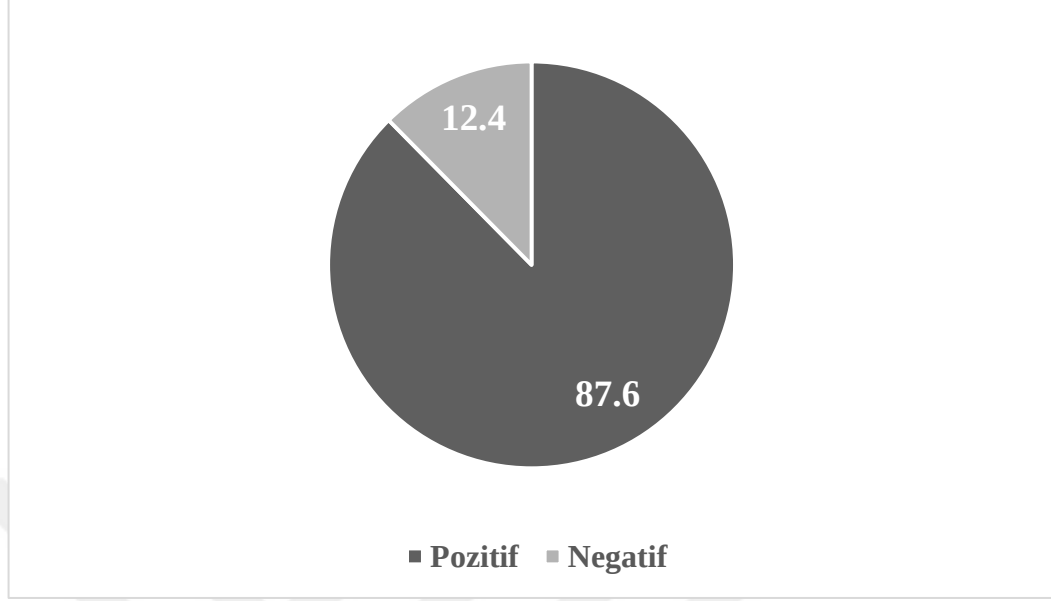
Hastalık başlangıç yaşı $23,6 \pm 10,0$ yıl idi (2-57 yaş). Mevcut lezyonların süresi median 4 ay idi (0,25-312 ay). Hastaların %60,8'inde (n=59) nüks izlenmişti. Nüks izlenen hastalarda median nüks sayısı 3 (1-20 aralığında) idi. Hastaların %40,2'sinde (n=39) lezyonlarda mevsimsel artış öyküsü mevcuttu. En sık izlenen risk faktörleri sırasıyla sıcak nemli iklim (%100), yağlı deri (%46,4) ve sıkı giysilerdi (%32). Bununla birlikte hastaların %18,6'sında (n=18) PV için aile öyküsü, %4,1'inde (n=4) immün supresif ilaç kullanımı mevcuttu. Klinik patern hastaların %77,4'ünde (n=75) sadece pigmente form, %19,6'sında (n=19) akromik form, %1'inde (n=1) sadece rubra form, %1'inde (n=1) pigmente + akromik form, %1'inde (n=1) akromik + rubra formu idi. Akromik formun %47,6'sı 11-20 yaş grubunda yer alırken, pigmente formun %15,8'i 11-20 yaş grubunda yer almaktaydı. Yaygın izlenen lokalizasyon içerisinde

sırasıyla gövde ön yüz (%77,3), sırt (%53,6), boyun (%53,6) ve üst ekstremiteler (%42,3) yer almaktaydı. Lezyon bölgeleri güneşten korunan veya güneşe maruz kalan şeklinde ayrıldığında hastaların %88,7'sinde (n=86) lezyonlar güneşten korunan, %11,3'ü (n=11) güneşe maruz kalan yerlerde idi. Tablo 9'da hastalık ile ilişkili özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların PV ile ilişkili özellikleri

Özellik		Dağılım
Hastalık başlangıç yaşı	<i>Ort ± SS</i>	23,6 ± 10,0
Mevcut lezyonların süresi (ay)	<i>Med (min-max)</i>	4 (0,25-312)
Nüks varlığı (+)	<i>N (%)</i>	59 (60,8)
Nüks sayısı	<i>Med (min-max)</i>	3 (1-20)
Mevsimsel artış	<i>N (%)</i>	75 (77,3)
Kaşıntı	<i>N (%)</i>	39 (40,2)
Risk faktörleri	<i>N (%)</i>	
Sıcak nemli iklim		97 (100)
Yağlı deri		45 (46,4)
Sıkı giysiler		32 (33)
Hiperhidroz		30 (30,9)
Aile öyküsü		18 (18,6)
İmmün supresif ilaç kullanımı		4 (4,1)
Yetersiz beslenme		1 (1,0)
Klinik patern	<i>N (%)</i>	
Sadece Pigmente form		75 (77,4)
Sadece Akromik form		19 (19,6)
Pigmente + Akromik form		1 (1)
Akromik + Rubra form		1 (1)
Sadece Rubra form		1 (1)
Trikromik form		0
Lokalizasyon	<i>N (%)</i>	
Gövde ön yüz		75 (77,3)
Sırt		52 (53,6)
Boyun		52 (53,6)
Üst ekstremiteler		41 (42,3)
Aksilla		10 (10,3)
Yüz		6 (6,2)
Alt ekstremiteler		6 (6,2)
Saçlı deri		4 (4,1)

Hastaların %87,6'sında (n=85) mikoloji sonucu pozitif iken, %12,4'ünde (n=12) negatifti. Şekil 3'te mikoloji sonuçlarının dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 3. Hastaların mikoloji sonuçları ve dağılımı

Hastaların %78,4'ünde (n=76) sistemik komorbid hastalık mevcuttu. Hastaların ortalama komorbid hastalık sayısı $1,2 \pm 0,7$ (1-4 aralığında) idi. En sık izlenen sistemik komorbiditeler sırasıyla psikiyatrik hastalıklar (%5,2), astım (%4,1), DM (%3,1) ve tiroid hastalıkları (%3,1) idi.

Hastaların %48,5'ünde (n=47) ek dermatolojik hastalık mevcuttu. Hastaların ortalama dermatolojik hastalık sayısı $1,3 \pm 0,5$ idi (1-3 aralığında). En sık izlenen dermatolojik komorbiditeler sırasıyla akne vulgaris (%33), seboreik dermatit (%16,5) ve el egzemasıydı (%3,1).

