

DERMATOLOJİDE GELİŞMELER

Y. TÜZÜN
H. SAVAŞKAN
A. KOTOĞYAN
E. H. AYDEMİR
M. C. MAT
S. SERDAROĞLU

Dermatolojide Gelişmeler

EDİTÖR

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

*İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı
Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği İkinci Başkanı*

YARDIMCI EDİTÖRLER

Prof. Dr. Hafit SAVAŞKAN

*Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu Düzenleme Kurulu Başkanı
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*

Prof. Dr. Agop KOTOĞYAN

*Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği Başkanı
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*

Prof. Dr. Ertuğrul H. AYDEMİR

*Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği Genel Sekreteri
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi*

Doç. Dr. M. Cem MAT

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Server SERDAROĞLU

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

DERMATOLOJİDE GELİŞMELER

Y. TÜZÜN
H. SAVAŞKAN
A. KOTOĞYAN
E. H. AYDEMİR
M. C. MAT
S. SERDAROĞLU

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve
Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği, İstanbul, 1991

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği (İstanbul) Yayınıdır. © 1991

Baskı: Teknografik Matbaacılık, Cemal Nadir Sok. 24, Cağaloğlu, İstanbul. Tel: 527 41 65

Cilt : Barın A.Ş., Boyacı Ahmet Sok. 6-8, Barın Han, Çemberlitaş-İstanbul. Tel: 516 18 79

Önsöz

Dermatoloji, dünyadaki bilimsel ve teknolojik tüm gelişmelere paralel olarak başdöndürücü gelişmeler göstermekte ve bunun sonucu olarak da nedeni bilinmeyen dermatoz sayısı giderek azalmaktadır. Bu noktaya varılmış olması, dermatolojinin tek başına bir ağaç değil de, genel tıp ağacının büyük ana dallarından birisi olduğu; bu ağacın kökü ile uğraşmanın da, çok ilginç olan küçük uç dallarla uğraşmaktan daha fazla gelişme sağlayabileceği kavramının artık gelişmiş olmasına bağlıdır. Uç dallarla uğraşmayı, ihmal etmemiz gerektiğini de sanmıyorum. Ancak uç dallara kökten başlayarak gelmeli, gövdeden geçerken de diğer tıp dalları ile işbirliği içinde bulunmamız gerekmektedir. Bu ise "Multidisipliner çalışma" kavramını gündeme getirmektedir. Eğer Türk dermatolojisinin bir yere varabilmesini istiyorsak, bu kavramın tüm dermatologlarımızda gelişmiş olmasının gerektiği inancındayım.

Bugün Türkiye'de, magazin nitelikli olanları hariç tutacak olursak, biri Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneğimizin yayın organı olan "Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi", diğeri ise Ankara Cüzam Savaş ve Araştırma Derneği'nin yayın organı olan "Lepra Mecmuası" olmak üzere iki dermatoloji dergisi yayınlanmaktadır. Ortalama olarak ülke başına düşen dermatoloji dergisi sayısı 1'in altında olduğuna göre, ülkemizdeki bu sayı, en azından şimdilik yeterli görünmektedir. Ancak, 1991 yılı içinde ikisi İstanbul'da, biri İzmir'de ve biri de Ankara'da olmak üzere dört dermatoloji simpozyumu düzenlenmiş olmasını ve her birinin de oldukça ilgi görmesini, ülkemizdeki dermatolojinin de büyük bir gelişme içinde olduğunun bir göstergesi olarak düşünüyorum.

Böyle hızlı bir gelişme süreci içinde bulunan ve ilerisi için bizlere oldukça büyük ümitler veren dermatolojimize, bu kitapla, küçük de olsa bir katkımızın olması nedeniyle gerek Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı olarak, gerekse Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği olarak çok kıvançlı olduğumuzu belirtmek istiyorum.

6

Gerek Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumunu hazırlamamız, gerekse bu kitabın basılması konusunda bizden her türlü yardımı esirgemeyen tüm kişi ve kuruluşlara Anabilim Dalımız ve Derneğimiz adına şükranlarımızı sunmayı borç biliyoruz.

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Açılış Konuşmaları

Değerli Meslektaşlarım,

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ile Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği'nin birlikte düzenledikleri İstanbul I. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu'na hoş geldiniz. Hepinizi hürmetle selamlarım.

Çağımızın Tıp bilimi, bilimler içinde en süratli gelişmeyi gösteren bir bilim koludur. Hekimler de hastalarını en iyi bilgilere göre teşhis ve tedavi etme amacıyla olan kişilerdir. Bu nedenle insanları hastalıklardan korumak için tıpdaki son gelişmeleri yakinen takip etmek ve bunların pratikteki uygulamalarını öğrenerek hastaların tedavisini çağdaş tıp koşullarına göre sağlamak amacındadırlar.

Dünyada ve ülkemizde, çağın endüstride ve insan yaşamında getirdiği yenilikler ile süratli gelişmeler ve değişimler, buna bağlı yeni hastalıkların oluşmasına ve buna paralel olarak deri hastalıklarında da yeni mesleki ve kimyasal etkenlerle çağın hastalıklarının oluşmasına neden olmaktadır.

Tıp biliminin süratli gelişmesine uygun olarak literatürü de çoğalmakta ve genişlemektedir. Olanakları olan tıp merkezlerinde bile, yeni gelişmeleri takip etmenin güçlüğü yaşanırken, bundan mahrum veya kısıtlı olan müesseselerde görevli dermatologların yeni gelişmeleri öğrenmelerinin mümkün olamayacağını dikkate alarak, İstanbul'da Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu çalışmalarını başlatmış bulunuyoruz. Geleceğin koşulları olarak sağladığı takdirde iki sene bir bu simpozyuma devam etmek amacımızdır.

Deri, organlarımızdaki hastalık belirtilerini dışa yansıtan bir aynadır. Bundan dolayı da diğer tıp dalları ile dermatolojinin yakın ilişkisi vardır. Tıptaki gelişmeler diğer ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de anabilim dallarını kendi içlerinde bilim dallarına ayırmış durumdadır. Örneğin pediatrik dermatoloji, dermatopatoloji, kozmetoloji, dermatosirürji, veneroloji gibi... Bu gelişmelerin ülkemizde de yakın bir gelecekte olmasını temenni etmekteyiz.

Simpozyumumuzda sunulacak konuları katılamayan dermatolog arkadaşlarımıza duyurmak amacı ile, imkanlar izin verirse yayınlamak amaç ve kararındayız.

Uğraşın olduğu yerde hata ve kusur da vardır. Hata ve kusurun bulunmadığı yerde ise atılım ve başarı da olmaz. Sizlerden, olacağından şüphemiz olmayan kusurlarımız için baştan özür diler, gelecekte daha kusursuz ve başarılı simpozyumlar yapabilmek için samimi eleştirilerinizi bekleriz.

Simpozyumumuzda konuşma lûtfunda bulunan ve böylece bizlere onur ve bahtiyarlık veren değerli konuşmacılara ve huzurları ile bizleri onurlandıran davetlilere, bu güzel Oditoryumu Üniversitemize kazandırarak simpozyumumuzun yapılmasını sağlayan rektörümüze, düzenleme kurulumuza yardımcı olan ewelki ve şimdiki dekanımıza ve fakültemizin diğer bütün idari personeline, yadrimı geçen ilaç firmalarına ve katkıda bulunan bütün kişilere, düzenleme kurulumuz ve şahsım adına teşekkürlerimi sunarım.

Prof. Dr. Hafit SAVAŞKAN

Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu
Düzenleme Kurulu Başkanı

Değerli Meslektaşlarım,

I. Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu'nun açılışına hoş geldiniz.

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nın birlikte, her iki yılda bir düzenlemeyi kararlaştırdığı Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu'nun birincisini düzenlemekten gururlu ve kıvançlıyız. Daha sonraki yıllarda da Dernek Yönetim Kurulları ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üye ve yardımcılarının bu simpozyumun devamını sağlayacaklarından eminim. Simpozyum ve kongre düzenlemek onurlu ve asil bir görevdir. Fakat bir çok zorluğun bulunduğunu sizler de takdir edersiniz. Bizler, bütün imkanlarımızı kullanarak kusursuz, muntazam, sosyal içeriği zengin, bilimsel düzeyi yüksek bir simpozyum yapmak için çalıştık. Bütün bu çalışmalarımıza rağmen eksikliklerimiz olabilir. Bunları hoşgörünüze bırakıyorum.

Simpozyumların düzenlenmesindeki amaç, son yıllarda yurt içi ve yurt dışında dermatoloji alanındaki yenilikleri, bilimsel araştırmaları, tanı ve tedavi kriterlerini, tıbbi teknolojiyi meslektaşlarımıza bildirmek, Türk Dermatoloji'sini çağdaş dermatolojinin bilimsel seviyesine yükseltmektir.

Elinizdeki simpozyum programında görüldüğü üzere yurdumuzun muhtelif üniversitelerine ait değerli öğretim üyeleri tarafından en yeni bilgilerin ışığı altında, çok değerli konularda bildiriler sunulacaktır. Bu bildirileri bir simpozyum kitabı halinde bastırarak en kısa zamanda sizlere sunacağımıza Dernek Yönetim Kurulu adına söz veriyorum.

Bu simpozyumda çok değerli bir töreni izleme fırsatı bulacağız. Türk Dermatoloji Derneği, Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği'nin değerli üyesi ve Sağlık Bakanlığı Haseki Hastanesi Deri Hastalıkları Kliniği eski şeflerinden merhum Dr. Kemal Turgut'un adına ailesi tarafından her yıl dermatoloji alanında başarılı bir bilimsel esere verilmek üzere, bir ödül konmuştur. Dr. Kemal Turgut Araştırma Ödülü adı verilen bu ödül, her yıl Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği'nin düzenleyeceği bir simpozyum veya bilimsel toplantıda verilecektir. İşte bu ödül töreninin birincisini, bugün, biraz sonra izleyeceğiz.

Simpozyumun hazırlanmasında bizi destekleyen ve yardımlarını esirgemenen tüm kişi ve kuruluşlara sonsuz teşekkürlerimi bildiririm.

Simpozyumun bütün meslektaşlarıma, Türk ve Dünya Tıbbına hayırlı, yararlı ve başarılı olmasını dileyerek saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Agop KOTOĞYAN

Deri ve Zührevi Hastalıklar

Derneği Başkanı

Yazarlar

Prof. Dr. Sevinç AKKAYA

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı, Ankara

Prof. Dr. Ertuğrul H. AYDEMİR

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Prof. Dr. Orhan BARANSÜ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Uzm. Dr. Alev EKEN

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Nizamettin ERBAKAN

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi, Ankara

Prof. Dr. Ali Tahsin GÜNEŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı, İzmir

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜRER

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı, Ankara

Uzm. Dr. Aydın İŞÇİMEN

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Agop KOTOĞYAN

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Doç. Dr. M. Cem MAT

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Prof. Dr. Hamdi R. MEMİŞOĞLU

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı, Adana

Prof. Dr. Faruk NEMLİOĞLU

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul

Doç. Dr. Nahide ONSUN

SB Beyoğlu Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Hafit SAVAŞKAN

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Doç. Dr. Server SERDAROĞLU

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Prof. Dr. Ümit SOYUER

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı, Kayseri

Prof. Dr. Atif TAŞPINAR

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı, Ankara

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı, İstanbul

Prof. Dr. Nükhet TÜZÜNER

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

Prof. Dr. Orhan N. ULUTİN

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi, İstanbul

İçindekiler

Dermatolojide aciliyet gösteren durumlar. <i>F. Nemlioğlu</i>	17
Dermatofitozlarda tanı kriterleri. <i>N. Erbakan</i>	23
Prurituslar. <i>S. Akkaya</i>	33
Sebore tedavisi. <i>A. Taşpınar</i>	43
Deri yaşlanması ve buna yönelik tedaviler. <i>Ü. Soyuer, A. Eken</i>	59
Oral Retinoidler. <i>H. Savaşkan</i>	67
Esansiyel yağ asitleri - Eikosanoid sistem ve deri. <i>N. Onsun, Y. Tüzün</i>	75
Normal ve patolojik durumlarda endotel hücre fonksiyonu. <i>O.N. Ulutin</i>	89
Vaskülitlerde etyopatogenez ve patoloji-klinik korrelasyonu. <i>N. Tüzüner</i>	99
Trombotik deri hastalıkları. <i>M.C. Mat</i>	111
Malign melanomda tedavi yöntemleri. <i>A. Kotoğyan, A. İşçimen</i>	129
Güneşten koruyucular. <i>E.H. Aydemir</i>	161
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve artış nedenleri. <i>H.R. Memişoğlu</i>	173

Genital akıntılarda tanı yöntemleri. <i>S. Serdaroğlu, O. Baransü</i>	181
Genital akıntılarının tedavi yöntemleri. <i>O. Baransü, S. Serdaroğlu</i> .	197
Likenoid doku reaksiyonları. <i>M.A. Gürer</i>	203
Dermatoloji ve endokrinoloji. <i>A.T. Güneş</i>	213
Kapanış konuşması. <i>H. Savaşkan</i>	224
İndeks	225

Dermatolojide Aciliyet Gösteren Durumlar

Prof. Dr. Faruk NEMLİOĞLU

Tıbbın birçok dalında olduğu gibi, dermatolojide de hayati pronostik taşıyan ve aciliyet gösteren dermatozlar bulunmaktadır. Hiç şüphesiz bu gibi durumlarda, günün her saatinde vazife görebilen yoğun bakım ve acil konsültasyon ünitelerinin varlığına gerek vardır.

Bu tarz klinik tablolar içerisinde geniş yüzeyleri tutan yanık olguları, «*Necrolyse toxique epidermique*» de dediğimiz *Lyell* sendromu, büllöz pemfigoid gibi otoimmün büllü dermatozlar, eritrodermiler, *Quincke* ödemi, erizipel, nekrozan sellülitler, yaygın herpes simpleks, yaygın deri nekrozları, şiddetli seyreden vaskülitlere yer vermek mümkündür.

Bir dermatoz niçin ve nasıl hayati bir pronostik taşıyabilir ? Hiç şüphesiz burada en önemli rol, «*Détresse cutanée aigue*» dediğimiz, derinin çeşitli fonksiyonlarının akut şekilde bozulmasıdır. Grav şekilde seyreden bir dermatozun tabiatı ne olursa olsun, derinin metabolik, termik, hemodinamik, nutrisyonel ve immunolojik görevlerinde değişik, önemli bozukluklar husule gelir. Örneğin, ikinci derece yanıklarda litrede 40 g'a kadar varabilen ve deriye ait proteik eksüdasyon, *Lyell* sendromu ve bazı otoimmün büllöz dermatozlarda önemli derecelere ulaşabilen elektrolit ve sıvı kayıpları, eritrodermilerde endojen hiperkatabolizm ile ilgili hipoalbuminemi, interlökin gibi bazı mediyatörlerin liberasyonu, termoregülasyon bozuklukları, periferik dokularda insüline direnç ve metabolik asidoza eğilimin oluşumu gibi önemli değişiklikleri saymak mümkündür. Hiç şüphesiz, bu suretle hızlı şekilde gelişen organik böbrek yetmezliği ve kalbe ait defeyans riskleri ile birlikte hipovoleminin yerleştiği gözlenir.

Aciliyet gösteren bu dermatozlarda mortalite oranı oldukça yüksektir ve mortalitenin başlıca nedeni, infeksiyonun oluşabilmesidir. Hiç şüphesiz, infeksiyonun dışında hastaların yaşı, deri lezyonlarının yaygınlığı, nötrope ni ve ürenin yükselmesi gibi haller de bu klinik tabloların gelişmesini etkileyen faktörlerdir.

İnfeksiyona neden olan başlıca bakteriler *Staphylococcus aureus* ve ba-

zan da genel kortikoterapi veya geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinden sonra ortaya çıkan Gram (-) basillerdir.

Aciliyet gösteren dermatozların klinik görüntülerini kısaca belirtmeyi uygun görüyorum.

Lyell Sendromu

Büllöz dermatozlar içerisinde en şiddetli seyreden ve % 25 oranında mortaliteye yol açan klinik bir tablodur. Dermanın üzerinde epiderminin akut bir nekrozu ile karakterizedir ve dramatik şekilde hızla gelişir. Deri yüzeyinde diffüz bir eritem oluşur ve bu eritemli zemin üzerinde epiderminin geniş lambolar halinde ayrıldığı görülür. *Nikolsky* belirtisi pozitiftir. Dekolmanın altında koyu kırmızı, sızıntılı veya kanayan bir dermis gözlenir. Hastalarda yüksek ateş bulunmaktadır. Bütün mukoza yüzeylerinin tutulmuş olduğu ve erozyonlarla kaplandığı görülür. Özellikle gözlerdeki yerleşmeler körlüğe kadar gidebilen sekeller bırakır.

Lyell sendromunun oluşumunda bir kısım olgularda, medikamantöz bir orijin saptanır. Bu konuda, bilhassa sülfamidler ön planda rol oynarlar. Ayrıca antikonvulsif ilaçları ve nonsteroid antiinflamatuvarları da saymak mümkündür. Bununla birlikte *Lyell* sendromunun nedeni henüz bilinmemektedir. Oluşumunda genetik, viral, immunolojik ve toksik faktörlerin rolleri sayılmaktadır.