Tablo 10'da hastaların sistemik ve dermatolojik ek hastalıkları gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların sistemik ve dermatolojik komorbid hastalıkları

Özellik	Dağılım
Sistemik hastalık	
Psikiyatrik	5 (5,2)
Astım	4 (4,1)
DM	3 (3,1)
Tiroid	3 (3,1)
Organ nakli	3 (3,1)
Romatolojik	2 (2,1)
HT	1 (1,0)
KVH	1 (1,0)
Nörolojik	1 (1,0)
Dermatolojik	
Akne vulgaris	32 (33)
Seboreik dermatit	16 (16,5)
El egzeması	3 (3,1)
Tinea ingium	2 (2,1)
Pitrosporum folliküli	2 (2,1)
Atopik dermatit	2 (2,1)
Verruka vulgaris	2 (2,1)
Kontakt dermatit	2 (2,1)
Likenoid erüpsiyon	1 (1,0)
Tinea pedis	1 (1,0)
Nevüs sebaceus	1 (1,0)
Keratosis pilaris	1 (1,0)
Pitriazis rosea	0
Melasma	0
Becker nevüs	0
Keloid	0
Psöriasiz	0

*DM; diyabetes mellitus, HT; hipertansiyon, KVH; kardiyovasküler hastalıklar

Daha önce hastaların %58,8'i (n=57) PV için tedavi almamışken, %41,2'si (n=40) almıştı. Tedavi alanların ortalama tedavi sayısı $1,6 \pm 0,6$ idi (1-3 aralığında). Hastaların kullandığı tedaviler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların PV tedavileri ve dağılımı

Özellik	Dağılım
Antifungal krem/çözelti	34 (35,1)
Antifungal şampuan	27 (27,8)
Sistemik itrakonazol	5 (5,2)
Sistemik flukonazol	1 (1,0)
Selenyum sülfid	0
Siklopiroksolamin	0

Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre mikoloji sonuçlarının dağılımı analiz edildi. Yaş ($p=0,618$), cinsiyet ($p=0,130$), eğitim düzeyi ($p=0,970$), medeni durum ($p=0,607$) ve sigara ($p=0,284$) kullanımı açısından mikolojik sonuçların dağılımında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların sosyodemografik özelliklerine göre mikoloji sonuçlarının dağılımı ve analizi

Özellik		Mikoloji (+) N=85	Mikoloji (-) N=12	p değeri
Yaş	Ort $\pm$ SS	27,0 $\pm$ 10,6	28,6 $\pm$ 11,0	0,618 [†]
Cinsiyet	N (%)			0,130 ^{††}
	Kadın	41 (48,2)	3 (25)	
	Erkek	44 (51,8)	9 (75)	
Eğitim düzeyi	N (%)			0,970 ^{††}
	İlköğretim	24 (28,2)	3 (25)	
	Lise	33 (38,8)	5 (41,7)	
	Yüksek öğretim	28 (32,9)	4 (33,3)	
Medeni durum	N (%)			0,607 ^{†††}
	Bekar	57 (67,1)	8 (66,7)	
	Evli	28 (32,9)	4 (33,3)	
Sigara (+)	N (%)	17 (20)	4 (33,3)	0,284 ^{†††}

[†]Bağımsız gruplarda *t* testi, ^{††}Ki-kare testi, ^{†††}Fisher Exact test

Hastaların PV ile ilişkili özelliklerine göre mikoloji sonuçlarının dağılımı analiz edildi. Mevcut lezyonların süresi mikoloji pozitif olan hastalarda daha uzundu ($p=0,006$). Mikoloji pozitif olanlarda pigmente form daha sık ($p=0,026$), akromik form ($p=0,011$) daha nadirdi. Bununla birlikte risk faktörleri ve lokalizasyon açısından mikoloji sonuçlarında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların PV ile ilişkili özelliklerine göre mikoloji sonuçlarının dağılımı ve analizi

Özellik		Mikoloji (+) N=85	Mikoloji (-) N=12	p değeri
Hastalık başlangıç yaşı	Ort ± SS	23,7 ± 10,1	23,2 ± 9,4	0,503 [†]
Mevcut lezyonların süresi (ay)	Med (min-max)	5 (0,25-312)	1,75 (0,25-48)	0,006^{††}
Nüks sayısı	Med (min-max)	1 (0-20)	2 (0-15)	0,630 ^{††}
Mevsimsel artış	N (%)	66 (77,6)	9 (75,0)	0,544*
Kaşıntı	N (%)	33 (38,8)	6 (50)	0,536*
Risk faktörleri				
Yağlı deri		40 (47,1)	5 (41,7)	0,726**
Sıkı giysiler		27 (31,8)	5 (41,7)	0,523*
Hiperhidroz		28 (32,9)	2 (16,7)	0,332**
Aile öyküsü	N (%)	18 (21,2)	0	0,115*
İmmün supresif ilaç	N (%)	4 (4,7)	0	0,584*
Klinik patern	N (%)			
Pigmente form		69 (81,2)	6 (50)	0,026*
Akromik form		13 (15,3)	6 (50)	0,011*
Lokalizasyon	N (%)			
Gövde ön yüz		68 (80)	7 (58,3)	0,136*
Sırt		47 (55,3)	5 (41,7)	0,376**
Boyun		43 (50,6)	9 (75)	0,112**
Üst ekstremité		36 (42,4)	5 (41,7)	0,964**
Aksilla		9 (10,6)	1 (8,3)	0,642*

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Mann Whitney U testi, *Fisher Exact test, **Ki-kare testi,

Hastaların komorbid hastalıklarına göre mikoloji sonuçları analiz edildi. Mikolojisi pozitif olanlarda ek dermatolojik hastalık sayısı daha fazla idi ($p<0,001$). Bununla birlikte sistemik hastalık sayısı ($p=0,539$), sistemik hastalık varlığı ($p=0,719$), ek dermatolojik hastalık varlığı ($p=0,615$) açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların komorbid hastalıklarına göre mikoloji sonuçlarının dağılımı ve analizi

Özellik		Mikoloji (+) N=85	Mikoloji (-) N=12	p değeri
Sistemik hastalık sayısı	Ort ± SS	1,2 ± 0,7	1,0	0,539 [†]
Sistemik hastalık varlığı (+)	N (%)	18 (21,2)	3 (25)	0,719 ^{††}
Ek dermatolojik hastalık sayısı	Ort ± SS	1,3 ± 0,5	1,0	<0,001[†]
Ek dermatolojik hastalık varlığı (+)	N (%)	43 (50,6)	7 (58,3)	0,615*
Akne vulgaris	N (%)	28 (32,9)	4 (33,3)	0,607 ^{††}
Seboreik dermatit	N (%)	13 (15,3)	3 (25)	0,412 ^{††}

[†]Bağımsız gruplarda t testi, ^{††}Fisher Exact test, *Ki-kare testi,

Hastaların tedavilerine göre mikoloji sonuçlarının dağılımı analiz edildi. Tedavilere göre mikoloji sonuçlarında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların tedavilerine göre mikoloji sonuçlarının dağılımı ve analizi

Özellik		Mikoloji (+) N=85	Mikoloji (-) N=12	p değeri
Daha önce tedavi alanlar	N(%)			0,224 [†]
	(+)	33 (38,8)	7 (58,3)	
	(-)	52 (61,2)	5 (41,7)	
Daha önceki tedavi sayısı	Ort ± SS	1,6 ± 0,6	1,8 ± 0,9	0,426 ^{††}
Antifungal şampuan	N(%)	22 (25,9)	5 (41,7)	0,305 [†]
Antifungal krem/çözelti	N(%)	28 (32,9)	6 (50)	0,333 [†]

[†]Fisher Exact test, ^{††}Bağımsız gruplarda t testi

5. TARTIŞMA

Tinea versikolor olarak da isimlendirilen PV stratum korneumun yüzeyel, kronik fungal enfeksiyonudur. Genellikle gövde ve ekstremitelerde izlenen anormal pigmentasyonlu düzensiz maküller ile karakterizedir. Klinik olarak asemptomatik olmasına rağmen hastalarda kozmetik endişeye neden olmaktadır. Malassezia türlerinin neden olduğu PV epidemiyolojisi toplumlara, etnik kökene, deri rengine ve coğrafyaya göre değişmektedir (7,58). Bu nedenle çalışmamızda hastanede takip ettiğimiz PV hastalarının epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Pitiriazis versikolorun özellikle adölesan ve genç yetişkin dönemi etkilediği çok sayıda çalışmada bildirilmiştir (4,59-62). Ghosh ve ark.'nın çalışmasında çoğu PV hastasının genç yaş grubunda olduğu ve hastaların %37,2'sinin 11-20 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir (7). Karakaş ve ark.'nın ülkemizde yaptığı çalışmada 97 hasta değerlendirilmiş, PV'nin en sık etkilediği yaş grubunun 16-30 yaş olduğu belirtilmiştir (63). Tarazooie ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde 94 PV hastasının yaş ortalaması $29,1 \pm 11,1$ olarak bildirilmiş, PV'nin en sık izlendiği yaş gruplarının 20-30 yaş olduğu tespit edilmiştir (64). Santana ve ark.'nın çalışmasında PV'den en sık etkilenen yaş gruplarının 10-19 yaş olduğu bildirilmiştir (1). Çalışmamızda da benzer şekilde hastalarımızın yaş ortalaması $27,2 \pm 10,6$ yıl iken, hastaların %22,7'sinin 11-20 yaş arasında, %47,4'ünün 21-30 yaş arasında olduğu tespit edilmiştir.

Pitiriazis versikolor'un puberte döneminde ve genç yaş gruplarında sık izlenmesi, puberte sırasında sebasöz aktivitenin artmasına bağlanmıştır. Sebasöz aktivitenin artması, lipidlerden zengin bir ortam oluşmasına neden olmakta ve Malassezia türleri lipidlerden zengin çevrede daha kolay büyümektedir. Sonuç olarak PV sebasöz aktivitenin fazla olduğu genç yaş gruplarında sık görülmektedir (65).

Pitiriazis versikolor'da cinsiyet ile ilişkili çelişkili sonuçlar bildirilmesine rağmen, iki cinsiyet arasında sıklık bakımından belirgin fark olmadığı tespit edilmiştir (66,67). Duy Nguyen ve ark.'nın çalışmasında tropikal bir ülkede 10-16 yaşları arasında 1357 öğrenci PV açısından taranmış, 305 kişide klinik ve mikroskopik inceleme ile PV tanısı konmuştur. Bu çalışmada erkek/kadın oranı 1/1 olarak bildirilmiştir (68).

Ancak bu çalışmaların PV'nin yaygın izlendiği tropikal bölgelerde yaşayan hastalarla gerçekleştirilmesi sonuçları etkilemiş olabilir. Tez çalışmamızda ise erkek/kadın oranı 1,2/1 idi. Birbirine yakın oranlarda görülmekle birlikte erkek hastalarımızın oranı daha yüksekti. Erkeklerde PV'nin daha sık izlendiği daha önce de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (7,63). Ghosh ve ark.'nın çalışmasında erkek/kadın oranı 1,44/1 olarak bildirilmiştir (7). Karakaş ve ark.'nın çalışmasında erkek/kadın oranı 2/1 olarak bildirilmiştir (63). Benzer şekilde Rasi ve ark.'nın (69) ve Tarazooie ve ark.'nın (64) İran'da yaptığı çalışmalarda erkek cinsiyet üstünlüğü bildirilmiştir. Pitiriazis versikolor epidemiyolojisinde erkek oranının yüksek olmasında, erkeklerin daha fazla dışarı çıkması sonucu meydana gelen nemli ortam ve aşırı sıcak gibi risk faktörlerine daha fazla maruziyetin etkili olabileceği bildirilmiştir (62,68).

Erkeklerde daha sık izlendiğini bildiren çalışmaların aksine kadın cinsiyet baskınlığı bildiren çalışmalar da mevcuttur (1). Santana ve ark.'nın çalışmalarında erkek/kadın oranı 0,45/1 olarak bildirilmiştir (1). Kadın hakimiyeti izlenen bu çalışmanın tropikal bir bölge olan Brezilya'da yapılması çalışmamıza kıyasla önemli bir farklılıktı. Santana ve ark.'ı PV'nin cinsiyet tercihi olmadığını, ancak kadın cinsiyetin daha fazla izlenmesini kadınların kozmetik nedenlerden ötürü daha sık başvuru ihtiyacı hissetmesine bağlamıştır (1).

Pitiriazis versikolor, hem hiperpigmente hem de hipopigmente lezyonların görülebildiği bir deri hastalığıdır. Ama bu lezyonların dağılımları açısından çalışmalar arasında farklılıklar izlenmektedir. Karakaş ve ark.'nın çalışmasında hastaların %47,4'ünde hiperpigmente lezyonlar izlenirken, %50,5'inde hipopigmente lezyonlar izlendiği bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %2,1'inde her iki form bir arada görülmüştür (63). Çalışmamızda ise hiperpigmente (pigmente) form daha sık (%77,4) izlenirken, hipopigmente (akromik) form daha nadir izlendi (%19,6). Ek olarak, 1 hastada (%1) pigmente ve akromik form bir arada görüldü. 1 hastada rubra form (%1) izlenirken, 1 hastada da rubra form ve akromik form birlikte idi (%1). Bulgularımız hiperpigmente hastalıklar içerisinde PV'nin dikkate alınması gerektiğine, ayrıca PV'nin tanısı ve tetkik edilmesi kolay bir hastalık olması nedeniyle hiperpigmente lezyonların ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiğine işaret etmekteydi.

Santana ve ark.'nın çalışmasında ise hipopigmente lezyonların baskın olduğu (%93,3) olduğu bildirilmiştir (1).

Brezilya, Tayland, İspanya gibi tropikal bölgelerde yapılan çalışmalarda hipopigmente lezyonların daha sık izlendiği gösterilmiştir (70-72). Başka bir tropikal ülke olan Hindistan'da yapılan bir çalışmada da hipopigmente lezyonların ağırlıkta olduğu bildirilmiştir (62).

Malassezia türlerinin yol açtığı melanin üretimindeki farklılıkların lezyon özelliklerine etkisinin olduğu, bu nedenle farklı Malassezia türlerinin baskın olduğu yerlerde lezyon özelliklerinin de farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (1,64). Çalışmamıza mantar kültürü sonuçları dahil edilmediği için farklı Malassezia türlerindeki lezyon özellikleri değerlendirilememiştir.

Nguyen ve ark.'nın yakın zaman önce yaptığı çalışmada hipopigmente lezyonların baskın olduğu (%97) bildirilmiştir (68). Ancak bu çalışmanın tropikal bir ülke olan Vietnam'da yapılması ve çalışmaya sadece 10-16 yaşları arasındaki öğrencilerin dahil edilmesi sonuçları etkilemiş olabilir. Pitiriazis versikolor lezyonları, yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. Jena ve ark.'nın çalışmasında, pediatrik yaş grubunda lezyonların gövdeden ziyade yüzde izlendiği ve hastaların çoğunda hipokromik/akromik formun görüldüğü bildirilmiştir (8). Çalışmamızda da 11-20 yaş grubunda hipopigmente lezyonların, hiperpigmente lezyonlardan daha sık izlenmesi bu sonuçları desteklemekteydi.