Lyell sendromunun ayırıcı tanısında, «*Epidermolyse Staphylococcique*» ön planda yer alır. Bu klinik tablo fokal cerahatli bir infeksiyondan *Staphylococcus aureus* suşlarının toksinlerine bağlı olarak gelişir. Daha ziyade süt çocukları ve küçük yaştaki çocuklarda, nadiren erişkinlerde gözlenir. *Lyell* sendromunun aksine, mukozaları tutmaz ve histolojisinde intraepidermik klivaj bulunur. Antibiyotik tedavisi ile de epidermolizin bir kaç saat içinde durduğu gözlenir.

Bazı *Lyell* sendromu olgularının ayırıcı tanısında; *Stevens - Johnson* sendromu, *Zumbusch* tipi püstüler psoriasis ve büllöz ilaç toksidermileri gibi tablolar düşünülebilirse de bunların kendilerine has klinik ve histolojik bulguları ile ayırt edilmeleri mümkündür.

Lyell sendromunun tedavisi semptomatiktir. Bu gibi hastaların bir an

önce, yoğun bakım ve konsültasyon ünitelerine sevki gereklidir.

Otoimmün Büllöz Dermatozlar

Halen, büllöz pemfigoidlerde mortalite oranının yüksek olduğu ve bu durumun hastaların yaşı, kortikosteroid ve immunosupressif tedavilerin yol açtığı yüksek infeksiyon riskleri ile ilgili olduğu bilinmektedir. Bu gibi olgularda klinik tanı; sitodiyagnostik, histoloji, direkt ve indirekt immunofloresans gibi tamamlayıcı muayenelerle kesinlik kazanır.

Herpes Dissemineé (Kaposi - Juliusberg Sendromu)

Bu viral infeksiyon tablosunda klinik tanı bazan atipik klinik lezyonlardan dolayı güç olabilir. Örneğin atopi ve eritrodermi gibi alttaki bir dermatozla bağlı polimorfizmden dolayı erozyonlar veya dağınık, yuvarlak krutlu plaklar şeklinde görünebilirler. Bu gibi durumlarda antiviral tedavi klinik tanıyı kesinleştirir.

Nekrozan Sellülitler

Bu klinik tabloda, önemli genel ve lokal bozukluklar gözlenir. Örneğin konfüzyon hali, şok durumu, balmumsu bir renk ve lokal olarak da deride anestezi, nekroz, krepitasyon ve ileri derecede ağrı mevcuttur. Bu itibarla ateşli, ağrılı, iri, koyu kırmızı bir bacak karşısında; nekrozan sellüitten şüphelenmek gerekir. Bu hastalar hızla yoğun bakım ünitesine sevk edilmeli ve orada mediko-şirürjikal bir tedaviye tabi tutulmalıdırlar.

Eritrodermi

Eritrodermilerde, nedeni ne olursa olsun, bilhassa yaşlı kimselerde hayati bir pronostik söz konusudur. Bu gibi hastalarda ağır termoregülasyon bozuklukları, infeksiyöz, kardiyak ve nutrisyonel komplikasyonlar gelişir ve yoğun bakım ünitelerinde ancak semptomatik tedavi uygulanabilir.

Yüzde Görülen Akut Ödemler

Yüz sathında müşahade edilen ve akut şekilde ortaya çıkan ödem hallerinde, etyolojik tamda bazan güçlükler doğabilir ve hastalar yanlış tedavilere yöneltilerler. Bu itibarla, bu gibi olgular karşısında dikkatli semiyolojik bir inceleme gerekebilir. Örneğin bir eritemin varlığı veya yokluğu, kaşıntı, ağrı, ateş, sulantı hali gibi semptomlar, *Quincke* ödemi, erizipel, ekzema, hatta zonanın ayırt edilmesine yardım eden bulgular olurlar. Bu klinik

tablolar, ekzema hariç, acil hospitalizasyonu gerektirirler.

Aciliyet gösteren bir dermatoz karşısında, yapılması gereken pratik davranışlar neler olmalıdır ?

Hiç şüphesiz, bu gibi durumlarda, spesifik dermatolojik tamamlayıcı muayeneler gerekir. Örneğin, şüpheli büllöz bir lezyonun zemininden yapılan kazıma ile alınan materyel bir lamın üzerine yayılarak boyanır ve sitodiyagnostik muayene kolayca tamamlanır. Böylece, balonizan ve multinükleer hücreleri görmekle Herpes virusu ile oluşan viral dermatozun tanısına olanak sağlanır. Sitodiyagnostik inceleme ile pemfigusun karakteristik akantolitik hücrelerini de görmek mümkün olur.

İnfeksiyöz bir dermatozu açan bakteriyi izole etmek veya yaygın bir dermatozun süper infeksiyonunu belirtmek gerektiğinde bakteriyolojik muayeneler yapılır. Bu gibi hallerde, açık lezyonlardan materyel bir eküvyon ile alınır. Kapalı lezyonlarda ve bilhassa sellülit olgularında deri altı ponksiyon tekniğinden yararlanılır. Bir kaç cc serum fizyolojik zerkedildikten sonra, bir kaç defa aspire edilir ve alınan materyel doğrudan doğruya bakteriyoloji laboratuvarına sevk edilir.

Bir deri biyopsisi; kısa zamanda *Lyell* sendromunu stafilokoksik epidermolizden ayırt etmeyi sağlar. Bilindiği üzere, *Lyell* sendromunda dermoepidermik klivaj, diğerinde ise stratum korneum altında intraepidermik klivaj tesbit edilir.

Aciliyet gösteren dermatolojik olgularda kullanılacak ilaç sayısı pek fazla değildir. Penisilin G veya eritromisin gibi antibiyotikler, antiviral ilaçlar (asiklovir), antiallerjikler (anafilaktik bir şok veya grav seyreden bir *Quincke* ödeminde adrenalin endikedir, buna oral veya parenteral yoldan antihistaminikler de eklenir) bu grupta sayılabilir. Kortikoterapi ise, birdenbire ortaya çıkan hipersensitivite lezyonlarında endikasyon kazanır. Bu gibi hallerin dışında sistemik bir kortikoterapi uygulanmamalıdır.

Hipovolemi halinde ise, çok hızlı olarak makromoleküllerle yerine koyma tedavisine başvurulması gerekir.

Aciliyet gösteren dermatozlarda tam tanı konmadan herhangi bir antibiyotik tedavisi yapılmamalıdır. Ancak erizipel, infeksiyöz sellülitler, impeti-

go olgularında bakteriyolojik muayene sonucunu beklemeden antibiyotik tedavisi uygulanabilir. Yine bu gibi aciliyet durumlarında kesin tanıyı güçleştiren renkli antiseptiklerden de kaçınmak gerekir.

Bu yazıda özetle, dermatolojide aciliyet gösteren dermatozların klinik tanımı ve oluşum mekanizması, mortalite nedenleri belirtildi. Bu gibi hal-ler karşısında dermatoloji kliniklerinde yoğun bakım ve konsültasyon ün-İtelerinin varlığının önemi üzerinde duruldu.

Kaynaklar

- 1 - Chosidow O, Roujeau JC, Revuz J : Syndrome de Lyell (necrose epidermique toxique). *Encyc. Médico-Chirurgicale*. Numero Special 1-1991.
- 2 - Chosidow O, Roujeau JC, Revuz J : Les urgences en dermatologie. *La Presse Médicale* 1990;19: 10.
- 3 - Guillarime JC, Roujeau JC, Revuz J, Peuso D, Touraine R : The culprit drugs in 82 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *Arch Dermatol* 1987;123: 1166-1170.

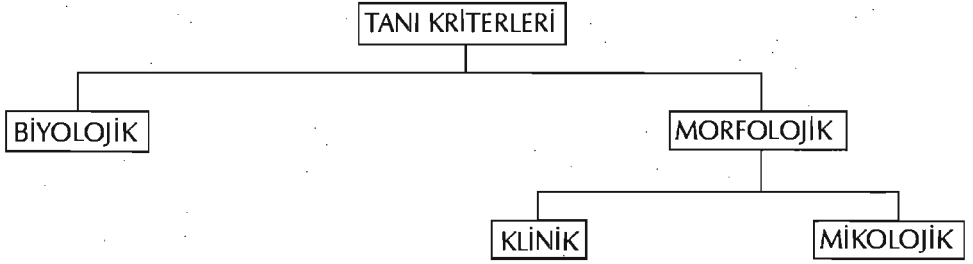
Dermatofitozlarda Tanı Kriterleri

Prof. Dr. Nizamettin ERBAKAN

Trichophyton'lar, *Microsporum*'lar ve *E. floccosum* ile oluşan mantar hastalıklarına bir çok deri ve mikoloji kitaplarında *Dermatophytosis* adı verildiği görülmektedir.^{1,2,6,7,14,16,17}

Dermatophytosis'lerde tanı kriterlerinin Tablo 1'de gösterildiği gibi morfolojik ve biyolojik olarak ikiye ayrılması ve morfolojik özelliklerin de klinik ve mikolojik olarak incelenmesi uygun olur.

Tablo 1. *Dermatophytosis*'lerde Tanı Kriterleri



Dermatofitler; saçlı deri, saçsız deri ve tırnaklarda infeksiyonlar yaparlar. Bu nedenle klinik tanı kriterlerinin üç ayrı grupta incelenmesi uygun olur. Bu tanı kriterlerine bir çok dermatoloji kitabında işaret edildiği gözlenir.^{4,5,9,11,12,14,16,17}

I. Saçlı Deri Tanı Kriterleri

1 - *Tinea Capitis Superficialis* (Saçkıran, Kurukel):

Etkenleri *Trichophyton*'lar (*T. violaceum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*) ve *Microsporum*'lar (*M. audouinii*, *M. canis*, *M. gypseum*)'dur.

Çoğunlukla puberteden önce olur. Nadiren puberteden sonra oldukları da gözlenmiştir. Hastalık saçlı deride çok defa yuvarlak, daha az oval veya biçimsiz plaklar oluşturur. Plaklar tek veya çok sayıda olup, büyüklükleri 2-4 mm ile 1 - 3 cm çapları arasında değişebilir. Bu plakların üstleri hafif

eritemli ve un veya kepek iriliğindeki skuamlarla örtülmüştür. Skuamların altında kalmış veya üzerine çıkmış gri renkli kırık saçlar bulunur. Bu infeksiyon iz bırakmadan iyi olur.

2 – Tinea Capitis Profunda (*Kerion celsi*):

En fazla etkeni *Trichophyton*'lar (*T. verrucosum*, *T. mentagrophytes*, *T. schoenleinii*, *T. violaceum*) ve *Microsporum*'lar (*M. canis*, *M. gypseum*)'dur.

Daha çok puberteden önce çocuklarda görülür. Hastalık kurukel gibi başlar. Sonra mantarlar kıl ağzı folikülünü de içine alan cerahatlı bir folikülitis yaparlar. Bu folikülitlerin yaptığı nodüller saçlı deride fındık, ceviz veya elma büyüklüğüne varabilir. Nodüller yandan sıkılınca kıl ağzılarından cerahat çıkar ve üzerindeki kıllar cımbız ile çekilirse yağdan kıl çıkar gibi kolayca ve ağrısız olarak çıkarlar.

Puberteden sonra yetişkinlerin sakal bölgesinde aynı klinik görünümde ve özellikle lezyonlar oluşur ki, buna *Tinea barba* (*Sycosis parasitaria*) denir.

Nadiren de koltuk altı, genital bölge, kaş ve lanugolarda meydana gelen aynı görünüm ve özellikteki infeksiyona ise «Folikülitis agminata» adı verilir. Bunlar derin tip dermatofitozisler olup, organizmada dermatofitlere karşı bir bağışıklık meydana getirirler. Bunlarda saçsızlık ve sikatrislerin olabileceği bilinmelidir.

3 – Favus Capitis (*Kel*):

Etkeni *Trichophyton schoenleinii*'dir. Bu infeksiyon da puberteden önce alınır ve tedavi edilmezse puberteden sonra da devam eder. Tipik şekilleri % 95'i; atipik şekilleri ise ancak % 5'ini oluşturur.

Tipik şekillerin kardinal belirtilerini; kükürt sarısı renginde godet'ler veya skutulumlar, bunların üzerinden çıkan soluk saçlar ve atrofik sikatrisler, bazen de özel bir koku oluşturur. Godet'ler kaldırılırsa altı pembe renkte, hafif sulantılı ve atrofik bir görünümde oldukları göze çarpar. Bu kardinal belirtiler, çok defa tanıyı koydurur, yalnız atipik şekillerde görünüm tanıyı koydurmaz. Bunların görünümüne göre favus impetigoid, favus pitiroid ve favus alopesik adları altında toplanır. Favus kapitisde bir özellik de alın, kulaklar ve ense bölgelerinde sağlam görünümde bir saç çevresinin bu-

lunmasıdır.

II. Saçsız Deride Tanı Kriterleri

1 - *Tinea Corporis* (Temriye):

Etkeni *Trichophyton*'lar ve *Microsporum*'lar olup, daha az olarak da *E. floccosum* olduğu saptanmıştır. Her yaşta görülebilen, en fazla alın, yanaklar, boyun, el sırtları ve diz gibi açık bölgeleri tutan bir tablodur. Daha az olarak kapalı bölgelere de yerleşebilir. Plaklar 2 - 4 mm ile 1 - 3 cm çapında olurlar. Şekilleri en fazla yuvarlak, daha az oval, bazan da biçimsizdir. Bu plaklar keskin sınırlı ve ilk günlerde her tarafı eritemli-skuamli iken, bir kaç gün sonra ortaları hemen normal deri görünümünü alır. Çevresinde ise şiddetli bir eritem-skuam devam eder. Kenarları bir bisturi ile kazınırsa, nokta şeklinde yer yer sulanan yerlerde veziküllerin bulunduğu görülür. Çok nadir olarak da *Trichophyton schoenleinii*'nin deride godet'ler ile kendini gösterdiği gözlenmiştir.

2 - *Tinea Pedis ve Manum*:

Etkeni çoğunlukla *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* ve daha az olarak da *E. floccosum*'dur.

En fazla ayaklarda tinea pedis, daha az ayak ve ellerde tinea pedis ve manum, ve daha da az olarak ellerde tinea manum şeklinde görülmektedir. İnfeksiyonun en fazla ailede erkekte, sonra eşinde ve bazan da çocuklarında olduğu görülür.

Tinea pedis ve *manum* gösterdiği elemanter lezyonlara göre sıklık sırasına göre; 1) Eritema-skuamöz intertriginöz, 2) Dizidrotik, 3) Keratotik, 4) Psoriasiform, 5) Ekzematiform şekillerde olmak üzere beş klinik görünümde karşımıza çıkar. Tabloya id ve sekonder infeksiyonlara bağlı lenfanjitler de karışabilir.

3 - *Tinea İnguinalis* (*Tinea Cruris*):

Etkeni en çok *E. floccosum*, daha az olarak da *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes*'dir. Genito-krural bölgeye tek veya çift taraflı olarak yerleşir. Klinik görünüm bir tinea korporis görünümüdür.

III. Tırnaklar (*Tinea Unguium*):

Etkeni en çok *Trichophyton*'lar ve *E. floccosum*'dur. Nadiren *Microspo-*

rum'lar da olabilir. En fazla ayak tırnaklarından baş parmak tırnağına yerleştiği görülür. Çoğunlukla bir çok tırnağın birden tutulduğu dikkat çekicidir. Bu infeksiyonlara erkeklerde kadınlardan fazla rastlanır. Burada tırnağın rengi değişir, kalınlaşır ve küçük travmalarla kırılarak ufalanır. Bu değişiklikler tırnakta distal, proksimal, lateral ve total şekil bozuklukları yaptığı gibi bazan da sadece yüzeysel bir renk değişikliği ile yetinir.

Dermatofitozlerde klinik tanı kriterleri Tablo 2'de topluca gösterilmiştir.

Tablo 2. Dermatofitozlarda Klinik Tanı Kriterleri

Tırnaklarda:	Saçsız Deride:	Saçlı Deride:
En fazla ayakta, daha az elde şekil bozukluğu, renk değişikliği, kolay kırılmalar	I - Tinea corporis Plak: ○ ○ □ Çevrede fazla, ortada az eritem ve skuamlar	I - Tinea capitis superficialis Plak: ○ ○ □ Eritem, skuam, gri renkli kırık saç
Bölgeleri: - Distal - Lateral - Proksimal - Total - Sadece renk değişikliği	II - Tinea pedis ve manum Tinea pedis çok, manum az, ikisi birlikte daha az. Skuamöz, intertriginöz, dizidrotik, keratotik, psoriasiform, ekzematiform şekillerde oluşur.	II - Tinea capitis profunda Tinea barba, Folikülitis agminata, Folikülit nodülleri ve çekince ağsız, kolay çıkan saç veya kıl
	III - Tinea inguinalis İnguinal bölgede tinea corporis belirtileri	III - Favus capitis
		Tipik Godet, soluk saç, sikatrisli atrofiler
		Atipik Pitiroid İmpetigoid Alopesik

Kesin tanı kriteri etkeni bulmaktır

Mikolojik Tanı Kriterleri

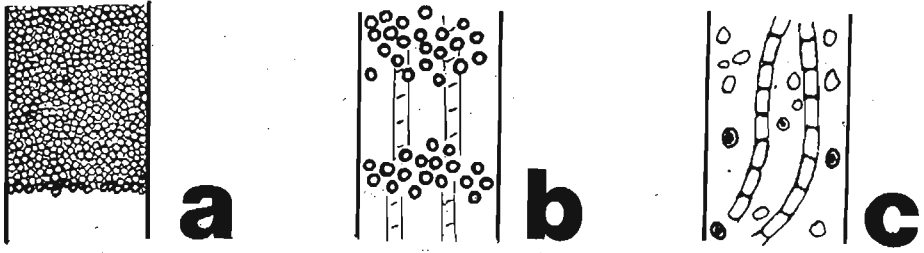
Bir çok mikoloji kitabında *Dermatophytosis*'lerin tanı kriterlerinin özelliklerine yer verilmiştir.^{1,2,6,13,15,17} Bunlar direkt veya indirekt yöntemlerle incelenir.