Pitiriazis versikolor'da hiperpigmente ve hipopigmente lezyonların patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hiperpigmentasyonun hem inflamasyon hem de melanin üretimindeki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir. Hipopigmente lezyonların ise stratum spinosumda melanozomların azalması ve M.furfurun ultraviyole ışığı bloke etmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Ancak hiperpigmente lezyonları ağırlıkta olan hastalarda etken olarak M. furfurun izole edilmesi ve güneşe maruz kalmayan infantlarda da PV'nin izlenmesi hiperpigmente ve hipopigmente lezyonların patogenezinde hala bilinmeyenlerin olduğuna işaret etmektedir (4,73,74).

Pitiriazis versikolor lezyonları, Malassezia'nın lipofilik özellikte olması nedeniyle gövde, boyun ve ekstremiteler gibi sebasöz alanlarda daha sık izlenmektedir. Çocuklarda ise etkilenen bölgeler içerisinde yüz de yer almaktadır (65). Çalışmamızda lezyonlar en sık gövde (%77,3), sırt (%53,6), boyun (%53,6) ve üst ekstremitelerde (%42,3) idi. Güneşten korunan bölgeler arasında olan gövdede lezyonların sık izlendiği başka çalışmalarda da bildirilmiştir (1,7,63).

Ghosh ve ark.'nın çalışmasında lezyonların en sık gövde ön yüz (%48,1), yüz (%46,3) ve gövde arka yüzde (%41,8) yerleştiği bildirilmiştir (7).

Karakaş ve ark.'nın çalışmasında PV lezyonlarının en sık gövde ön ve arka yüz gibi güneşten korunan bölgelerde olduğu (%62,9), güneşe maruz kalan bölgelerde ise daha az oranda tutulum olduğu (%37,1) bildirilmiştir (63). Bu çalışmada güneşten korunan bölgeler gövde-sırt-aksilla, diğer bölgeler ise güneşe maruz kalan bölgeler şeklinde değerlendirilmiştir. Çalışmamızda bu şekilde bir sınıflama yapıldığında lezyonların %88,7'si güneşten korunan, %11,3'ü güneşe maruz kalan bölgelerde idi. Bununla birlikte farklı çalışmalarda farklı lezyon dağılımları bildirilmiştir. Santana ve ark.'nın çalışmasında lezyonların en sık gövde (%34,3), üst ekstremiteler (%21,9) ve alt ekstremitelerde (%16,1) olduğu bildirilmiştir (1). Sharma ve ark.'nın çalışmasında ise en sık lezyon izlenen bölgelerin boyun (%27,8), gövde arka yüz (%17,5) ve yüz (%12,2) olduğu bildirilmiştir (62).

Çalışmalar arasında lezyon lokalizasyonlarının farklı oranlarda bildirilmesinde bazı çalışmaların tropikal bölgelerde yapılması, hastaların farklı etnik kökene, deri rengine sahip olması ve farklı yaştaki hastaların dahil edilmesi etkili olmuş olabilir. Lezyonların yerleşiminin hastaların yaşına göre farklılık gösterebildiği daha önce bildirilmiştir (62).

Pitiriazis versikolor kolay tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen rekürens oranları yüksektir. Framil ve ark.'nın çalışmasında 12 aylık tedavi sonrasında 102 PV hastası tekrar değerlendirildiğinde vakaların %53'ünde bir ile dört arasında relaps izlendiği bildirilmiştir (75). Bizim çalışmamızda hastalara lezyonların daha önce tekrarlayıp tekrarlamadığı sorulduğunda hastaların %60,8'inde lezyonlarda tekrarlama öyküsü alındı ve ortalama nüks sayısı üç (1-20 aralığında) idi. Bulgularımız PV'de nükslerin yaygın olduğunu desteklemekteydi.

Pitiriazis versikolor için çeşitli risk faktörleri ve komorbid hastalıklar bildirilmiştir. Bu risk faktörleri içerisinde sıcak-nemli iklim, seboreik deri yapısı, deriye yağlı losyonların sürülmesi, sıkı giysiler, hiperhidroz, beslenme bozuklukları, immünsüpresif hastalıklar ve immünsüpresif ilaç kullanımı, kortikosteroid kullanımı, diabetes mellitus, Cushing hastalığı, genetik predispozisyon yer almaktadır (4,22). Çalışmamızda hastalarımızın hepsi (%100) sıcak-nemli iklimde yaşamaktaydı. Bununla birlikte diğer risk faktörlerinin de değişen oranlarda hastalarda izlendiği

görüldü. Hastaların %46,4'ünde yağlı deri, %33'ünde sıkı giysiler, %30,9'unda hiperhidroz, %18,6'sında aile öyküsü, %4,1'inde immüsupresif ilaç kullanımı, %3,1'inde diabetes mellitus ve %1'inde yetersiz beslenme izlendi. PV epidemiyolojisini değerlendiren çalışmalarda bu risk faktörleri farklı oranlarda bildirilmiştir. Karakaş ve ark.'nın çalışmasında hastaların %30,9'unda hiperhidroz izlendiği ifade edilmiştir (63). Çalışmamızda da bu oran %30 idi. Karakaş ve ark.'nın çalışmasında hiperhidroz haricindeki risk faktörlerinin incelenmemesi önemli bir kısıtlılıktı (63). Santana ve ark.'nın çalışmasında hastaların %44,8'inde dehidrate deri olduğu bildirilmiştir (1). Tarazooie ve ark.'nın çalışmasında PV hastalarında risk faktörleri sorgulanmış ve sağlıklı kontrollerle kıyaslanmıştır. Çalışmada PV hastalarında hiperhidroz, allerji gibi predispozan faktörlerin kontrol grubundan daha sık olduğu bildirilmiştir (64). Ghosh ve ark.'nın Hindistan'da yaptığı çalışmada 110 PV hastası değerlendirilmiş ve PV ile birlikte hastaların %2,7'sinde diyabetes mellitus, %2,7'sinde sistemik kortikosteroid veya immüsupresif kullanımı olduğu bildirmiştir. (7). Tarazooie ve ark.'nın (64) çalışmasında PV hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla diyabetin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Diyabetle PV arasındaki ilişkiye immüsupresyon aracılık ediyor olabilir. Hem tip I hem de tip II diyabet hastalarında immün fonksiyonlar etkilenmekte ve immüsupresyon görülmektedir (76,77). İmmüsupresyonun ise PV patogenezinde rolü vardır (4,22).

Güleç ve ark.'nın çalışmasında 102 renal transplant hastası değerlendirilmiş ve hastaların %36,3'ünde PV olduğu bildirilmiştir. Çalışmada immüsupresyonun, fırsatçı fungal enfeksiyonların gelişimini kolaylaştırdığı ve PV için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (78). Bizim çalışmamızda da PV hastalarının %4,1'inde immüsupresif ajan kullanımı mevcuttu. Organ nakli gibi nedenlerden ötürü immüsupresif ajan kullanımı PV'de nöks ile ilişkilidir. Organ nakli hastalarında kütanöz enfeksiyonlar, verruka vulgaris, aktinik keratoz ve kütanöz tümörler sık izlenmektedir (79). Çalışmamızda organ nakilli 2 hastada (%2,1) PV'ye verruka vulgaris eşlik etmesi bunu desteklemekteydi.