I. Direkt:

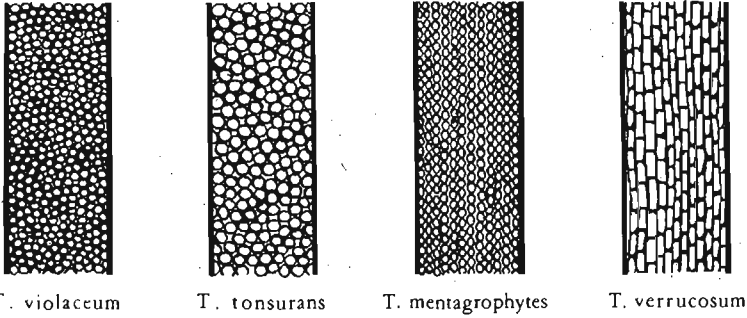
Natif preperat yapılırken bir çok değişik ve özellikleri olan reaktiflerin kullanılması önerilmiştir. Fakat dermatofitler için keratinize dokuları eri-

terek mantar elemanlarını görünür hale getiren KOH veya NaOH kullanımının en uygun olacağına dikkat çekilmiştir. Bu reaktifin % 5 - 30 eriyiği kullanılır ise de en çok % 20'lik tercih edilmelidir.

Natif preparatlarda Dermatofitlerin; hifa, spor ve artrosporları görülür. Dermatofit cinsi mantarlar saç ve kılları üç değişik şekilde sarırlar. Bunlar Şekil 1'de görüldüğü gibi:



Şekil 1. Saçlarda spor ve hifa görünüşleri



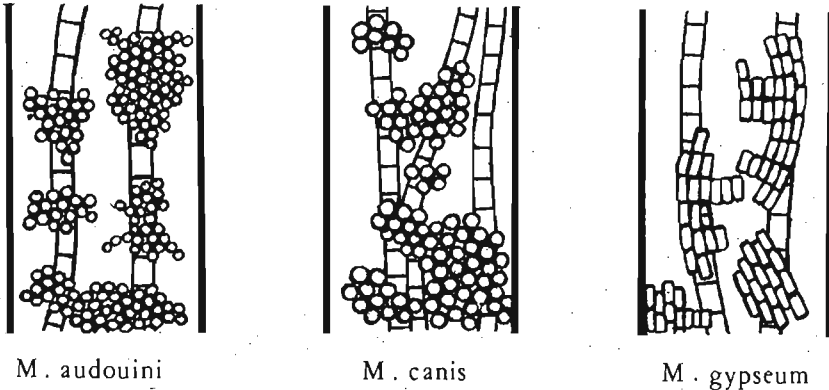
T. violaceum

T. tonsurans

T. mentagrophytes

T. verrucosum

Şekil 2. Natif preparatta saçların sporlarla sarılması (Trikofitik Tip)

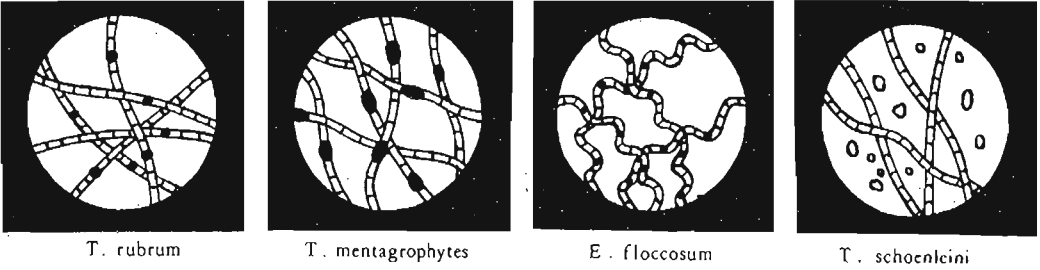


M. audouini

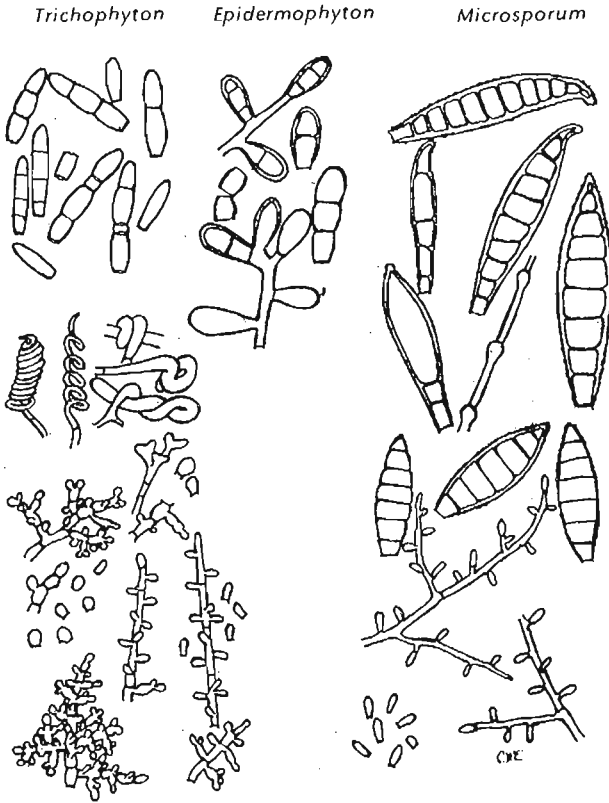
M. canis

M. gypseum

Şekil 3. Natif preparatta saçlarda spor ve hifaların görünümü (Mikrosporik Tip)



Şekil 4. Natif preparatta deri ve tırnaklarda hifa ve artrosporlar



Şekil 5. Koloninin mikroskopik özellikleri

1 - **Trikofitik Tip:** Çuvala fındık veya ceviz doldurulmuş gibi sporların kıl veya saçları sardığı görülür.

2 - **Mikrosporik Tip:** Sporların yer yer gruplar halinde tıpkı bir moza-

ik şeklinde kıl veya saçları sardığı, kıl veya saç boydan boya kesen muntazam septalı hifaların bulunduğu görülür.

3 - Favik Tip: *Trichophyton schoenleinii*'ye özgü olup hifalar bambu kamışı görünümünde bir odaktan kıl veya saç yayıldığı, muntazam olmayan tek tük sporlar ve hava kabarcıklarının bulunduğu görülür.

Bunları çok incelemiş bireyler, spor ve hifaların özelliklerine bakarak, mantar cinsini bir oranda tanıyabilir. Bunlar da Şekil 2'de topluca gösterilmiştir.

Trikofitik tiplerde kıl veya saç küçük yuvarlak sporlar doldurursa *T. violaceum*; daha büyük yuvarlak sporlar doldurursa *T. tonsurans*; küçük yuvarlak sporlar zincir gibi uç uca dizilirse *T. mentagrophytes* ve dikdörtgen şeklinde sporlar görülürse *T. verrucosum* tanısı düşünülür. Bu tanı kültürel bulguları % 75 - 80 oranında doğrular.

Mikrosporik tiplerde Şekil 3'de görüldüğü gibi kılı veya saç küçük ve yuvarlak sporların mozaik şeklinde sarması *M. audouinii*'yi, büyük ve yuvarlak sporların sarması *M. canis*'i, dikdörtgen şeklindeki sporların sarması *M. gypseum*'u düşündürmelidir. Bu tanı kültürel bulguları % 75 - 80 oranında doğrular.

Deri ve tırnaklarda natif preparat incelenmesinde düzenli septalı, aynı kalınlıkta hifalar ve bunların üzerinde yer yer bulunan artrosporlara rastlanması, *Dermatophyte* cinsi mantarlara özgü olduğunu ortaya koyar. Şekil 4'de görüldüğü gibi burada geniş kavisler yapan hifaların üzerindeki artrosporlar yuvarlak ise *T. rubrum*, oval ise *T. mentagrophytes* denilirse de, çok defa bu iki cinsi ayırmada zorluk olduğu bilinmelidir. Hifalar eğer küçük kavisli sık şekilde birbirini izler ve yuvarlak artrosporlar görülürse, bunun *E. floccosum* olabileceği söylenebilir. Bu tanı kültürel bulguları % 60 - 70 oranında doğrular.

Bambu kamışı şeklinde düzenli septalı hifalar ve düzenli olmayan sporlar, *T. schoenleinii* olabileceğini ortaya koyar. Bu tanı kültürel bulguları % 90 - 95 oranında doğrular.

II. İndirekt:

Dermatofitler genellikle *Sabouraud* besiyerlerinde, laboratuvar ısısında,

noksan şekilde, küf görünümünde ve 1 - 3 haftada kendini belli eden koloni geliştirir.

Koloninin makroskopik görünümünde: 1)Küf şeklinde, 2) Şekli (düz, kabarık, radiyer, serebriform), 3)Kenarları (düz, girintili) ve 4)Taban rengi tanı konmasında büyük önem taşır.

Koloninin mikroskopik görünümünde ise hifalar, mikro- ve makrokonidiler, spiral ve nodüler organların görülmesi tanıda önem taşır. Bu özellikler Şekil 5'de gösterilmiştir. Mikolojik tanı kriterleri de topluca Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Mikolojik Tanı Kriterleri

I - Direkt	II - İndirekt
1. Natif preparat	Kültürel
2. Homojenize natif preparat	Laboratuvar ısısında
KOH - NaOH (% 5 - 30) % 20	I. Koloninin Makroskopik Görünümü
Spor, Hif, Artrospor	1. Küf şeklinde
A. Saç ve kılda görünüm	2. Şekli (düz, kabarık, radiyer, serebriform)
Trikofitik, Mikrosporik, Favik	3. Kenarları (düz veya girintili)
B. Deri ve tırnaklarda görünüm	4. Taban rengi
	II. Koloninin Mikroskopik Görünümü
	Hif, mikrokonidi, makrokonidi, spiral, nodüler organlar

T. mentagrophytes ve T. rubrum ayırt edilemez

Dermatofitlerde Biyolojik Tanı Kriterleri

İki bölümde incelenir:

I. *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes*'in ayırt edilmesinde kullanılan yöntemler.

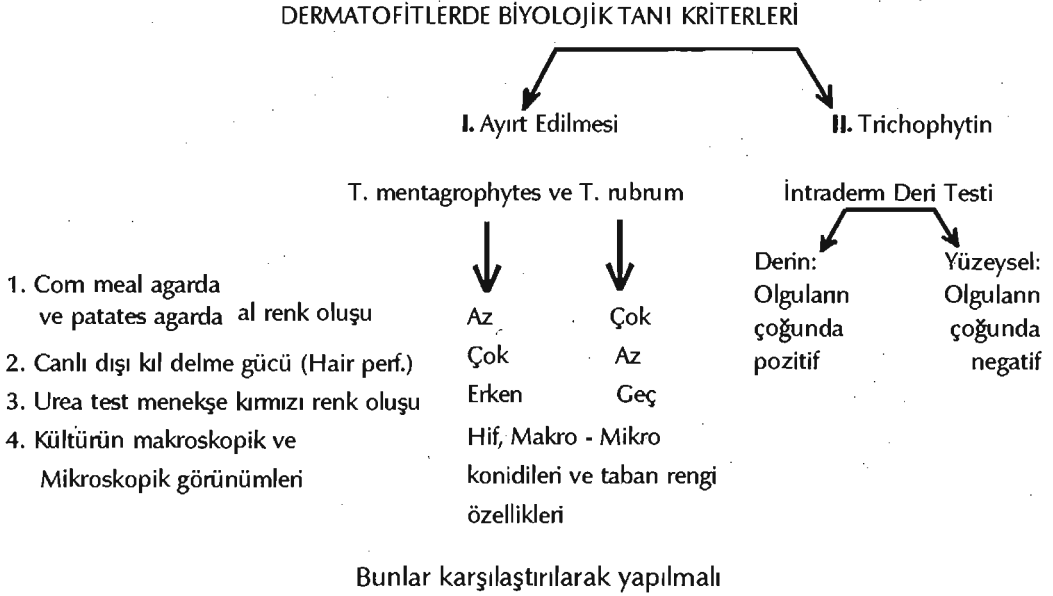
II. *Trichophyton* intraderm deri testidir.

T. rubrum ve *T. mentagrophytes*'in ayırt edilmesinde Tablo 4'de gösteri-

len özelliklerin topluca incelenerek karşılaştırılması ile ancak kesin tanıya gidilebilir. Çünkü bu özellikler birinde çok, diğerinde azdır.^{8,10}

Trichophyton intraderm deri testi ise derin dermatofitozislerde olguların çoğunda pozitif, yüzeysel şeklindeki olguların ise çoğunda negatiftir.

Tablo 4. Dermatofitlerde Biyolojik Tanı Kriterleri



Kaynaklar

- 1 - Arda M : *Mikoloji*. Ankara, AÜ Veteriner Fakültesi Yayınları, 1980.
- 2 - Conant NF, Smith DT, Baker RD, Callaway JL : *Manual of Clinical Mycology*. 3rd Ed. Philadelphia, WB Saunders, 1971.
- 3 - Delacrétaz J, Grigoriu D, Duceul G : *Atlas de Mycologie Medical*. Berne, Edition Hans Huber, 1974.
- 4 - Demis DJ, Dobson RL, McGuire J : *Clinical Dermatology*. Vol III. New York, Harper and Row, 1976.
- 5 - Domonkos AN : *Diseases of the Skin, Clinical Dermatology* . Philadelphia, WB Saunders, 1981.
- 6 - Emmons CW, Binford CH, Utz JP : *Medical Mycology*. 2nd Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1974.
- 7 - Erbakan N : Dermatophytosis (Deri mantarları ve tedavileri). *Türkiye Klinikleri* 1981;1-2: 32.
- 8 - Erbakan N, Erdem C, Erdem B : Identification of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* by classical methods. *Ankara Tıp Bülteni* 1986;8: 59.

- 9 - Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolff K : *Dermatology in General Medicine*. Vol 3. 3rd Ed. New York, McGraw Hill Book, 1987.
- 10 - Howard S, Yaffee MD : *Newer Views of Skin Diseases*. Boston, Little, Brown & Co, 1966.
- 11 - Moschella SL, Harry J, Hurley HJ : *Dermatology*. Vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1985.
- 12 - Rook A, Wilkinson DS, Champion RH, Barton JL : *Textbook of Dermatology*. 4th Ed. Oxford, Blackwell Sci, 1986.
- 13 - Sheklakov ND , Milich MV : *Mycoses in Man*. Moscow, Mır Pub, 1974.
- 14 - Tat AL, Akçaboy A, Erbakan N, Or AN, Taşpınar A, Gürler A : *Deri ve Zührevi Hastalıkları*. Ankara, AÜ Tıp Fakültesi Yayınları, 1980.
- 15 - Tümbay E : *Pratik Tıp Mikolojisi*. İzmir, Bilgehan Basımevi, 1983.
- 16 - Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T : *Dermatoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1985.
- 17 - Unat EK : *Tıp Parazitolojisi*. 3üncü Baskı. İstanbul, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, 1982.

Pruritus

Prof. Dr. Sevinç AKKAYA

Kaşıma isteğine yol açan bir his olarak tanımlanan kaşıntı, çoğu zaman inflamatuvar deri hastalıklarının önde gelen bir semptomu olabileceği gibi, hiçbir deri bulgusu olmaksızın, bir iç organ malignitesinin ilk ikazı, ilk belirtisi de olabilir.

Unutulmaması icabeden şey kaşıntının bir hastalık değil bir semptom olduğudur. Başlangıçta sebebi bulunamayan bir kaşıntı mutlaka ciddiye alınmalı ve aksi isbat edilene kadar tetkik edilmelidir. Ancak en az iki hafta müddetle devam eden ve sebebi bulunamayan kaşıntılar için «orijini tayin edilemeyen kaşıntı» terimi kullanılmalıdır.

Kaşıntı, sübjektif bir bulgu olduğu, kesin bir tanımı yapılamadığı ve uygun hayvan modelleriyle çalışılmadığı için bu konuda yeterli araştırma yapılamamıştır. Ağrı hissi ile pek çok moleküler ve nörofizyolojik mekanizmalarının ortak olması nedeniyle, patofizyolojisi hakkında bildiklerimizin çoğu ağrı üzerine yapılan çalışmalardan elde edilmiştir.