Çalışmamızda eşlik eden hastalıklar arasında psikiyatrik hastalıklar (%5.2) ve astım (%4.1) da yer almaktaydı. Deri ve santral sinir sistemi embriyogenez sırasında ektodermden gelişmektedir. Bu nedenle deri ve santral sinir sistemi arasında anatomik ve fonksiyonel bir ilişki bulunmaktadır. Bu doğrultuda, psikiyatrik hastalığı olanlarda primer deri hastalıklarının sık izlendiği bildirilmiştir (80). Çalışmamızda PV

hastalarında en sık izlenen sistemik komorbid hastalıkların başında psikiyatrik durumların olması bunu desteklemektedir.

Atopik dermatit, solunum sistemi allerjisi ile ilişkili olan kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Ayrıca astım ve atopik dermatit genç yaş grubunda sık izlenmektedir (81). Atopik dermatit gelişiminde bakteriler ve çeşitli fungal etkenlerin rolü olduğu ileri sürülmüştür. Bu etkenler içerisinde PV etkeni olan *Malassezia* türleri de yer almaktadır (82). Çalışmamızda PV hastalarında komorbid hastalık olarak astımın sık izlenmesinde atopik dermatitle olan ortak patogenetik mekanizması, aynı zamanda astım ve PV'nin benzer yaş gruplarını etkilemesi önemli nedenler olabilir. Ancak PV ile komorbid hastalıkların ilişkisini gösterebilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, hastalarımızda *Pitiriazis versikolora* eşlik eden deri lezyonları sorgulanmış ve en sık eşlik eden dermatolojik hastalıkların akne (%33) ve seboreik dermatit (%16,5) olduğu tespit edilmiştir. Aknenin sık izlenmesi PV'ye benzer şekilde adolesan yaş grubunda yaygın görülmesiyle ilişkili olabilir. Akne vulgaris, puberte döneminde sık görülmekte, 20 ve 30'lu yaşlara kadar devam edebilmektedir (83,84). Ayrıca sebum üretimindeki artışın PV'de olduğu gibi akne vulgaris gelişiminde de etkili olduğu bildirilmiştir (85). *Pitiriazis versikolor* hastalarına akne vulgarisin sık eşlik etmesinde benzer yaş gruplarını etkilemeleri ve ortak patogenetik mekanizmalara sahip olmalarının rolü olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda akne vulgaristen sonra PV hastalarına en sık eşlik eden dermatolojik hastalığın seboreik dermatit olduğu görüldü. Daha önce yapılan çalışmalarda da iki hastalığın birlikte görülme eğiliminde oldukları bildirilmiştir. Ghosh ve ark.'nın çalışmasında PV'ye en sık eşlik eden dermatolojik hastalığın seboreik dermatit (%10) olduğu belirtilmiştir (7). Ancak bu çalışmada seboreik dermatit haricindeki hastalıklar belirtilmemiştir. Saunte ve ark.'nın yakın zamanda yaptığı derlemede *Malassezia* ilişkili dermatolojik hastalıklardan PV ile seboreik dermatitin birlikte görülme eğiliminde oldukları bildirilmiştir (26). Zander ve ark.'nın 2019 yılındaki çalışmasında ise yaklaşık 160.000 kişi seboreik dermatit sıklığının belirlenmesi açısından değerlendirilmiş, seboreik dermatit sıklığı %3,2 olarak bildirilirken, PV ile seboreik dermatitin birlikte görülme eğiliminde oldukları tespit edilmiştir (86). Seboreik dermatit patogenezinde de PV'de olduğu gibi *Malassezia*

türleri suçlanmaktadır (87,88). Patogenezlerinde ortak etken ajanın olması, iki hastalığın birlikte görülme sıklığını artırmış olabilir.

Akne vulgaris ve seboreik dermatit haricinde PV ile birliktelik gösterdiği bildirilen başka dermatolojik hastalıklar da bulunmaktadır. Malassezia ilişkili dermatolojik hastalıklardan özellikle baş ve boyun dermatiti ve Malassezia folliküliti PV ile birliktelik gösterebilir (26). Çalışmamızdaki hastaların %2,1'inde pitrosporum (malessezia) folliküliti izlendi. Becker nevüsün PV ile ilişkisi ilk defa 1979 yılında tanımlanmış, daha sonra vaka raporlarında da bildirilmiştir. Becker nevüsü ile PV birlikteliğinde Becker nevüste pilosebace bezlerin büyümesi ve değişimi sorumlu tutulmuştur (89). Bizim çalışmamızda eşlik eden Becker nevüsü izlenmedi. Malassezia türlerinin atopik dermatiti alevlendirdiği yönünde veriler bildirilmiştir. (90,91). Tam aksine atopik dermatitle Malassezia türlerinin ilişkili olmadığı yönünde de veriler bulunmaktadır (92). Bizim çalışmamızda ise atopik dermatit birlikteliği oldukça nadirdi.

Komorbid hastalıklarla ilişkili eski bir çalışmada kolej futbolcularında akneden sonra en sık izlenen dermatolojik hastalığın PV olduğu, aynı zamanda tinea cruris, tinea pedis, tinea unguium eşlik ettiği bildirilmiştir (93). Çalışmamızda bir hastada tinea pedis ve iki hastada tinea unguium eşlik etmekteydi. Ancak birliktelik görülen hasta sayısı, PV ile ilişkili olduklarını söyleyebilmek için yeterli değildi.

Çalışmamızda PV olan hastalar arasında sadece birer hastada likenoid erüpsiyon, nevüs sebaceus, keratosis pilaris izlendi. Daha önce bildirilen yayının (94) aksine pitiriazis rosea, melasma ve keloid ise hiçbir hastada izlenmedi. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bu hastalıklarla PV arasında bir ilişki bildirilmemiştir. PV olan hastalarımızda bahsedilen dermatolojik hastalıkların az izlenmesi bunu desteklemektedir.

Malassezia türleri normal deri flora üyesi oldukları için PV'nin eradikasyonunu sağlamak zordur, ancak klinik semptomları azaltan ve mikolojik kür sağlayan birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Pitiriazis versikolor tedavisinde başta topikal ketokonazol olmak üzere topikal antifungaller ilk seçenek tedavidir. Şiddetli vakalarda ise sistemik antifungaller tercih edilmektedir (5). PV şiddetinde sıklıkla lezyonların etkilendiği vücut yüzey alanı dikkate alınmaktadır. Morais ve ark.'ı (95) tarafından şiddetli veya yaygın PV; dört veya daha fazla vücut bölgesinin etkilenmesi veya vücut

yüzey alanının %30'undan fazlasının etkilenmesi şeklinde tanımlanmıştır. Çalışmamızda PV için tedavi alan hastaların büyük kısmı (%85) sadece topikal antifungal kullanmıştı. Tedavi alan hastaların sadece %15'i sistemik antifungal (itrakonazol ve flukonazol) tedavisi almıştı.

Pitiriazis versikolor tanısında hasta anamnezi ile birlikte lezyonların fizik muayenesi büyük yer tutmaktadır. Ancak lezyonların çeşitliliği ve hastalar arasında farklılıklar göstermesi nedeniyle tanıda mikroskopik inceleme kolaylık sağlamaktadır. Basit ve hızlı bir yöntem olması nedeniyle mikolojik bakı tanıda olduğu kadar PV'yi ayırıcı tanısına giren hastalıklardan ayırmada da yardımcıdır (4). Çalışmamızda bu nedenle PV'den şüphelenilen hastalar mikolojik olarak da değerlendirildi.

Klinik olarak PV'den şüphelenilen hastaların mikroskopik incelemesinde farklı pozitiflik oranları bildirilmiştir. Santana ve ark.'nın çalışmasında PV'den şüphelenilen hastaların mikolojik incelemesinin hastaların %66,5'inde (105/158) pozitif olduğu bildirilmiştir (1). Kaur ve ark.'nın (96) çalışmasında ise klinik olarak şüphelenilen 65 hastanın mikroskopik incelemesinde 58'inde (%89,2) PV için tipik görünüm izlenmiştir. Shah ve ark.'nın (97) çalışmasında ise bu oran %88,5 bildirilmiştir. Çalışmamızda ise hastaların %87,6'sında mikolojik inceleme pozitif.

Çalışmamızda mikoloji pozitif olan hastalarda mevcut lezyonların süresi daha uzun, hiperpigmente lezyonlar daha sık (%81,2), hipopigmente lezyonlar daha az (%15,3) ve ek dermatolojik hastalık sayısı daha fazlaydı ($1,3 \pm 0,5$). Bu bulgular mikolojisi pozitif olan hastalarda hastalık şiddetinin daha fazla olduğunu düşündürmekle birlikte fungal yükün fazla olması durumunda mikolojik incelemenin daha yüksek oranda pozitif olduğu da düşünülebilir. Bunun aksine fungal yükün fazla olması durumunda PV kliniği gelişmeyebilir veya hafif semptomlar izlenebilir (98). Diğer taraftan, ev yapımı losyonların kullanımı, daha önce antibiyotik veya antimikrobiyal tedavi kullanımı, duş alma gibi durumlar mikroskopik inceleme sonuçlarını etkilemektedir. Bu durumlar mikroskopisi pozitif ve negatif olan hastaların karşılaştırılmasını etkilemiş olabilir (97). Çalışmamızda mikolojik değerlendirmenin asıl amacı PV hastalarında tanıya yardımcı olduğunu, klinik olarak PV'den şüphelenilen hastalarda hızlıca uygulanabilen verimli bir yöntem olduğunu göstermekti.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. Birincisi çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı kısmen azdı. Ülkemizdeki PV sıklığının tropikal ülkelerden daha az olması ve belirlediğimiz tarihler arasında başvuran hasta sayısının az olması çalışmanın hasta sayısını etkilemişti. İkincisi çalışmamızda kültür sonuçları bildirilmemişti, bu nedenle etken *Malassezia* türleri tanımlanamadı. Hastalarımızın yaklaşık yarısında mantar kültürü incelemesi yapılmasına rağmen, çıkan sonuçların hastaların anamnez, klinik ve mantar bakısı bulguları ile uyumsuz olması nedeniyle mantar kültürü sonuçları çalışmaya dahil edilmedi. Bu konuda ayrıntılı olarak yapılacak olan mantar kültürü sonuçlarının da dahil edileceği prospektif veya kesitsel çalışmalarla PV epidemiyolojisi hakkında daha ayrıntılı bilgiler sağlanabilir.



6. SONUÇ

Pitiriazis versikolor sıklıkla genç yaş grubunu; özellikle de 11-30 yaş grubunu etkilemektedir. Her iki cinsiyette yakın oranlarda izlenmektedir. Hastalarımızın önemli bir kısmında sıcak nemli iklim (%100), yağlı deri (%46,4), sıkı giysiler (%33), hiperhidroz (%30,9), aile öyküsü (%18,6), immün supresif ilaç kullanımı (%4,1) gibi

risk faktörleri mevcuttu. Çalışmamızda PV lezyonların sıklıkla hiperpigmente (%77,4) lezyonlardan oluştuğu, hipopigmente lezyonların (%19,6) daha az olduğu görüldü. Pitiriazis versikolor lezyonları sıklıkla gövde (%77,3), sırt (%53,6), boyun (%53,6) ve üst ekstremitelerde (%42,3) yerleşmişti. Saçlı deri (%4,1), alt ekstremiteler (%6,2) ve yüzde (%6,2) nispeten daha az oranlarda PV lezyonları görüldü. PV'ye en sık eşlik eden sistemik hastalıklar sırasıyla psikiyatrik hastalıklar (%5,2), astım (%4,1) ve diyabet şeklindeydi (%3,1). En sık eşlik eden dermatolojik hastalıklar ise akne vulgaris (%33) ve seboreik dermatit (%16,5) şeklindeydi. Akne vulgaris ve seboreik dermatitin yaygın izlenmesinin, PV ile ortak patogenetik mekanizmalara sahip olmaları ve benzer yaş gruplarını etkilemeleri ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlandı. Hastaların büyük kısmı PV lezyonları için tedavi almazken (58,8), tedavi alanlarda en sık topikal antifungaller (%35,1) ve daha az oranda da sistemik antifungaller (%6,2) kullanılmaktaydı.

Çalışmamızda PV tanısının doğrulanması için mikolojik inceleme yapılmıştı. Hastaların %87,6'sında mikolojik inceleme pozitif. Klinik olarak PV'den şüphelenilen hastalarda mikolojik bakı, tanıya yönelik hızlı ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

7. KAYNAKLAR

1. Santana JO, Azevedo FL, Campos Filho PC. Pityriasis versicolor: clinical-epidemiological characterization of patients in the urban area of Buerarema-BA , Brazil. An Bras Dermatol. 2013;88(2):216-221.

2. Camargo-Sánchez KA, Toledo-Bahena M, Mena-Cedillos C, Ramirez-Cortes E, Toussaint-Caire S, Valencia-Herrera A, et al. Pityriasis Versicolor in Children and Adolescents: an Update. *Curr Fungal Infect Rep* [Internet]. 2019;13(4):157–68.
3. Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija-Fazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol*. 2016;55(5):494-504.
4. Gupta AK, Bluhm R, Summerbell R. Pityriasis versicolor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(1):19–33.
5. Gupta AK, Foley KA. Antifungal Treatment for Pityriasis Versicolor. *J Fungi* (Basel). 2015;1(1):13-29.
6. Kaur M, Narang T, Bala M, Gupte S, Aggarwal P, Manhas A. Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tertiary Care Hospital, Punjab. *Indian J Med Microbiol*. 2013;31(3):270-4.
7. Ghosh SK, Dey SK, Saha I, Barbhuiya JN, Ghosh A, Roy AK. Pityriasis versicolor: a clinicomycological and epidemiological study from a tertiary care hospital. *Indian J Dermatol*. 2008;53(4):182-185.
8. Jena DK, Sengupta S, Dwari BC, Ram MK. Pityriasis versicolor in the pediatric age group. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(4):259-61.
9. Dutta S, Bajaj AK, Basu S, Dikshit A. Pityriasis versicolor: socioeconomic and clinico-mycologic study in India. *Int J Dermatol*. 2002;41(11):823-4.
10. Kallini JR, Riaz F, Khachemoune A. Tinea versicolor in dark-skinned individuals. *Int J Dermatol*. 2014;53(2):137–41.
11. Park HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Skin characteristics in patients with pityriasis versicolor using non-invasive method, MPA5. *Ann Dermatol*. 2012;24(4):444–52.
12. Kelly Ap, Taylor SC. *Dermatology for skin of color*. New York: McGraw Hill; 2016. p. 425–30 (Ch 59).