Aslında kaşıntı ve tıbbi bir terim olan pruritus kelimeleri sinonimdirler. Fakat diagnostik bir terim olarak pruritus, kaşıntının primer ve önde gelen şikayet olduğunu, deride buna sebep olacak görünür bir lezyonun olmadığını belirtir. Prurigo kelimesi ise (her ne kadar bu iki kelime yerine kullanılırsa da) esas olarak prurigo nodularis de denilen, şiddetli kaşıntı ile seyreden ve nodüller ile karakterize bir hastalık için kullanılmaktadır.

Kaşıntı hissi dermo-epidermal birleşimdeki serbest sinir ucu ağlarının aktivasyonu sonucu meydana gelir. Bazı stimuluslarla açığa çıkan periferel kemomediatörler bu pleksusa etki ederek kaşıntı hissini oluştururlar.

Sinir uçlarını metilen mavisi ile boyayarak, kaşıntı noktalarının serbest sinir uçlarının yoğun olduğu bölgelerle çatıştığı gösterilmiştir. Yalnız yüz ve bilek gibi kaşıntı eşiği düşük bölgeler, daha az duyarlı bölgelerle karşılaştırıldığında sinir ucu sıklığı veya yayılımında mikroskobik olarak görülebilir bir farklılık tesbit edilememiştir. Bu nedenle değişik bölgelerdeki kaşıntı duyarlılığını anatomik yapının dışındaki faktörlerin belirlediği düşü-

nülmektedir.

Kaşıntının, ağrının eşik altı hissedilmesi (*subthreshold*) olduğu görüşünü destekleyen kanıtlar olmakla beraber, aynı sinir ağından iletilen ayrı bir duyu olduğunu düşündüren kanıtlar da vardır. Buna ek olarak, kaşıntı ve kaşınma için muhtemelen tam fonksiyonlu sensoryal korteks gerekir, oysa ağrı hissi talamik (subkortikal) seviyede algılanabilir. Ayrıca ağrı ve kaşıntı aynı sinir yoluyla taşınıp bazı ortak uyarılara sahip olsalar da, bu ikisi farklı niteliklerdeki hislerdir.

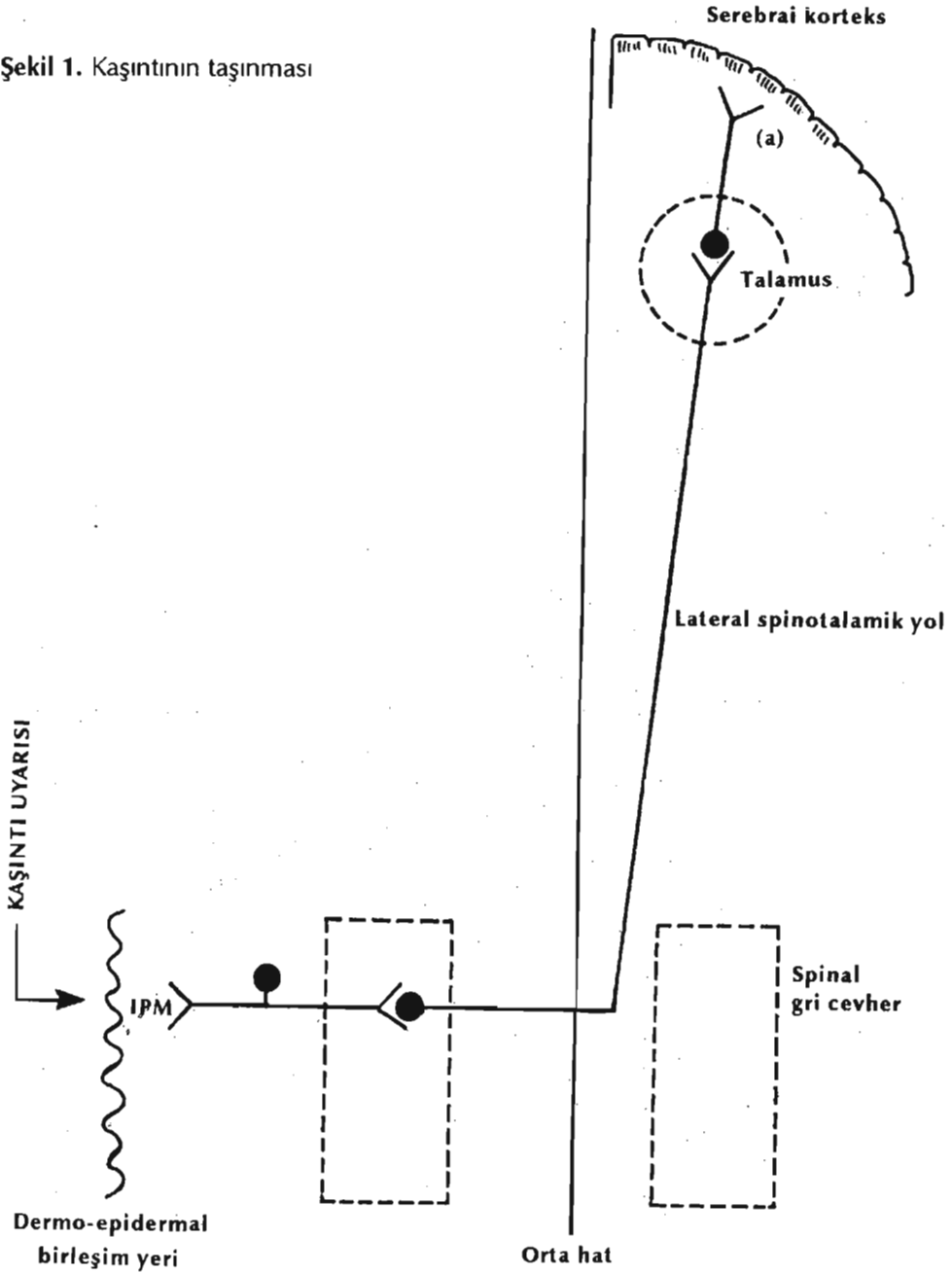
Ağrı, yoğun ve penetre bir stimulusa verilen bir cevaptır ve bu stimulus-tan kaçınmaya neden olur. Daha az şiddetli, muhtemelen uzun süreli ve derinin sadece yüzeysel katlarını (dermo - epidermal birleşim yerine kadar) etkileyen nahos bir stimulus ise kaşıntıya ve kaşınmaya neden olur.

Dermo - epidermal bölgedeki serbest sinir uçlarının aktivasyonu ile meydana gelen kaşıntı hissi primer nöronlarla spinal kordun dorsal boy-nuzlarına kadar taşınır ve orada sekonder nöronlar ile snaps yaparlar. Bun-lar da lateral spinotalamik traktus boyunca kontralateral talamusa ulaşır-lar. Buradan da tam olarak idantifiye edilememekle beraber, tersiyer nö-ronlar (talamo kortikal traktus) vasıtasıyla serebral kortekse uzanırlar (Şe-kil 1).

Deriye uygulanan kaşıntı oluşturan uyarım ile serbest sinir uçlarında düşük derecede impuls oluşması arasında, esas bağlantının yayılabilen me-diatörlerle olduğu kabul edilmektedir. H maddesi kaşıntı fenomenini oluş-turur. Bu görüş uyarım ve kaşıntıyı algılama arasındaki latent periodu da izah eder. Bu periferik kemomediatörler pek çok stimulus vasıtasıyla açığa çıkarılırlar. Sonuçta bu kompleks maddeler dermo - epidermal birleşimde-ki serbest sinir ucu ağı üzerine etki yaparak kaşıntı hissini oluştururlar.

Bunların en önemlisi bir β -imidazol etilamin olan histamindir. Vücutta-ki histaminin tama yakını dokularda yapılan endojen histaminden ibaret-tir. Mast hücrelerinde ve onların kandaki serbest analogları olan bazofil lö-kositlerde heparin ile bağlanmış olarak inaktif durumda bulunur. İmmuno-lojik olaylar sürecinde oluşan antijen - antikor kompleksi ve bazı ilaçlar ve kimyasal maddeler mast hücrelerinden histaminin heparinle birlikte salı-verilmesine neden olur. Mast hücreleri esas olarak bağ dokusu hücreleri-dir. En yoğun şekilde deri, mide - barsak ve solunum yollarının submukoza

Şekil 1. Kaşıntının taşınması



ve seröz membran gibi vücudun dış çevre veya iç boşluklarla temasta olan tabakalarında ve ayrıca kemik iliği ve lenfoid dokuda bulunurlar. Çevreden gelen immunolojik sataşmaya karşı vücudun ilk savunma hattını oluştururlar. Her mast hücre dış kısmında binlerce IgE kuyruk kısmına özgü glikop-

rotein reseptörleri vardır. Bu nedenle de IgE mast hücre yüzeyinde yoğun şekilde bulunur. Bir allerjen madde ile karşılaştıklarında gerek IgE molekülleri ve gerekse onların reseptörleri agregasyona uğrarlar ve histamin granüllerinin salıverilmesini başlatan biyokimyasal olay zincirinin tetiğini çekmiş olurlar.

Histamin etkisi histamin reseptörlerinin aktive edilmesine bağlıdır. Klasik antihistaminiklerin histaminin bazı etkilerini bloke ettikleri halde diğerlerini bloke edememeleri histamin için iki tip reseptörün varlığını düşündürmüştür.

Klasik antihistaminikler tarafından bloke edilen histamin reseptörleri H_1 reseptörleri, diğerleri ise H_2 reseptörleridir. H_2 blokerleri ise histaminin midedeki asid salgılayıcı etkisini bloke ederler. Bu nedenle de kaşıntı tedavisinde H_2 antagonistlerinin kullanımının gerçekçi bir temeli yoktur.

İğneli fasulye kabuğunun deriye batınca yoğun lokal bir kaşıntı yaptığı ve buradaki aktif maddenin de proteaz olduğu gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar tarafından proteazların peptid ürünlerinin önemli doğal kaşıntı mediatörleri olabileceği düşünülmüş, ancak insan derisinden hiç bir potent kaşıntı yapıcı peptid izole edilememiştir. Bunlar muhtemelen inflamatuvar cevap esnasında ortaya çıkarlar. Bir peptid olan ve afferent nöronlarda tanımlanan P maddesinin muhtemelen lokal histamin salımını uyararak indirekt etki ettiği sanılmaktadır. Santral sinir sisteminin opioid peptidlerinin de kaşıntının algılanmasındaki rolü üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmış ve bunların da histaminin etkisini artırdığı fikrine varılmıştır.

İnsan derisinin inflamasyonu hücre membranındaki araşidonik asidin çeşitli proinflamatuvar yağ asidi ürünlerine dönüşümü ile ilişkilidir. Bunlar arasında prostaglandinler, polimorf kemotaksisine neden olan monohidroksi yağ asitleri ve lökotrienler vardır. Prostaglandin E kaşıntı yapmaz, ancak histamine bağlı kaşıntıya karşı eşiği düşürür. Hasarlı deriye önceden prostaglandin E verilirse, burada kaşıntı yapacak histamin eşik konsantrasyonu en az % 50 azalır. Aynı zamanda prostaglandin E'nin proteolitik enzim papainin de kaşıntı eşiğini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu nedenle prostaglandin ve benzeri maddelerin farmakolojik olarak tetiklenen kaşıntıyı artırmaları, serbest sinir ucu reseptörleri üzerindeki spesifik, sensitize edici etkilerine bağlanabilir.

Kaşıntı yaratan bir stimulusun uygulanması iki ayrı cevap oluşturur:

1.Uyarı yerine lokalize olan ve uyarı çekildikten sonra kısa bir süre devam eden kaşıntı.

2.Bunu takiben uyarı sahası çevresinde, kesin bir lokalizasyonu olmayan, spontan olmayıp, yüzeysel dokunma veya diğer minör stimulus ile yoğun olarak ortaya çıkan kaşıntı.

Bunlardan birincisi için spontan kaşıntı, ikincisi için ise kaşıntılı deri terimi kullanılmaktadır.

Kaşıntılı deri fenomeni dermatologlara yabancı değildir. Ürtiker plağı oluşumu, lokalize, spontan, iyi tanımlanabilen bir kaşıntı ile beraberdir. Plak yatıştıktan birkaç saat, hatta bir kaç gün sonrasına kadar devam eden diffüz, yoğun kaşıntılı bir alan göze çarpar ki, bu bölge için kaşıntılı deri terimi kullanılır. Bir bölgeyi kaşınınca başka bir bölgede kaşıntının ortaya çıkmasına ise «Refere kaşıntı» denir ve her beş kişiden birinde rastlanır.

Daha yüksek merkezlerce modüle edilmesine rağmen kaşıma yanıtı spinal bir reflekstir. Kaşıma merkez sinir sistemine doğru yol alan afferent uyarıların ritmini bozarak kaşıntıyı yok etmektedir. Kaşıntı kaşımadan sonra 15 - 20 dakika kadar uzun bir süre bile durabilir. Muhtemelen bu, kaşıma ile hasara uğrayan sinir uçlarının yenilenme zamanıdır, veya ağrı için geçerli olan «Gate-control» teorisi kaşıntı için de geçerli olabilir ve spinal kord seviyesinde kaşıntı hissi geçici olarak yavaşlatılmış veya yok edilmiş olabilir.

Kaşıntı nedeni ne olursa olsun kaşıma tipi birbirine benzer. Uykuda ise uyku fazlarına bağlıdır. Faz bir ve ikide özellikle daha çok olur. Çok kaşıntılı hastalarda kaşıma nöbeti gecenin % 10'unu kapsar. Kaşıntının uykuda bile olması şiddetini ifade eder. Geceleri parasempatik aktivitenin en belirgin olduğu zamanlardır ve vazodilatasyon nedeniyle pek çok kaşıntılı hastalıkta kaşıntı fazlaşır. Organik nedenlere bağlı kaşıntılar da ekseriya geceleri olur.

Aslında kaşıntı eşiği kişiden kişiye çok değişiklik gösterir. Gergin ve huzursuz şahıslar duygusal yönden stabil olan kişilere nazaran daha fazla kaşıntıdan şikayet ederler. Yine aynı kişilerde sıkıntı ve gerginlikleri arttığında, görünürde değişmemiş deri lezyonları da daha fazla kaşınır.

Çevresel ve lokal faktörler derinin kaşıntı duyarlılığını büyük ölçüde et-

kilerler. Bazan deri sıcaklığındaki hafif bir yükseliş kaşıntıyı büyük ölçüde arttırabilir. Fazla banyo veya nem oranındaki azlık nedeniyle derideki artan kuruluk özellikle yaşlılarda sorun haline gelebilir.

Daha önce de belirtildiği gibi kaşıntı pek çok deri hastalığının belirgin bir semptomu olabildiği gibi, herhangi bir lezyon olmaksızın da görülebilir. Böyle kaşıntısı olan bir hastada en basit olarak kuru bir deriden gizli bir karsinomaya kadar bir çok şey akla gelmelidir. Generalize bir kaşıntı sistematik bir hastalığın ciddiye alınması gereken kardinal bir semptomudur. Bu durum iki yönden önem taşır. Birincisi kişiye halsizlik verecek kadar rahatsız eder ve hastanın uykularını ve konsantrasyonunu bozar. Şiddetli olup uzun sürerse hastanın yaşantısını büyük ölçüde etkiler. İkincisi ise pek çok hastalığın dikkat çeken bir bulgusu olması nedeniyle dermatologların tanısında büyük önem taşır.

Kaşıntının subjektif olması nedeniyle hastanın bu rahatsızlığının çok dikkatli analiz edilmesi ve yorumlanması gerekir. Her ne kadar kaşıntının uykuda bile olması şiddetini ifade ederse de, hasta bazan bilinçli olarak kaşıntısını abartabilir veya aksini söyleyebilir. Bazan ise kaşıntı şikayetlerini tam olarak tarif etmeyebilir.

Esas tedaviye başlamadan önce ekskoriasyon, sekonder infeksiyonlar, impetiginizasyon, postinflamatuar hiper- ve hipopigmentasyon çok iyi değerlendirilmeli ve hasta geçici olarak takip edilerek primer lezyon bulunmaya çalışılmalıdır.

Bu sekonder infeksiyonlar döküntüsüz bir kaşıntıyı maskeledikleri gibi *scabies*'in sillonlarını veya *Duhring* hastalığının grup halindeki veziküllerini örtebilirler. Aslında sekonder olarak meydana gelen bu lezyonların tanıda yardımcı olamayacaklarını söylemek zordur. Kaşıntının izleri, ekskoriasyonlar ve bunların yaygınlığı kaşıntının derecesini gösterir. Belirtilerin dağılımı ise kaşıntının eksternal bir faktöre mi, özel bir hastalığa mı, yoksa bir böcek ısırığına mı bağlı olduğunu gösterebilir. Ayrıca *scabies*'de kaşıntı izleri ekseriya çok kısa iken, *pediculosis capitis*'de daha uzundur. Derin ekskoriasyonlar ise nörotik kaşınmaları ifade eder.

Pratik olarak kaşıntısı olan hastalar 5 gruba ayrılabilir:

1 - Kaşıntı hemen farkedilen bir dermatolojik hastalıktan dolayı mı (*Lichen planus* gibi) ?