13. Patterson S, Akintilo L. Tinea Versicolor and Tinea Capitis. In: Vashi N., Maibach H. (eds) *Dermatoanthropology of Ethnic Skin and Hair*. 2017. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-53961-4_11.
14. Wyre HW Jr, Johnson WT. Neonatal pityriasis versicolor. *Arch Dermatol* 1981; 117:752.
15. Faergemann J, Fredriksson T. Experimental infections in rabbits and humans with *Pityrosporum orbiculare* and *P. ovale*. *J Invest Dermatol* 1981; 77:314.
16. Rao GS, Kuruvilla M, Kumar P, Vinod V. Clinico-epidermiological studies on tinea versicolor. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2002;68(4):208–9.
17. Nenoff P, Krüger C, Schaller J, Ginter-Hanselmayer G, Schulte-Beerbühl R, Tietz HJ. Mycology—an update part 2: dermatomycoses: clinical picture and diagnostics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(9):749–77.
18. Hawkins DM, Smidt AC. Superficial fungal infections in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):443–55.
19. Jubert E, Martín-Santiago A, Bernardino M, Bauzá A. Neonatal pityriasis versicolor. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):329–30.
20. Rai MK. Tinea versicolor- An Epidemiology. *JMBT*. 2009; 1(1); 51-56 .
21. Harada K, Saito M, Sugita T, Tsuboi R. *Malassezia* species and their associated skin diseases. *J Dermatol*. 2015;42(3):250-7.
22. Mendez-Tovar LJ. Pathogenesis of dermatophytosis and tinea versicolor. *Clin Dermatol*. 2010;28(2):185-9.
23. Ibekwe PU, Ogunbiyi AO, Besch R, Ruzicka T, Sárdy M. The spectrum of *Malassezia* species isolated from students with pityriasis vesicolor in Nigeria. *Mycoses*. 2015;58(4):203–8.
24. Schwartz RA. Superficial fungal infections. *Lancet*. 2004;364(9440):1173–82.
25. Aljabre SH, et al. Pigmentary changes of tinea versicolor in dark-skinned patients. *Int J Dermatol*. 2001;40(4):273–5.
26. Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ. *Malassezia*-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:112.

27. Rivard SC. Pityriasis versicolor: avoiding pitfalls in disease diagnosis and therapy. *Mil Med.* 2013;178(8):904-6.
28. Goldstein BG, Goldstein AO. Tinea versicolor. Dellavalle RP, Levy M. (eds). In: *UpToDate.* 2021. <https://www.uptodate.com/contents/tinea-versicolor-pityriasis-versicolor>. AD:07.08.21.
29. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Drug safety assessment of oral formulations of ketoconazole. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):325–34.
30. Gupta AK, Lyons DC. The rise and fall of oral ketoconazole. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(4):352–7.
31. Hald M, Arendrup MC, Svejgaard EL, et al. Evidence-based Danish guidelines for the treatment of *Malassezia*-related skin diseases. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(1):12–9.
32. Hu SW, Bigby M. Pityriasis versicolor: a systematic review of interventions. *Arch Dermatol.* 2010;146(10):1132–40.
33. Pantazidou A, Tebruegge M. Recurrent tinea versicolor: treatment with itraconazole or fluconazole? *Arch Dis Child.* 2007;92(11):1040–2.
34. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3(7):20–31.
35. Gupta AK, Lyons DC. Pityriasis versicolor: an update on pharmacological treatment options. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(12):1707-13.
36. Gupta AK, Kogan N, Batra R. Pityriasis versicolor: A review of pharmacological treatment options. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005;6:165–178.
37. Elewski BE. Mechanisms of action of systemic antifungal agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993;28:S28–S34.
38. Lange DS, Richards HM, Guarnieri J, et al. Ketoconazole 2% shampoo in the treatment of tinea versicolor: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998;39:944–950.

39. Di Fonzo EM, Martini P, Mazzatenta C, et al. Comparative efficacy and tolerability of Ketomousse (ketoconazole foam 1%) and ketoconazole cream 2% in the treatment of pityriasis versicolor: results of a prospective, multicentre, randomised study. *Mycoses*. 2008;51(6):532-5.
40. Brogden RN, Goa KE. Adapalene. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of mild to moderate acne. *Drugs* 1997;53:511-19.
41. Shi TW, Zhang JA, Tang YB, Yu HX, Li ZG, Yu JB. A randomized controlled trial of combination treatment with ketoconazole 2% cream and adapalene 0.1% gel in pityriasis versicolor. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(2):143-6.
42. Savin R, Eisen D, Fradin MS, Lebwohl M. Tinea versicolor treated with terbinafine 1% solution. *Int. J. Dermatol*. 1999;38:863–865.
43. Budimulja U, Paul C. One-week terbinafine 1% solution in pityriasis versicolor: Twice-daily application is more effective than once-daily. *J. Dermatol. Treat*. 2002;13:39–40.
44. Gupta AK, Foley KA. Antifungal Treatment for Pityriasis Versicolor. *J Fungi (Basel)*. 2015;1(1):13-29.
45. Faergemann J, Gupta AK, al Mofadi A, Abanami A, Shareaah AA, Marynissen G. Efficacy of itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis (tinea) versicolor. *Arch. Dermatol*. 2002;138:69–73.
46. Galimberti RL, Villalba I, Galarza S, Raimondi A, Flores V. Itraconazole in Pityriasis Versicolor: Ultrastructural Changes in *Malassezia furfur* Produced during Treatment. *Rev. Infect. Dis*. 1987;9:134–8.
47. Ravikumar B, Balachandran C, Sabitha L. Single dose itraconazole therapy in tinea versicolor; a double blind, randomised placebo controlled study. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 1999;65:151.
48. Kokturk A, Kaya TI, Ikizoglu G, Bugdayci R, Koca A. Efficacy of three short-term regimens of itraconazole in the treatment of pityriasis versicolor. *J. Dermatol. Treat*. 2002;13:185–7.

49. Kose O, Bülent Taştan H, Riza Gür A, Kurumlu Z. Comparison of a single 400 mg dose versus a 7-day 200 mg daily dose of itraconazole in the treatment of tinea versicolor. *J. Dermatol. Treat.* 2002;13:77–79.
50. Montero-Gei F, Robles ME, Suchil P. Fluconazole vs. itraconazole in the treatment of tinea versicolor. *Int. J. Dermatol.* 1999;38:601–603.
51. Bhogal CS, Singal A, Baruah MC. Comparative efficacy of ketoconazole and fluconazole in the treatment of pityriasis versicolor: A one year follow-up study. *J. Dermatol.* 2001;28:535–9.
52. Partap R, Kaur I, Chakrabarti A, Kumar B. Single-dose fluconazole versus itraconazole in pityriasis versicolor. *Dermatology.* 2004;208:55–59.
53. Karakaş M, Durdu M, Memişoğlu HR. Oral fluconazole in the treatment of tinea versicolor. *J. Dermatol.* 2005;32:19–21.
54. Dehghan M, Akbari N, Alborzi N, Sadani S, Keshtkar AA. Single-dose oral fluconazole versus topical clotrimazole in patients with pityriasis versicolor: A double-blind randomized controlled trial. *J. Dermatol.* 2010;37:699–702.
55. Faergemann J, Ausma J, Vandeplassche L, Borgers M. The efficacy of oral treatment with pramiconazole in pityriasis versicolor: A phase II a trial. *Br. J. Dermatol.* 2007;156:1385–1388.
56. Faergemann J, Todd G, Pather S, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study of oral pramiconazole in the treatment of pityriasis versicolor. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009;61:971–976.
57. Odds F, Ausma J, Van Gerven F, et al. In vitro and in vivo activities of the novel azole antifungal agent r126638. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(2):388-91.
58. Chaudhary R, Singh S, Banerjee T, Tilak R. Prevalence of different *Malassezia* species in pityriasis versicolor in central India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(2):159-64.
59. Midgley G, Gueho E, Guillot J. Disease caused by *Malassezia* species. In: Ajello L, Hay RJ, editor. *In Topley and Wilson's Microbiology and microbial infections.* 9. Vol. 4. London: Arnold; 1998. pp. 201–211.

60. Burke RC. Tinea versicolor: susceptibility factors and experimental infections in human beings. *J Invest Dermatol*. 1961;36:389–402.
61. Crespo Erchiga V, Ojeda Martos A, Vera Casaño A, Crespo Erchiga A, Sanchez Fajardo F, Guého E. Mycology of pityriasis versicolor. *J Mycol Med*. 1999;9:143–148.
62. Sharma A, Rabha D, Choraria S, Hazarika D, Ahmed G, Hazarika NK. Clinicomycological profile of pityriasis versicolor in Assam. *Indian J Pathol Microbiol*. 2016;59(2):159-65.
63. Karakaş M, Turaç-Biçer A, Ilkit M, Durdu M, Seydaoğlu G. Epidemiology of pityriasis versicolor in Adana, Turkey. *J Dermatol*. 2009;36(7):377-82.
64. Tarazooie B, Kordbacheh P, Zaini F, et al. Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tehran, Iran. *BMC Dermatol*. 2004;4:5.
65. Karray M, McKinney WP. Tinea Versicolor. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482500/>.
66. Alvarado Z, Pereira C. Fungal diseases in children and adolescents in a referral centre in Bogota, Colombia. *Mycoses*. 2018;61(8):543-548.
67. De Luca DA, Maiani Z, Averbukh M. A study of skin disease spectrum occurring in Angola phototype V-VI population in Luanda. *Int J Dermatol*. 2018;57(7):849-855.
68. Duy Nguyen B, Thi Thanh Vo H, Dinh Thi Thanh M, et al. Epidemiological characterization of pityriasis versicolor and distribution of *Malassezia* species among students in Hai Phong city, Vietnam. *Curr Med Mycol*. 2020;6(2):11-17.
69. Rasi A, Naderi R, Behzadi AH, et al. *Malassezia* yeast species isolated from Iranian patients with pityriasis versicolor in a prospective study. *Mycoses*. 2010;53(4):350-5.
70. Aspiroz C, Ara M, Varea M, Rezusta A, Rubio C. Isolation of *Malassezia globosa* and *M. sympodialis* from patients with pityriasis versicolor in Spain. *Mycopathologia*. 2001;154:111–117.

71. Franil VM de S, Melhem MSC, Szeszs MW, Corneta EC, Zaitz C. Pitiríaseversicolor: isolamento e identificação das principais espécies de *Malassezia*. *An Bras Dermatol*. 2010;85:111–114.
72. Imwidthaya P, Thianprasit M, Srimuang S. A study of pityriasis versicolor in Bangkok (Thailand) *Mycopathologia*. 1989;105:157–161.
73. Karaoui R, Bou-Resli M, Al-Zaid NS. Tinea versicolor: ultrastructural studies on hypopigmented and hyperpigmented skin. *Dermatologica*. 1981; 162: 69–85.
74. Charles CR, Sire DJ, Johnson BL, Beidler JG. Hypopigmentation in tinea versicolor: a histochemical and electronmicroscopic study. *Int J Dermatol*. 1973; 12: 48–52.
75. Framil VM, Melhem MS, Szeszs MW, Zaitz C. New aspects in the clinical course of pityriasis versicolor. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1135-40.
76. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(5):442-449.
77. Szablewski L. Role of immune system in type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Int Immunopharmacol*. 2014;22(1):182-91.
78. Güleç AT, Demirbilek M, Seçkin D, Can F, Saray Y, Sarifakioglu E, Haberal M. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):187-92.
79. Oliveira WRP, Tirico MCCP, Souza AAV, Codarin FR, Silva LLC, Festa Neto C. Skin lesions in organ transplant recipients: a study of 177 consecutive Brazilian patients. *Int J Dermatol*. 2019;58(4):440-448.
80. Mavrogiorgou P, Mersmann C, Gerlach G, Herpertz S, Juckel G. Skin Diseases in Patients with Primary Psychiatric Disorders. *Psychiatry Investig*. 2020;17(2):157-162.
81. Galli E, Gianni S, Auricchio G, Brunetti E, Mancino G, Rossi P. Atopic dermatitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(5):540-3.
82. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(4):545-563.

83. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474-85.
84. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;7:13-25.
85. Knor T. The pathogenesis of acne. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2005;13(1):44-9.
86. Zander N, Sommer R, Schäfer I, et al. Epidemiology and dermatological comorbidity of seborrhoeic dermatitis: population-based study in 161 269 employees. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):743-748.
87. Hay RJ. Malassezia, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview. *Br J Dermatol*. 2011;165 Suppl 2:2-8.
88. Zarei-Mahmoudabadi A, Zarrin M, Mehdinezhad F. Seborrheic dermatitis due to Malassezia species in Ahvaz, Iran. *Iran J Microbiol*. 2013;5(3):268-71.
89. Sharma M, Kansal NK, Gautam RK. A case of Becker's nevus with pityriasis versicolor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1827-8.
90. Waersted A, Hjorth N. Pityrosporum orbiculare-a pathogenic factor in atopic dermatitis of the face, scalp and neck? *Acta Dermatol Venereol*. 1985; 114: 146–148.
91. Wessels MW, Doekes G, Van Ieperen-van Kijk AG, Koers WJ, Young E. IgE antibodies to Pityrosporum orbiculare in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1991; 125: 227–232.
92. Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of Malassezia species isolated from patients with seborrhoeic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol*. 2000;38(5):337-41.
93. McDaniel WE. Tinea Versicolor. *Arch Dermatol*. 1977;113(4):519–520.
94. Saradha KP. A Clinico-Mycological study of 100 cases of Pityriasis Versicolor. Masters thesis, Madras Medical College, Chennai. 2008.
95. Morais PM, Cunha Mda G, Frota MZ. Clinical aspects of patients with pityriasis versicolor seen at a referral center for tropical dermatology in Manaus, Amazonas, Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;85(6):797-803.

96. Kaur M, Narang T, Bala M, Gupte S, Aggarwal P, Manhas A. Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tertiary Care Hospital, Punjab. *Indian J Med Microbiol.* 2013;31(3):270-4.
97. Shah A, Koticha A, Ubale M, Wanjare S, Mehta P, Khopkar U. Identification and speciation of *malassezia* in patients clinically suspected of having pityriasis versicolor. *Indian J Dermatol.* 2013;58(3):239.
98. Gaitanis G, Velegraki A, Mayser P, Bassukas ID. Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):455-463.