- 2 – Kaşıntı ile ortaya çıkan ekskoriasyon primer bir lezyon mudur (sentetik kumaşların meydana getirdiği dermatit de olduğu gibi) ?
- 3 – Primer dermatolojik hastalıktan dolayı oluşan kaşıntı, ekskoriasyon gibi sekonder değişikliklerle gizlenmiş midir?
- 4 – Primer lezyonu olmayan bir kaşıntı mıdır?
- 5 – Primer ve sekonder değişiklikleri olmayan bir kaşıntı mıdır?

Aslında 4. ve 5. gruptaki kaşıntılı hastalıklar aynı grupta incelenebilirler. Genelde jeneralize kaşıntısı olan ve primer lezyonu olmayan böyle bir hastada aşağıdaki durumların hatırlanması yerinde olur.

Tablo 1. Generalize Pruritus Nedenleri

METABOLİK ve ENDOKRİN HASTALIKLAR	MALİGN NEOPLAZMLAR	BÖBREK ve KARACİĞER HASTALIKLARI	HEMATOLOJİK HASTALIKLAR	PSİKOLOJİK DURUMLAR	PARAZİTER HASTALIKLAR	İLAÇ ve DİĞER DURUMLAR
Hipertiroidi Diabet Karsinoid sendrom	Lenfoma Lösemi Abdominal kanserler	Kronik böbrek yetmezliği Obstrüktif bilyer hastalıklar Hamilelik	Polisitemia vera Demir eksikliği anemisi	Emosyonel stresler Psikojenik pruritus	Pedikülozis Barsak parazitleri	Kuru Deri Senil pruritus Akuajenik pruritus

Karaciğer genelde kaşıntıda suçlanan organların başında gelmektedir. Safra yollarına ait tıkanıklıkta sarılık ile birlikte kaşıntı da gelişmektedir. Bu kaşıntıda safra asit ve tuzları rol oynar. İnfeksiyöz hepatitte ve hemolitik anemiye bağlı sarılıkta ise kaşıntı pek görülmez. İlaçlara bağlı (oral kontraseptifler, testosteron ve klorpromazin gibi) hepatik kolestazda da kaşıntı olabilir.

Kaşıntı primer bilyer sirozun en sık görülen semptomlarından olup, hastalığın diğer semptomları (sarılık, kilo kaybı, hepatomegali gibi) ile paralellik göstermez. Kaşıntı çoğu zaman sarılıktan iki sene veya daha önce ortaya çıkabilir. Hamilelikte sık görülen kaşıntı ise ekseriya kolestazın sonucudur ve erken doğum habercisi olabilir. Safra yollarının karaciğer dışı bir karsinom veya ülseratif kolit sonucu tıkanması da kaşıntıya yol açabilir.

Böbrek yetmezliğinde de kaşıntı olabilir ve bu durum hastaların % 10 - 40'ında görülür. Akut böbrek hastalıklarında ise kaşıntı önemli değildir. Kaşıntı var ise hastalığın kronikleştiği düşünülürse de poliüri, noktüri, halsizlik ve anoreksi gibi diğer belirtilerin de görülmesi gerekmektedir. Bu olgularda kaşıntı kronikleşmenin ilk belirtisi olarak düşünülemez. Böyle olgulardaki kaşıntı hastalığın şiddeti ile paralel değildir ve hatta bazan derinin kuruluğundan (kserozis) bile ileri gelebilir.

Tirotoksikoza kaşıntı vardır ve hipertiroidi sorunu hallolunca kaşıntı ve ürtiker de iyileşir. Hipotiroidizmdeki kaşıntı ise derinin kuruluğundan dolayı olabilir.

Diabetteki kaşıntı genel olmaktan ziyade kadında vulvada lokalizedir ve hastalığın şiddeti ile ilgili değildir.

Karsinoid sendromdaki kaşıntı serotoninin vazodilatatör etkisinden dolayı kaşıntı eşliğinin düşmesi ile izah edilir. Enteresan olan bir nokta da beyin tümörlerinde burun deliklerindeki lokalize şiddetli bir kaşıntının varlığıdır.

Akuajenik kaşıntı ise herhangi bir temperatürdeki su ile temas olunduğu zaman kaşıntının meydana gelmesidir. Daha çok bacaklarda görülmekle birlikte vücudun her tarafına da yayılabilir. Ne ürtikaryen lezyonlar, ne dermografizm ve ne de görülebilen bir deri değişikliği vardır. Böyle hastaların ileriye yönelik olarak *polycytemia vera*, *Hodgkin* ve *mastocytosis* yönünden takip edilmeleri uygun olur.

Tedavinin ise nedene yönelik olacağı bir gerçektir ve esas hastalığın tedavisi ile kaşıntı sorunu çözümlenecektir. Nedeni bulunamayan kaşıntılarda provoke edici faktörleri azaltma veya ortadan kaldırmaya çalışılmalıdır. Kaşıntıyı artıran veya neden olan deri kuruluğu için fazla banyo yapmama veya uygun sabunlar kullanmak şikayetleri azaltabilir. Ayrıca banyodan sonra kullanılan kremler de bu sorunu nisbeten halledebilir. Generalize kaşıntının dikkate alınmayan, fakat aslında en fazla görülen nedenlerinden biri aşırı banyodur. Bu tür hastaların günde iki defa 5 - 15 dakika arasında banyo yaptığı ve sabunlandıkları gözlenmiştir. Böyle banyo alışkanlığı olan hastaların *asteatotic* derileri olur ve sonuçta hastaların çeşitli faktörlere karşı kaşıntı eşiği düşer. Bu hastalara kısa süreli ve ılık suyla, sabun kullanmadan duş yapmaları önerilmelidir. Kuru hava ve bunun sonucu

olarak kuru deri kışın sıcak bir yere girince kişiyi daha da rahatsız eder. Bu sadece havanın sıcaklığından değil, ısınma ile nemin daha da azalmasındandır. Sıcak hava vererek ısıtılan yerlere giren pek çok normal kişi bile kaşınabilir. Yünlü ve polyester gibi sentetik kumaşlar daha çok irritandırlar. Yünün tolere edilememesi atopik kişiler için karakteristiktir. Sıcak aynı zamanda vazodilatasyon yaparak kaşıntıyı artıracığından aşırı sıcaktan kaçınmalı ve bilhassa uyurken fazla giyinmemelidir. Alkol ve kahve gibi vazodilatatörler de kaşıntı eşiğini düşüreceğinden kullanılmamalıdır.

Stres her şeyi kötüye doğru götürür. Bu kaşıntı için de geçerlidir. Huzursuzluk, uykusuzluk, anksiyete ve önemli bir hastalık korkusu kaşıntıyı artırır. Yalnız her kaşıntıyı strese bağlamak da hatalı olur. Bütün buna rağmen hastanın kaşıntısı psikolojik olarak azaltılabilir. Antipruritik ajanların etki etmediği hallerde plaseboların etki edebildiği bir gerçektir. Histamin bilinen bir kaşıntı mediatörüdür. Fakat sadece histaminin mediatör olmadığı düşünülürse antihistaminiklerin de daima faydalı olamayacağı ortadadır. Aslında kaşıntılı dermatozların büyük bir kısmında histamin sorumlu değildir. Bu gibi hallerde antihistaminiklerin santral yan etkisinden faydalanılır. Bu nedenledir ki, sedasyon yapmayan antihistaminiklerin psoriasisde olduğu gibi kaşıntıya etkileri yoktur. Bunlar ancak histaminle meydana gelen kaşıntıları önlerler. Halbuki sedasyon yapan antihistaminikler ve hatta sadece sedatifler merkezi sedasyon özellikleri ile kaşıntıyı ortadan kaldıracırlar.

Antihistaminikler arasında bilhassa *hydroxyzine* (10 - 25 mg) ve *chlorpheniramin* (4 mg) önde gelir. Eğer bir antihistaminik faydalı olmamışsa ilacı değiştirmek veya bir başkası ile kombine etmek faydalıdır.

Sebebi bilinmeyen bir kaşıntıda ise sistemik kortikosteroidlerin yeri yoktur.

Kaynaklar

- 1 - Bernhard JD: Clinical aspects of pruritus. *Dermatology in General Medicine*'de, Ed. Fitzpatrick TB. 3 üncü Baskı, 1987; 78.
- 2 - Bircher AJ : Water induced itching. *Dermatologica* 1990;181: 83-87.
- 3 - Cox NH ve ark : Terfenadine inhibits itch and wheal, but not abnormal erythema, in physical urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1989;21: 586-587.
- 4 - Cunliffe WJ, Savin JA : Itching. *Textbook of Dermatology*'de, Ed.Rook A ve ark. 4üncü Baskı, Oxford, Blackwell, 1986; 2246-2255.
- 5 - Gibson JR : The use of antihistamines with a low sedative potential in the treatment of

the itching of atopic eczema.

- 6- Motte RH: Psychophysical and neurophysiological studies of chemically induced cutaneous pain and itch. *Progress in Brain Research*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1988; 331.
- 7- Rautuccio F: Incidence of malignancy in patients with generalized pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1989;21: 1317.
- 8- Schunack W: Pharmacology of H₂ receptor antagonists: an overview. *J Int Med Res* 1989;17: 9A-16A.

Sebore Tedavisi

Prof. Dr. Atif TAŞPINAR

Sebore, dermatolojide, kendisine özgü psikolojik ve sosyal parametreleri ile dikkati çeken oldukça kompleks bir konudur. Kısaca «Yağlı deri» diye bilinen bu problemin etraflıca incelenmesinde, sağlıklı kişilerin pek çoğunda bile tek başına can sıkıan bir durum olarak ortaya çıkabilmesi nedeniyle, diğer deri hastalıklarının yanında, seborenin belli başlı bir yer aldığı görülmektedir.

Bu bakımdan, seborenin tedavisini ve özellikle seborde deri bakımını incelemeyen önce yağ bezinin yapısından ve işlevinden kısaca bahsetmek, konuyu daha anlaşılır kılacağı için önem taşımaktadır.

Yağ Bezinin Yapısı ve İşlevi

Yağ bezleri intrauterin hayatın 13. - 15. haftalarında kıl folikülünün yukarı bölümünden ayrılarak gelişir. Bir takım lobüllerden oluşmuştur. Lobüller bol miktarda lipid içeren soluk boyanan hücrelerden ibaret bir yapı gösterirler. Bu hücreler bazal tabaka hücreleri gibi germinatif karakterlidirler. Bu hücrelerden soluk lipid yüklü hücreler meydana gelir ve bunlar da kısa dökme kanalı aracılığı ile kıl folikülüne doğru muntazam bir şekilde sürüklenirler.

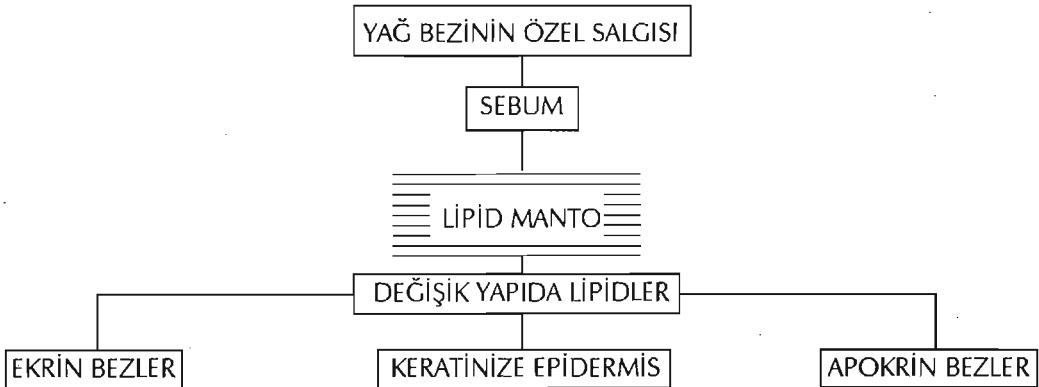
Yağ bezleri holokrin bezlerdendir. Periferik dizilmiş asini hücreleri tek tek düzenli bir parçalanmayla bezin salgısını oluştururlar. Bu salgı arkadan oluşan yeni salgı ile lümeneye doğru itilir ve bu şekilde kıl folikülünün infundibulumuna ulaşır. İnsan yağ bezinde bir hücrenin bu tür parçalanması ortalama 7,4 günde gerçekleşmektedir. Yani başka bir deyimle yağ bezinin refrakter periyodu, bir haftadır denilebilir.

Yağ bezleri en çok yüz ve saçlı deride olmak üzere, el içi ve ayak tabanı hariç bütün vücut yüzeyine yayılmış bulunmaktadır. Yağ bezleri aslında kıl folikülünün bir eki durumundadır. Saçlı deride olduğu gibi bu durumun net olarak görüldüğü yerler dışında, kılsız bölgelerde yağ bezi büyüklük bakımından ön plana geçerek kıl onun eki gibi görülebilir. Örneğin kadında yüzde ve göğüsteki yağ bezlerinde durum böyledir ve kıllar son derece rudi-

manter vaziyettedirler. Bunun yanında kıl ile bağıntısız olarak gelişen yağ bezleri de bulunmaktadır. Göz kapaklarındaki *Meibom* bezleri; prepisyumdaki *Thyson* bezleri; kadın meme başı çevresindeki *Montgomery* tüberkülleri gibi..

Anatomik yapısının gereği olarak belki de, bağımsız bulunmasına karşın, yağ bezleri kıl folikülü ile büyük bir fonksiyon bütünlüğü gösterir. Genellikle yağ bezinin, kılın deri yüzeyi ile dar açı yaparak çıktığı bölümde bulunması, yağ bezi asinilerinin altında uzanan *Musculus arrector pili*'nin kasılması ile kıllar dik duruma geçerken aynı zamanda yağ asinilerinin sıkışıp sebunun deri üzerine ulaştırılması bu fonksiyon bütünlüğünün birer görüntüsüdür.

Sebase gland asinisinde en dış konumda yerleşik bulunan indifferansiye sebase hücreler ribonukleoproteinden zengindir ve bunlar bazik boya alırlar. Lâkin her lobun içinde hücreler lümene doğru ilerlemeye başlayınca boyanmaları değişir ve asidofil karakter kazanırlar. Bu terkiplerinin lipiddin zenginleştiğini gösterir. Aslında bu hücrelerin hepsi kısa ve dalgalı görünümü pek çok sayıda mitokondri içerirler. İndifferansiye hücrelerde ayrıca çekirdeği çevreleyen kaba partiküller vardır. Değişme ile birlikte bu partiküllerin sayıca arttığı, cesametlerinin büyüdüğü ve giderek lipid damlalarına dönüştüğü görülür. Bu olay ultrastrüktür olarak holokrin bez yapısının normal ve beklenen gelişmesidir.



Şekil 1. Lipid mantonun oluşması

Bu şekilde ortaya çıkan ve sebum adını alan salgının kısaca yapısını inceleyecek olursak, genellikle yağ ve yağ esterlerinden oluştuğunu görürüz.

Aslında ırktan ırka değişmekle beraber sebum bir yağ karışımıdır denilebilir. Bu karışımın gerçek yapısını ortaya koyacak şekilde yapılan çalışmalar bir çok güçlükle karşı karşıyadır. Her şeyden önce derinin yüzeyinde mevcut lipid tabaka sadece sebumdan oluşmamaktadır. Bu tabakanın içinde keratinize epitelyumdan ve muhtemelen apokrin ve ekrin bezlerden gelen lipidler de bulunmaktadır. Aslında asinide oluşan salgı deri yüzeyine ulaşana kadar içinden geçmek durumunda bulunduğu dökme kanalı gibi bölümlerden de katkılar almaktadır. Hidrokarbonlar sebum yapısına muhtemelen böyle katılmaktadır.

Yüzeyel lipid tabakası gliserid, serbest yağ asitleri, vaks esterleri (parafin), skualen, kolesterol esterleri ve kolesterolden oluşmaktadır. Bunlar arasında sadece vaks ester ve skualenin sebace glandda yapıldığı geniş araştırmalar ile gösterilmiştir. Bunlar epidermiste yapılmamaktadır. Bu durumda büyük bir yaklaşımla sebum ve lipid mantonun bileşimi şu şekildedir:

Tablo I. *Sebum ve Lipid Mantonun Yapısal Kıyaslanması (Değerler % olarak)*

	SEBUM	LİPİD MANTO
Serbest yağ asitleri ve gliseridler	57.5	65.0
Wax ester	26.0	-
Squalene	12.0	-
Kolesterol esterleri	3.0	15.0
Kolesterol	1.5	20.0

Doğum ile yetişkinlik devresi arasında özellikle vaks ester ve skualen seviyesi arasında anlamlı değişiklikler dikkati çeker. Doğumu hemen takiben çocuğun yağ bezleri annenin hormonlarının kontrolü altında olduğu için seviye yetişkinin seviyesine son derece yakındır. Bundan sonra 2 - 8 yaş arasında, vaks ester ve skualenler azalırken kolesterol ve kolesterol esterleri birinci plana çıkarlar. 8 - 10 yaş arasında bu seviye yetişkin seviyesinin 2 / 3'üne ve daha sonra da yetişkin seviyesine ulaşmış olur.

Derinin üzerinde, keratinize hücre artıkları ve diğer salgılarla bir arada lipid bir manto oluşturan sebum, deri fizyolojisinde çok önemli işlevlerle yükümlüdür. Öncelikle, serbest yağ asitlerinin bakteriyostatik ve fungusta-

tik etkisi bilinmektedir. Bu şekilde normal bir yağ salgısının bakteriyel ve fungal enfeksiyonları engellediği söylenebilir. Puberteden sonra saçlı deride mantar hastalıklarının görülmemesi, tinea pedisin yağ bezinden yoksun ayak tabanı ve parmak aralarını tutması bunun kanıtıdır. Ayrıca deri yüzeyinde oluşan bu lipid tabaka derinin su kaybını önler. Aslında, epidermis alttan gelen suyun, buharlaşma ile deri yüzeyinden kaybını sağlar. Ancak bu su kaybı deri yüzeyindeki lipid mantonun stratum korneumunu sıkı bir şekilde sarması ile minimuma indirilmiş olur. Stratum korneumun yüzeydeki hücreleri normal yapıları ile suyu tutucu bir özellik taşırlar. Ancak, hücre duvarlarının suyu geçirmeyen bu özelliği lipid tabaka tarafından sağlanmaktadır. Dolayısı ile lipid tabakanın bulunmadığı durumlarda nemin korunması zorlaşır ve deri kuruluğa doğru gidiş gösterir. Lipid tabaka aynı zamanda dışarıdan gelen rutubetin veya doğrudan doğruya suyun epidermis hücrelerine girmesine de bağlıdır. Burada da asıl engel korneum hücrelerinin özel duvar yapıları ve kompakt dizilişlerinden kaynaklanmakla beraber bu engelin sağlıklı kalabilmesi lipid tabakanın mevcudiyetine bağlıdır.

Lipid mantonun, derinin en yüzlek tabakalarında hücrelerin su tutma kapasitesine bu olumlu etkisi derinin elastikiyetini, nemliliğini korumasını sağlamaktadır. Nitekim, kendi ağırlığının % 10'u kadar su tutamayan dokular, örneğin ayak tabanında oluşan nasırlar gibi, elastikiyetin kaybolması ile gerilerek çatlamalar meydana gelir. Halbuki lipid manto sayesinde yüzlek tabakada nem oranı % 60 - 70'e kadar korunabilmektedir. Bu sebunun hidrolizi ile ortaya çıkan gliserolün higroskopik etkisi ile desteklenmektedir.

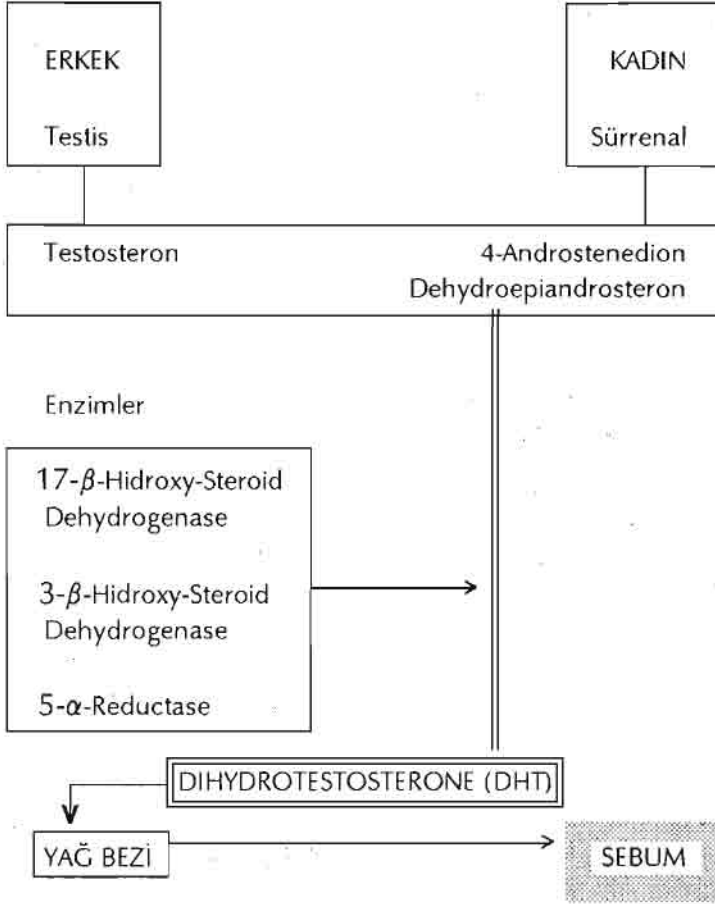
Lipid manto az oranda da olsa vücudun ısı kaybını önleyici yalıtkan bir görev de yapmaktadır. Bunun yanında vücut kokusunun oluşmasında diğer asli faktörlere yardımcı rol oynadığı kabul edilmektedir.

Tablo 2. Lipid Mantonun Görevleri

-
1. Bakterilere / Mantarlara karşı koruma
 2. Suya / Neme karşı koruma
 3. Deri elastikiyetini sağlama
 4. Isı kaybını önleme
 5. Vücut kokusunun oluşumuna katkı
-

Yağ Salgısı ile Endokrin Sistem İlişkisi

Yağ bezleri faaliyetinin başta androjenler olmak üzere, adrenokortikal hormonlar, hipofiz hormonları, östrojen tarafından etkilendiği bilinmektedir.



Şekil 2. Androjenler ve sebore

Testosteron verilmesi yağ bezlerinde büyüme ve yağ salgısında artma ile sonuçlanır. Bu puberte dönemi erkeklerde gösterilmiştir. Ancak aynı şekilde testosteron verilmesi yetişkin kadında yağ salgısının artmasına sebep olmamaktadır. Önükoidlerde yağ salgılama işleminin adrenal androjenlere bağlı olduğu görülmektedir. Testosteron dışı androjenler de yağ salgısını arttırmaktadırlar. 5-α-dihidro testosteronun en az testosteron kadar

yağ bezi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.

Böbrek üstü bezlerinin salgılarından, androstenedion ve dehidroepiandrosteron gibi bazılarının yağ bezlerini etkilediği ve yağ salgısını arttırdığı bilinmektedir. Adrenalektomi yağ salgısını azaltıcı etki yapmaktadır. Bazı hayvan deneylerinde doğrudan kortizonun da yağ bezlerini hacimce küçülttüğü, buna karşın sebum salgısının etkilenmediği gözlenmektedir.

Hipofiz salgılarının belki doğrudan doğruya değil, fakat trofik hormonlar aracılığı ve hedef endokrin bez salgıları ile yağ bezi üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Adrenokortikotrofik, gonadotrofik, tirotrofik hormon gibi..

Östrojen yağ bezi üzerine frenleyici etki yapmaktadır. Aynı zamanda hem bezin küçülmesine sebep olmakta, hem de salgıyı azaltmaktadır. Yetişkin erkeklerde ve hayvan deneylerinde bu iki etki belirgin şekilde saptanmış bulunmaktadır. Östrojenin bu etkisini endojen androjen yapımını azaltarak gösterdiği sanılmaktadır.

Yağ Bezi Faaliyetinin İnhibitörleri

Yağ bezi faaliyeti sadece östrojenler tarafından değil, aynı zamanda bazı sentetik non-östrojenik steroidler tarafından da frenlenmektedir. Bunlar hedef organda androjenlerle antagonist etki yapan maddelerdir. Bunlar arasında en iyi tanınan da Vitamin A deriveleridir (*13-cis retinoic acid* = isotretinoin gibi). Antiandrojenler arasında *A-norprogesterone*, *17- α -methyl-B-nortestosterone* ve *6- α -6-ethylene* ile *cyproterone acetate* vb. vardır. Bütün bunların hayvan deneylerinde yağ bezi aktivitesini azalttıkları saptanmıştır. İnsanda, per oral olarak, *17- α -methyl-B-nortestosterone*, *chlormadinone acetate* ve *cyproterone acetate*'ın sebum salgısını belirgin biçimde azalttığı gösterilmiştir. Burada etkinin sadece periferik olduğu pek düşünülemez, çünkü bu kimselerde plasma testosteron seviyesi de düşmektedir. Bu anti-androjenlerin lokal uygulamalarda etkisiz kalmaları halen tartışmalıdır. Nitekim bir kısmı, değişik eriticiler içinde uygulandıklarında emilim göstermekte ve bazı anti-androjen etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Tablo 3. Yağ Salgısı İnhibitörleri

● Östrojen	● Flutamide
● A-Norprogesteron	● 17- α -chloro / 17- β -sulphinytle steroidler
● 17- α -methyl-B-nortestosterone	● Spironolactone
● 6- α -ethylene deriveleri	● Ranitidine / Cimetidine
● Cyproterone acetate	● 5- α -reductase inhibitörleri
● Chlormadinone	● 13-cis-retinoic acid (Isotretinoine)
● 17- α -propyltestosterone	

Her gün yeni bir anti-androjen maddenin keşfi yapılmaktadır. Son zamanlarda 17- α -propyltestosterone'un lokal uygulama ile sebum salgısını % 20 azalttığı; flutamide'in hayvanlarda etkili olduğu; 17- α -chloro- ve 17- β -sulphinytle steroidlerin sebase aktiviteyi inhibe ettikleri; spironolactone'un hayvanlarda, H₂ reseptör antagonisti olan ranitidin ve simetidinin insanlarda sistemik kullanımla sebum salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir. Bu grup içerisinde düşünülmesi gereken bir madde de 5- α -reductase inhibitörüdür. 5- α -reductase'in inhibisyonu, testosteronun 5- α -dihydrotestosterone'a dönmesini engellemekte ve sonuç olarak sebum yapımının azalmasına neden olmaktadır.

Bazı Vitamin A deriveleri, 13-cis-retinoic acid'in, sistemik olarak kullandıklarında insanda sebase bezleri küçültüp derin bir inhibisyon ile yağ salgısını azalttıkları saptanmıştır.

Sebore

Sebore, doğrudan doğruya yağ bezlerinin aşırı çalışması ve deride aşırı bir yağlanmanın söz konusu olduğu durumlar için kullanılmaktadır. Ancak sebore kelimesi ile anlatılmak istenen durum, bu kadar net ve aydınlık değildir. Her şeyden önce derinin yağlanmasında öncelikle yağ bezlerinin de rolü bulunmaktadır. O halde derinin aşırı yağlanması, sadece bir sebase hiperplaziye bağlanamaz. Ayrıca, sebore durumunu kapsayan klinik görüntü içinde sadece derinin yağlanması da söz konusu değildir. Bunun yanında sıklıkla görülen, bir seboreik dermatit tablosunun dışında ve şiddet bakımından altında gelişen ve kişiyi son derece rahatsız eden kepeklenme de günümüzde yağ bezleri hiperfonksiyonu ile açıklanması oldukça güç bulgulardan birisidir. Seborenin klinikte dikkati çeken bütün bulgularının yağ bezlerinin sıklıkla ve hiperplazik olarak bulunduğu seboreik bölgelere yerleşmiş olması, her şeyden önce bu status'da yağ bezlerinin şu veya bu şekilde alakalı bulunduğunu kanıtlar mahiyettedir.

Yağ bezlerinin doğumla faaliyete geçmesi, kızda ve erkekte hiç bir fark gözetmeden puberteye kadar aynı biçim ve miktarda bir yağ salgısı ile sürer gider. Puberteden sonra erkekte belirgin bir yağ salgısı artışı ortaya çıkar. Erkekte yağ bezlerinin kontrolünü yürüten androjenler testiküler; kadında ise adrenal kaynaklıdır. Dolayısıyla kadında virilizan hastalıklarda sebun salgısında artış dikkati çeker.

Kadın ve erkekte seborenin ilk belirtileri puberte ile ortaya çıkar. Olayın başlangıcı aşırı yağlanma, kirli sarı bir renk oluşumu ile karakterizedir. Genellikle ilk belirtiler yüzde ve saçlı deride ortaya çıkar. Çoğu kez aşırı yağ artımının yanında hiperhidrosis de vardır. Deri nemli değil yağlı bir görünüştedir (*Nonkonjestif yağlı deri*). Klasik porusları belirgin, yağlı ve kaba görünümü puberte çağının başlangıç halindeki sebore için karakteristik iken, kuru yer yer furfurik kepeklenmeye meyilli, kirli, koyu kırmızı renkli ve kuru görünümlü deri ileri yaştaki seborenin tipik görüntüsünü oluşturur. Bu görüntü aynı zamanda rozase kliniğinin başlangıcı olarak da ele alınabilir.

O halde çoğu kez karışık ve aydınlanmamış bir herediter komponent içerdiği izlenimi veren seborenin çoğunlukla görülen ve kolay tanınan aşırı yağlanma ile karakterli şekli ve bir de daha az görülen kuru, irritasyon dermatiti ya da ışık dermatozunu andıran kuru seyreden ikinci bir şeklinden bahsetmek mümkündür. Bu iki tip klinik tablonun yanında bazı defa her iki tipin özelliğini ortak taşıyan tablolar da vardır. Bunlar özellikle kozmetoloji dilinde «**Mikst deri**» olarak tanımlanmaktadır. Seborenin bu ilginç kliniğini tamamlayabilmek için saçlı derideki bulgulara da kısaca temas etmek gerekir. Sebore saçlı deride erkeklerdeki aşırı yağlanma ile birlikte ve androjenik alopesinin oluşmasına gidecek bir saç dökülmesi ile seyreder. Her ne kadar androjenik alopesili hastalarda aşırı yağlanma şikayeti varsa da, bunun androjenik alopesi göstermeyen seboreik erkeklere nazaran ne yağ bezi sayısında artma ve ne de yağ salgısında belirgin bir çoğalma ile ilgisi yoktur. Bilakis androjenik alopesinin seyri boyunca azalan saçlarla birlikte yağ bezlerinde de sayıca azalma ortaya çıkar. Giderek alopesinin tam gelişmesinden sonra saçlı deride yağlanma değil, tam tersi kuruluk, gerilme ve incelme dikkati çeker. Nitekim, sebore kadında alopesi yapmamaktadır. Aşırı yağlanma devam ettiği halde belirgin bir alopesi gelişmemektedir. Kadında görülen ve çoğu kez hirsutismus ile birlikte alopesi androjenetik ise, olayın androjenlerden kaynaklandığını vurgulayan tipik bir örnekten başka bir şey değildir.

Sebum yapımını arttıran faktörler veya sebace bezlerin hiperplazisine sebep olan faktörler doğrudan doğruya seborenin alevlenmesi ile sonuçlanan klinik bulguları ortaya çıkarırlar. Yukarıda sıralanan bu faktörlerin dışında *Parkinson* hastalığında, epilepside de seborenin şiddetlendiği kaydedilmektedir. Diğer yandan mide barsak bozukluklarının ya da bu çeşit disfonksiyonlara sebep olabilecek şekilde gıda rejiminin seboreyi alevlendireceğini kabul edenler de bulunmaktadır. Sebace aktivitenin hanüz bilinmeyen değişik bir takım faktörler etkisinde kaldığı, psişik durum ile, stress ile yakından ilişkili olduğu da üzerinde durulan konular arasındadır.

Seborede Deri Bakımı

Sebore başlı başına bir hastalık olmayıp doğrudan derinin yapısal bir bozukluğu olduğu için, bu tür derinin bakımı normal derilere nazaran bazı farklılıklar içerir. Bu, bir yandan yağ salgısının fazlalığına, diğer yandan da salgılanan yağın yapısında ortaya çıkan değişikliklere bağlıdır. Tedavi ile bu aşırılıklar düzenlenebilirse de, tedaviye ara verilen dönemlerde alevlenmenin önlenmesi kişinin deri yapısını bilmesi ve ona göre bir bakım uygulaması ile mümkündür.

Seboreik derinin bakımında şu prensiplerin uygulanması olayın tedavi gerektirecek boyutlara varmasına ve muhtemelen seboreik zeminde yerleşen diğer hastalıkların ortaya çıkmasına engel olabilecek nitelik taşımaktadır.

Her şeyden önce bilinmesi gereken husus, yağlı deriyi temizlerken deriyi kazıyacak biçimde derin ve haşın uygulamalardan sakınmak gerekir. Bu bakımdan lipid tabakayı tümüyle kaldırabilecek güçte yumuşatıcı asit solüsyonlar, temizlik gücü yüksek kalevi sabunlar, alkol, aseton, kloroform, eter gibi yüksek eriticiler kullanılmamalıdır. Aynı şekilde, derinin kalın görünüşlü olması nedeniyle keselemek, liflemek gibi mekanik travmalardan da sakınmak gerekir. Bu uygulamaların, bir kaç zaman içinde çok daha şiddetli sebore görüntüsüne neden oldukları saptanmış bulunmaktadır.

Yağ fazında emülsiyonlar ve benzeri yağ afinitesi gösteren maddeler deriye sürülmemelidir. Özellikle *soufre precipite*'nin komedon yapıcı etkisi ve sebore üzerine hiç bir etkisinin bulunmadığı anlaşıldığından bu gibi uygulamalardan kaçınmak gerekir.

Nonkonjestif yağlı derinin temizliği su ve sabun ile yapılabilir. Özel sabunların uygun kaliteli bir sabundan belirgin bir üstünlükleri söz konusu değildir. Bu gibi kişilerin tuvalet sütü kullanmalarında da bir sakınca yoktur. Ancak asit sabunların özellikle çok sık kullanılmalarında deride tahrişlere sebep olabileceği, kepeklenme yapabileceği unutulmamalıdır. Yıkamada yumuşak bir su tavsiye edilebilir. Uygulamadan sonra deri özenle kulanmalı, kendiliğinden kurumaya terkedilmemelidir.

Konjestif yağlı deri temizliği kesinlikle tuvalet sütü ile yapılmalıdır. Süt, yüze parmak uçları ile uygulanır. Pamuk kullanılmamalıdır. Hafif masaj yapılarak sürülür. Daha sonra yumuşak bir su ile yıkayıp temizlenir. Ancak konjestif seborede derinin dayanıklılığı son derece zayıf olduğu için, sütün temizliğinde hafifçe alkolize (20°) losyonların kullanılması tercih edilmelidir. Bu amaçla hazırlanan losyonlar aynı zamanda anti-inflamatuvar ve astrenjan özellik taşıdıklarından seboreik deri daha iyi bir uyum gösterir ve tekrarlanan uygulamalarda derinin temizlenmesini, porusların daralmasını sağlar.

Karışık yapıdaki deriler için çok daha özel bir bakım uygulamak gerekir. Öyle ki, özellikle yüz için kuru görünüşlü, irritasyona açık bölgelerde konjestif sebore bakımı yapılırken, bunun yanında daha sakin görünüşlü ve yağlı durumdaki bölgeler için nonkonjestif sebore bakımı uygulanmalıdır.

Seboreik kişilerin, özellikle hanımların en büyük problemleri bir krem kullanabilmek konusunda kendisini gösterir. Seboreik kişilerin krem kullanmaları konusunda kesin bir kaide yoktur. Ancak koruyucu bir krem veya bir makyaj altı kremi muhakkak surette kış aylarında, dağ ve deniz gezilerinde veya daimi surette derin makyaj isteyen mesleklerde baz krem olarak kullanılabilir. Ancak ne şekilde olursa olsun, kullanılan krem, su içinde yağ emülsiyonu biçiminde olmalıdır.

Ayrıca makyaj konusunda prufiyan maskeler (kaolen veya argil bazında) haftada 1 - 2 kere deriyi temizlemek, porusları sıkıştırmak ve makyaja hazırlamak için uygulanabilirler.

Seboreik derinin bakımını bitirirken, özellikle gençliğin başlangıcında ve kişinin kendisine ve kendi güzelliğine en çok dikkat ettiği bir yaşta ortaya çıkan ve kişiyi gerçekten bunaltan sebore probleminde, herhalde gencin içinde bulunduğu ruh halini çok iyi değerlendirmek ve tutulacak yolda ba-

şarı sağlamak için doktor olarak onunla çok sıkı bir diyalog kurmak gerekir. Bu diyalogun da esas konusu seborenin ne olduğunu anlatmak, kişiyi yanlış uygulamalardan kurtarıcı yol göstermek olmalıdır.

Tedavi

Seborede kesin bir tedavi biçimi üzerinde anlaşmaya varılmış değildir. Bunun önemli nedenlerinden birisi seborenin çoğu kez belli başlı bir dermatoz ile komplike olmuş olarak karşımıza gelmesi ve asli hastalığın tedavisi yanında belki kısaca sebore yönünden alınacak önlemlere değinilmekle yetinilmesidir. Diğer yandan sebore için söz konusu olan yapısal bozuklukların ve enzimatik olayların çerçevesi bütün ayrıntıları ile saptanmış değildir. Komplikasyonların tedavisinde başarılı bulunan bazı ilaçların sebore tedavisinde pek etkili olmadıkları görülmektedir.

Sebore karşısında uygulanacak protokol herhalde her şeyden önce aşırı irritasyon yapmayacak konservatif yöntemlerle tedaviye başlamak ve esası oluşturan koruyucu önlemleri dikkatlice uygulamak olmalıdır. Bundan sonra ancak sebore üzerine etkili tedavi uygulaması yapılabilir.

Sebum oluşumunu inhibe etmeyi amaçlayan en etkin tedavi ajanları anti-androjenlerdir. Östrojen bu konuda ön sırayı tutmaktadır. Günde 50 -70 γ *ethinyl-oestradiol* verilmesi, *5- α -reductase* aktivitesini frenleyebilmektedir. Ancak bu dozda kullanılması sadece kadınlarda mümkündür ve pek çok komplikasyonlara sebep olabilir. Ayrıca 50 γ altındaki günlük dozlarla da sebore üzerinde etkili olmak mümkün değildir. Dolayısıyla günlük uygulamada eğer *ethinyl-oestradiol* verilecekse kombine olarak progesteron eklenmesi gerekir. Bu, kontraseptifler üzerinde yapılan çalışmalarla gerçekleştirilmiş bulunuyor. **Diane**, 50 γ *ethinyl-oestradiol* ve 2 mg *cyproterone acetate* içermektedir. Bu preparat güçlü devirilizan etkisi ile antiandrojen bir etki oluşturur.

Progesteronun lokal uygulanması belirgin bir etki doğurmamaktadır. Kadınlarda ancak üç ay kadar devam edebilen bir etki görüldüğü kaydedilmektedir.

Sebore üzerine son zamanların en etkili ilacı kuşkusuz *13-cis-retinoic acid* (isotretinoin, Roaccutane)'dir. Özellikle yağ salgısında fazlalıkla seyreden şiddetli seborede tercih edilecek ilaç olarak ele alınmaktadır. Etki son

derece çabuk geliştiği gibi kalıcı olmaktadır. Bir yandan sebum salgısı kontrol altına alınırken, diğer yandan infundibuler keratinizasyon bozuklukları da düzeltilmektedir. İlaç ağızdan verilmektedir. Doz 0.5 mg / kg / gün ile 1.0 mg / kg / gün arasında değişmektedir. Kullanma süresi yine toleransa bağlı olarak dört aydır. *13-cis-retinoic acid*, son derece teratojenik bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, gebelik söz konusu olan hastalarda, hasta uyarılmalı ve tedavi mutlak surette etkin kontraseptif uygulanması ile birlikte yürütülmelidir.

Seborede lokal tedavi açısından önemli ve etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak komplikasyonların söz konusu olduğu özellikle akne başlangıç dönemlerinde komedonlar üzerine etkili lokal tedavilere başvurulabilir. Bu dönemde artık seborenin lokal tedavisi doğrudan doğruya akne vulgarisin lokal tedavisi ile birleşmiş olur. Bu çerçeveden ele alınışında vitamin A asidinin alkolik solüsyon jel veya kremleri % 0.025 ve % 0.05 oranlarında kullanılabilir. Yine bu durumlarda losyon veya jel formunda *benzoyl peroxide*'den (% 5 - 10) yararlanmak mümkündür.

Topik tedavide steroidlerin antibiyotiklerle birlikte kullanılmasını önerenlerin yanında seboreik deride steroidlerin hiç bir formunun belirgin bir geriletici etkiye sahip olmadığını kaydedenler de bulunmaktadır. Belki sadece son derece irritatif durumlarda ve kısa süre için kullanılması düşünülebilir. Yine lokal uygulamada antibiyotikler ve antiseptikler hakkında da kesin görüş birliği bulunmamaktadır.

Saçlı deride yerleşik seborede lokal tedavi için şampuanlar tedavi aracı olarak seçilmektedir. Ne var ki, şampuanların eritici ve çözümleyici özelliklerinin değerlendirilmesinde genel prensipler açısından hareket ederek ne içerirlerse içersinler, uygulamaların herhalde haftalık sikluslar halinde sürdürülmesinde yarar bulunmaktadır. Bu şampuanlar arasında *zinc prithione*, *selenium sulfid*, *resorcin* ve katran, ayrı ayrı değerlendirilmesi gereken antiseboreik ilaçlar olarak dikkati çekmektedir. *Zinc prithionate*, kendisi antimikotik olmayıp, çinko tuzlarına nazaran 100 kere daha fazla sitotoksiktir. Selenyum sülfid ve katran doğrudan mitotik aktiviteyi frenleyerek etkili olmaktadır. Bunlar arasında en etkili olarak selenyum sülfid görülmektedir.

Saçlı deride aşırı kepeklenmenin tedavisi pek yüz güldürücü değildir. Asit salisilik yumuşatıcı ve kavlatıcı emülsiyonlar şeklinde uygulanıp, anti-

seboreik şampuanlarla saçların yıkanması sağlanmalıdır. Ancak tekrar belirtmek gerekir ki, burada da saçların yıkanma sıklığının yağ bezi çalışma düzeni ile uygun biçimde ayarlanması, yağ bezinin yük altında kalmamasının sağlanması dikkat edilecek en önemli nokta olmalıdır.

Sebore konusunda son zamanların dikkati çeken uygulaması sistemik ve lokal ketokonazol kullanılmasıdır. Son yılların literatüründe geniş yer tutan bu konuda belki kesin söz söylemek biraz zordur. Ancak, örneğin saçlı deri kepeklenmesinde (*Pityriasis simplex*) % 1'lik econazole şampuanın zinc prithione'lu şampuanlara nazaran son derece kalıcı etkili olduğu kaydedilmektedir. Sistemik ketokonazolün foliküler oklüzyonu önlediği pek çok literatürde kayıtlı bulunmaktadır. Seboreik dermatitte keza sistemik ve lokal ketokonazol uygulanması hakkında değişik literatür bilgisi mevcuttur. Bu çalışmalarda ketokonazolün streoidli topik uygulamalara bakarak çok daha iyi sonuç verdiği de kayıtlıdır.

Bütün bu imidazoller ile yapılan çalışmalar foliküler oklüzyonun oluşumunda rol oynayan *Pityrosporum ovale* ve benzerleri üzerine frenleyici etkiden yararlanmayı esas almaktadırlar. Sistemik veya lokal uygulamalar, seboreik zeminde ortaya çıkan komplikasyonları esas aldığından ve pür sebore üzerinde bir çalışma bulunmadığından bu ilaçların seboredeki etkileri hakkında daha detaylı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Taieb A, Legrain V, Palmier C, Lejean S, Six M, Maleville J : Topical ketoconazole for infantile seborrheic dermatitis. *Dermatologica* 1990;181: 26-32.
2. Hill MK, Goodfield MJ, Rodgers FG, Crowley JL, Saihan EM : Skin surface electron microscopy in Pityrosporum folliculitis : The role of follicular occlusion in disease and the response to oral ketoconazole. *Arch Dermatol* 1990;126: 1071-1074.
3. Van Cutsem J, Van Gerven F, Fransen J, Schrooten P, Janssen PA : The in vitro antifungal activity of ketoconazole, zinc prithione and selenium sulfide against Pityrosporum and their efficacy as a shampoo in the treatment of experimental pityrosporiasis in guinea pigs. *J Am Acad Dermatol* 1990;22: 993-998.
4. Rigoni C, Toffolo P, Cantu A, Beretta D, Terenzio C : Econozolo 1 % hair shampoo nel trattamento della Pityriasis capitis, studio di confronto vs zinco-prition shampoo. *G Ital Dermatol Venerol* 1989;124: 67-70.
5. Bonnetblanc JM, Deprost Y, Bazex J, Maignan-Gayrard P : Traitement de la dermite seborrheique avec le peroxyde de benzoyle. *Ann Dermatol Venerol* 1990;117: 123-125.
6. Nelson ME, Midgley G, Blatchford NR : Ketoconazole in the treatment of blepharitis. *Eye* 1990;4: 151-159.
7. Faergemann J : Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with ketoconazole shampoo. *Acta Derm Venerol (Stockholm)* 1990;70: 171-172.

8. Klaus M, Wehr RF, Rogers RS, Russel TJ, Krochmal L : Evaluation of ammonium lactate in the treatment of seborrheic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1990;23: 67.
9. Hill MK, Goodfield MJ, Rodgers FG, Crowley JL, Saihan EM : Skin surface electron microscopy in *Pityrosporum folliculitis* : The role of follicular occlusion in disease and the response to oral ketoconazole. *Arch Dermatol* 1990;126: 181-184.
10. Katsambas A, Antoniou C, Frangouli E, Avgerinou G, Michailidis D, Stradigos J : A double-blind trial of treatment of seborrheic dermatitis with 2 % ketoconazole cream compared with 1 % hydrocortisone cream. *Br J Dermatol* 1989;121: 353-357.
11. Lee KS, Myung KB, Kook HI : A clinical study of topical mucopolysaccharides & polydeoxyribonucleoprotein (Foltene) therapy in alopecia. *J Korean Med Sci* 1987;2: 157-165.
12. Cowley NC, Farr PM, Shuster S : The permissive effect of sebum in seborrheic dermatitis : an explanation of the rash in neurological disorders. *Br J Dermatol* 1990;122: 71-76.
13. Faergemann J : Treatment of seborrheic dermatitis with bifonazole. *Mycoses* 1989;32: 309-311.
14. Mayer da Silve A, Gollnick H, Detmar M, Gassmuller J, Parry A, Muller R, Orfanos CE : Effects of azelaic acid on sebaceous gland, sebum excretion rate and keratinization pattern in human skin. An in vivo and invitro study. *Acta Derm Venerol* 1989(Suppl) 143: 20-30.
15. Beylot C : Traitements des manifestations dermatologiques des hyperandrogenies. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1989;84: 523-529.
16. Couzinet B, Thomas C, Thalabard JC, Brailly S, Schaison G : Effects of a pure antiandrogen on gonadotropin secretion in normal women and in polycystic ovarian diseases. *Fertil Steril* 1989;52: 42-50.
17. Harper J : Topical corticosteroids for skin disorders in infants and children. *Drugs* 1988;36: 34-37.
18. Faergemann J : Propylene glycol in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp : a double-blind study. *Cutis* 1988;42: 69-71.
19. Stradigos JD, Antoniou C, Katsambas A, Bohler K, Fritsch P, Schmolz A, Michaelidis D, De Beule K : Ketoconazole 2 % cream versus hydrocortisone 1 % cream in the treatment of seborrheic dermatitis: a double-blind comparative study. *J Am Acad Dermatol* 1988;19: 850-853.
20. Schwengle LE, Rampen FH : Eruptive seborrheic keratoses associated with erythodermic pityriasis rubra pilaris. *Acta Derm Venerol (Stockholm)* 1988;68: 443-445.
21. De Pedrini P, Rapisarda R, Spano G: The effect of ketoconazole on sebum secretion in patients suffering from acne and seborrhea. *Int J Tissue Reac* 1988;10: 111-113.
22. Faergemann J : Short term treatment of dandruff with a combination of propylene glycol solution and shampoo. *Cutis* 1988;42: 146.
23. Massone L, Borghi S, Pestarino A, Piccini R, Solari G, Casini LM, Isola V : Seborrheic dermatitis in otherwise healthy patients and in patients with lymphadenopathy syndrome / AIDS - related complex : treatment with 1 % bifonazole cream. *Chemioterapia* 1988;7: 109-112.
24. Burnett HW, Levine B, Smyth D : An unfortunate complication of self-therapy for seborrheic dermatitis. *Cutis* 1988;41: 284.
25. Erkkola R, Hirvonan E, Liukku J, Lumme R, Mannikko H, Aydınlik S : Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69: 61-65.
26. Konkui A : La dermatite seborrheique de l'adulte. *Bull Esth Derm Cosm* 1984;3: 19.
27. Roger F : Les cosmetiques de la peau grasse. *Bull Esth Derm Cosm* 1985;5: 13.
28. Bouhanna P : Alopecie androgenetique dite seborrheique. *Bull Est Derm Cosm* 1985;5: 19.

29. Houitte O, Courtois M, Wallach D : Essai controle de l'efficacite d'un nouveau traitement anti-pelliculaire. *Bull Esth Derm Cosm* 1986;21: 42.
30. Aschieri M : Les cheveux gras. *Bull Esth Derm Cosm* 1985; 4: 17.
31. Arnold HL, Odom RB, James WD : *Andrews' Diseases of the Skin*. London, WB Saunders, 1990.
32. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL : *Textbook of Dermatology*. Boston, Blackwell, 1986.
33. Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T : *Dermatoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1985.
34. Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM : *Precis de Dermatologie et Venereologie*. Paris, Masson Pub, 1989.
35. Kurul : *Temel Tedavi*. Ankara, Fidan Kitabevi, 1983.
36. Maddin S : *Current Dermatologic Management*. St Louis, 1984.
37. Canizares O : *Les Dermatoses chroniques*. Lab. Unicet, France.
38. Faergemann J : Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp with propylene glycol. *Dermatology in Five Continents*. Berlin, Springer, 1987; 461.
39. Kurokawa I, Ehlert R, Gassmüller H, Gollnick H, Orfanos CE : Comparison of two photometric devices with the direct gravimetric method for the measurement of the sebum excretion rate. *Dermatology in Five Continents*. Berlin, Springer, 1987; 1174.
40. Moschella SL, Hurley HJ : *Dermatology*. Philadelphia, WB Saunders, 1985.
41. Stewart WD, Danto JL, Maddin S : *Synopsis of Dermatology*. Saint Louis, Mosby, 1970.

Deri Yaşlanması ve Buna Yönelik Tedaviler

Prof. Dr. Ümit SOYUER, Uzm. Dr. Alev EKEN

Deri yaşlanması iki farklı fenomeni kapsar. Bunlardan birincisi geçen zamana bağlı gerçek yaşlanma (intrinsek yaşlanma), diğeri ise ultraviyole ışınlarının etkisiyle olan fotoyaşlanma (*photoaging - dermatoheliosis - ekstrinsek yaşlanma*)'dır. Hücresel ve moleküler düzeydeki araştırmalarla gerçek yaşlanma ile fotoyaşlanma arasındaki farklar gösterilebilir.

Deri yaşlanmasının başlangıç yaşı nedir ? Bu soruya yanıt bulmak son derece zordur. Genetik, metabolik, endokrin faktörler ve dıştan gelen etkiler öylesine karmaşık bir kompleks oluştururlar ki, yaşlanma olgusunun başlangıç ve seyri her birey için farklılık gösterir.

Klinik ve Histopatolojik Özellikler

Yaşlanan deri ince, kuru, sert, elastikiyetini kaybetmiş, düzensiz pigmentasyonla benekli görünümündedir.^{2,3} Kırışıklıklar ve lekelerin yanı sıra bazı neoplazik değişiklikler de görülebilir. Histopatolojik olarak epidermiste görülen en çarpıcı değişiklik, dermo-epidermal birleşimdeki yassılaşmadır. Rete çıkıntıları 60 yaşın üzerinde giderek azalır, bu azalma % 50'yi bulabilir.⁴ Bu düzleşmeden dolayı epidermisle dermis arasındaki bağlantı zayıflar, besin transferi azalır, minör travmalarla yüzeysel sıyrılmalar, hatta bül oluşabilir. Epidermisin giderek incelmeye ve düzleşmesine karşın, stratum korneumun ortalama kalınlığı artar ve daha kompakt olur. Epidermal turnover üçüncü ve sekizinci dekadlar ile karşılaştırıldığında % 30 - 50 yavaşlar. Enzimatik olarak aktif melanositler ve melanositik nevuslar azalır. Kapalı alanlarda yaşamın her on yılı için melanositler % 10 azalırken, güneş gören bölgelerde muhtemelen melanositlerin reaktif hiperplazisine bağlı olarak düzensiz pigmentasyon gelişir.^{9,11,13} Morfolojik olarak idantifiye edilebilen *Langerhans* hücreleri de % 50 kadar azaldığından, immün yanıt da yaşla azalmaktadır. Epidermiste D vitamini sentezi azaldığı için kemiklerde demineralizasyon başlar.⁴ Homeostasis bozulduğu için benign ve malign neoplazilerde de artış görülür. Yaşlılıkta dermisin kalınlığı da giderek azalır. İncelen dermis hücre ve damardan fakirdir.^{4,6,13} Mast hücrelerinin azlığı erken aşırı duyarlılık reaksiyonlarını azaltır. Dermisdeki arteriollerin vazooaktivitesinin azalması ve subkutan yağın incelmeye nedeniyle termoregülasyon da bozulur. Elektron mikroskopu ile elastik liflerin üç bo-

yutlu organizasyonunun ve şekillerinin bozulduğu, elastikiyetini kaybettiği ve düzleştiği gösterilmiştir.⁶ Elastik liflerde yaşlanmaya bağlı kalınlaşma, küçük kistik oluşumlar, lakünalar ve daha sonra da tam parçalanma görülür. Deneysel çalışmalarda bu parçalanmanın elastinin enzimatik degradasyonu sonucu olduğu gösterilmiştir. Yaşlanma ile kollajen yapısında da değişiklikler olmaktadır. Total kollajen miktarı azalırken, solubl / insolubl kollajen oranında ve kollajenin çapraz bağlarında da azalma olur. Kollajenin üçlü helezonunun intersellüler stabilizasyonu için gerekli olan prolil ve lizil hidroksilaz enzimleri de zamanla azalmaktadır.^{1,4,13} Glikozaminoglikan ve proteoglikanlar gibi mukopolisakkaridlerdeki değişiklikler fazla incelenmemiş olup, sadece miktarlarının azaldığı bildirilmektedir. Kısacası, yaşlılıkta dermis giderek sertleşen, esnekliğini kaybeden, dış etkenlere ve streslere karşı cevabı ve dayanıklılığı azalmış bir duruma gelmektedir. Kadınlarda yapısal olarak deri daha ince olmasına rağmen, yaşlılığa bağlı deri incelmeleri erkeklerde daha erken olmaktadır.¹³ Subkutan yağ dokusu her iki cinstede de yaşlılıkta karın bölgesinde artarken, el ve ayaklarda azalmaktadır. Kıl bulbusunda melanosit kaybına bağlı olarak saç ve diğer kıllarda ağarma olur. Saçlar diğer vücut kıllarına nazaran daha çabuk ağarmaktadır. Bunun nedeni saçta anagen / telogen oranının diğer kıllara göre çok büyük olmasıdır. Melanin sentezi en çok anagen fazda olmaktadır.³ Yaşlılarda kıl foliküllerinin sayısı ve büyüklüklerinin yansırsa, ektrin ve sebese bezler de azalmaktadır. Apokrin ve ektrin bezlerin sekretuar hücrelerine lipofüksin pigmenti birikir. Gonadal ve adrenal androgen yapımı yapımı azaldığı için, bunlarla stimüle olan sebese glandlar da giderek küçülür ve fonksiyonlarını yitirirler. *Pacini* ve *Meissner* korpuskülleri gibi bası ve temas hislerini alanlar ve diğer sinir sonlanmaları progressif olarak azaldığı için, derinin dış uyarılara karşı duyarlılığı azalır, ağrı eşiği ise yükselir.⁴ Yaşlılıkta görülen histolojik değişiklikler ve bu değişikliklere bağlı olarak azalan fonksiyonlar Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.⁴

Tablo 1. Yaşlı Derinin Histolojik Özellikleri⁴

EPİDERMİS	DERMİS	DERİ EKLERİ
Dermoepidermal birleşimde düzleşme		
Kalınlıkta değişme	Atrofi	Depigmente kıl
Hücre büyüklüğü değişikliği	Fibroblastlarda azalma	Kıl azalması
Hücre şeklindeki değişiklik	Mast hücrelerinde azalma	Terminal kılların vellusa dönüşmesi
Nadir nükleer atipi	Kan damarlarında azalma	Bezlerde azalma
Daha az melanosit	Kapiller luplarda kısalma	Tırnak anomalisi
<i>Langerhans</i> hücrelerinde azalma	Anormal sinir sonlanmaları	

Tablo 2. Yaşlanan Deride Azalan Fonksiyonlar

Hücre yenilenmesi	Duyu alınması	Termoregülasyon
Yaralanmaya cevap	Mekanik korunma	Ter yapımı
Bariyer fonksiyonu	İmmun cevap	Sebum yapımı
Kimyasal temizlenme	Vasküler cevap	D vitamini sentezi

Yaşlılıkta deride görülen benign proliferatif değişiklikler bunlarla ilgili hücreler Tablo 3'de gösterilmiştir. Malign neoplaziler ise fizyolojik bir olgu olan yaşlılıkta daha sık görülmekle birlikte konunun kapsamı dışındadır.

Tablo 3. Yaşlanmayla İnsan Derisinde Oluşan Proliferatif Değişiklikler¹

LEZYON	İLGİLİ HÜCRE VEYA DOKU
Achrochordon (Skin tag)	Keratinosit, melanosit, dermis
Cherry angioma (Senil angioma)	Kapillerler
Seboreik keratoz	Dermis, keratinosit, melanosit
Lentigo	Melanosit
Sebase hiperplazi	Sebase glandlar

Aktinik yaşlanma bulguları büyük ölçüde kronolojik yaşlanmaya benzerlik gösterir. Kuruluk ve kırıksıklık, düzensiz pigmentasyon, lentigo, komedonlar, telenjiyektazi, psödosikatrix gibi fotoyaşlanma bulguları ve bunlarla ilgili histolojik bulgular Tablo 4'de özetlenmiştir.

Deri Yaşlanmasına Yönelik Tedaviler

İntrensek ve ekstrensek yaşlanmada deri kuruluğu ve kırıksıklığı büyük ölçüde stratum korneumun su içeriğinin azalmasına bağlıdır. Stratum korneumun normalde % 10 ve üzerinde su içermesi gerekir. Kozmetik ürünlerle derinin nemlendirilmesi için dört temel yöntem vardır: **1.** Transepidermal su kaybını geciktiren örtücü yağlar; **2.** Atmosferden nem çeken humektantlar (Bunlar havadaki nem yüksek olunca havadan, düşük olunca epidermis ve dermisten nem çekerler); **3.** Bariyer görevi yapan hidrofilik maddeler; **4.** Aktinik harabiyeti önleyen koruyucuların da su kaybını önleme özelliği vardır. Transepidermal su kaybını geciktiren kimyasal ajanların 20 değişik sınıfı vardır. Bunlardan başlıcaları:

1 – Hidrokarbon yağlar ve *wax*'lar (Vazelin, mineral oil, parafin, skuallen gibi..)

Tablo 4. Aktinik Yaşlanma Bulguları⁴

KLİNİK BULGU	HİSTOLOJİK BULGU
Kuruluk	Minimal stratum korneum düzensizliği
Aktinik keratoz	Nükleer atipi, düzensiz epidemal hiper ve / veya hipoplazi, nadiren dermal inflamasyon
Düzensiz pigmentasyon (Freckling)	Az sayıda hipertrofik, kuvvetli dopa-pozitif melanositler
Lentiginos	Rete çıkıntılarında uzama, melanositlerde sayı ve melanizasyon artışı
Kırışıklıklar	
Psödoskar	Epidemal pigmentasyon yokluğu ve kollagen değişikliği
Elastozis (Nodüller ve kalınlaşma)	Papiller dermiste fibröz - amorf materyelin nodüler birikimi
Elastikiyet kaybı	Elastotik dermis
Telenjiyektazi ve venöz gölcük	Duvarları atrofik damar ektazileri
Purpura	Eritrosit ekstrasvazasyonu
Komedon	
(Favre-Rachouchot)	Pilosebace folikülde yüzeysel ektazi
Sebace hiperplazi	Sebace gland hiperplazisi

- 2 – Bitkisel ve hayvansal yağlar.
- 3 – Yağ asitleri (Lanolin asit, stearik asit).
- 4 – Yağ alkolleri (Lanolin alkol, setil alkol).
- 5 – Polihidrik alkoller (Propilen glikol).
- 6 – Wax esterleri (Lanolin, balmumu, stearil stearat).
- 7 – Bitkisel mumlar (Karnauba, kandellila).
- 8 – Fosfolipidler (Lesitin).
- 9 – Steroller (Kolesterol).

Humektantlar, son yıllarda nemlendiriciler içinde en çok ilgi çeken gruplardan birisi olmuştur. Gliserin, propilen glikol, sorbitol, pirolidon kor-boksilik asit, jelatin ve hiyalüronik asit, vitaminler ve bazı proteinler bu kapsam içindedir. Hiyalüronik asit, yüksek molekül ağırlıklı bir hidrofilik humektant olarak bazı pahalı nemlendiricilerin içinde yer almaktadır. Nemlendirici kremler su içinde yağ veya yağ içinde su formülünde olabilir. Yağ içinde su (w/o) olanlarda hakim faz yağ olup, sürülünce ılık ve yağlı bir etki bırakırlar. Kuru ciltler için daha uygun olup, genellikle gece kremleri olarak uygulanırlar. Su içinde yağ (o/w) olanlar ise hakim fazı su olan, deride serinletici bir his yaratan yağsız nemlendiricilerdir. Normal ve yağlı deriler için ve daha çok gündüz kremi olarak kullanılırlar. Göz çevresi

kremleri irritatif özellikleri azaltılmış gece kremleridir. Ayrıca içine egzotik yağlar, vitamin, protein ve aminoasitler ilave edilerek etkileri güçlendirilmiştir.³

Nemlendiriciler stratum korneumun nem oranını arttırarak deriye daha gergin, daha pürüzsüz bir görünüm sağlarlar. Nemlendiriciler ayrıca deri yüzeyinde ince bir film tabakası oluşturarak dış etkenlere karşı korumada kısmen de olsa rol oynar, adeta yapay bir lipid manto görevi de üstlenirler, ayrıca deriye doğal bir parlaklık da verirler. Lipozomlar nemlendiricilerin içinde yer alan ve deri yaşlanmasına karşı en etkin ajanlar olup, hem dermatolojik, hem de kozmetolojik alanda oldukça geniş kullanım alanı bulmaktadırlar. Lipozomlar çift membranlı küseresl veziküller olup, çeşitli fosfolipidlerden oluşur. Majör komponenti bitkisel fosfatidilkolindir. Doğal, sentetik ve yarı sentetik lipozomlar vardır.⁷ Lipozomların etki mekanizmaları incelenmiş ve dört aşamada gerçekleştiği saptanmıştır.^{7,8,12} İlk fazda stratum korneum keratini ile yüzeyel olarak bağlanırlar. Bu bağlanma derinin üzerinde lipofilik bir film tabakası oluşturur. Bu tabaka su ile çıkmaz. Keratine olan bu güçlü affinite bazı lipozomların destrüksiyonuna neden olur. Lipozom içeren kozmetiklerin çoğu fosfolipidlerin keratinle etkileşimi ile stratum korneumda birikir. İkinci aşamada bağlanmadan kalan lipozomlar daha derin tabakaları etkileri. Fosfolipidlerin deriye penetrasyonları deneysel olarak ve monoklonal antikor tekniği ile gösterilmiştir.⁸ Üçüncü fazda poliansatüre fosfolipidlerin içinde bulunan linoleik asit, sebace glandların fonksiyonuna katkıda bulunur. Son aşamada ise esansiyel yağ asitleri oksidatif degradasyon için enerji kaynağı görevi görür ve diğer yağ asitlerinin sentezi için de enerji sağlarlar. Deri bakım ürünleri lipozomlara yüklenerek taşınabilir. Hidrofilik maddeler lipozomun iç kısmında, lipofilik ve amfilik maddeler membranında taşınır. Boş lipozomlar veya kozmetik yüklü lipozomlar kullanılabilir. Suyu dayanıklı ultraviyole absorbe ediciler, E vitamini ve süper oksit dismutaz (SOD) gibi serbest radikalleri yakalayıcı maddelerin taşınması tirozin ve dihidroksi aseton gibi bronzlaştırıcı ajanlar, banyo yağları, fitness friksiyonlar ve stria tedavisi için kullanılan kozmetik ürünlerin içinde yer alırlar.⁶ Deri yaşlanmasında kullanılan lipidden zengin sistem ile lipozomların biyoyararlılığı arttırılabilir. Lipozomlu jel veya sprey köpük uygulandıktan hemen sonra üzerine gece veya gündüz kremi sürülerek etkinin arttığı bildirilmektedir.³

Lipozomlarla taşınan A ve E vitaminleri, çeşitli enzimler ve bazı hormonlarla derideki kırışıklıkların azaltılabileceği bildirilmektedir. 0.1 mg /

g estriol içeren bir merhemin günde bir kez, üç hafta süreyle uygulanması ile histolojik olarak elastik liflerde kalınlaşma, sayıca artış ve daha iyi oryantasyon gözlemlendiği kaydedilmektedir.¹⁰

Nemlendirici derinin tipine göre seçilmelidir. Kuru deriler için vazelin oranı fazla, yağlı deriler için su ve mineral oil, karma deriler için ise su, mineral oil, propilen glikol ve çok az vazelin - lanolin içeren ürünler uygundur.

Nemlendiricilere ilave edilen bazı katkı maddeleri etkinliği arttırabilir. Proteinler ve basit amino asitler (kollajen, keratin) popüler katkı maddelerindendir. Ayrıca hidrolize proteinler, elastin ve mukopolisakkaridler, skualen gibi doğal insan lipidleri ilave edilebilir. 2-pirolidon-5 karboksilik asitin sodyum tuzu sodyum PCA olarak adlandırılır ve gliserolden daha etkin bir nemlendirici etki gösterir. Sodyum PCA % 2 veya daha yüksek oranlarda nemlendiricilere ilave edilir. *Natural moisturizing factor* (NMF) olarak isimlendirilen madde, bir keratin ürünü olup, redükte şekerin bir α amino asitle kondansasyonu ile elde edilir.³

Bir diğer katkı maddesi grubu da vitaminlerdir. Pantotenik asit veya vitaminli kompleksleri pantonel, pantetin, pangamik asit, arı poleni veya arı jeli gibi yüksek oranda B vitamini içeren maddeler kullanılmakla birlikte bunların deriden penetrasyonları ve etkinlikleri kamtlanamamıştır. E vitamininin de perkutan absorpsiyonu arttırdığı, antioksidan mekanizmalarda rol oynadığı teorik olarak iddia edilmekle birlikte doğrulanmamıştır. Lokal A, C ve D vitaminlerinin etkileri de henüz tartışmalıdır. Vitaminlerin oral yolla verilmeleri, lokal kullanıma göre çok daha etkilidir.³

Yaşlanan ve kuruluğu artan deride nemlendirici sürüldükten sonra yanma, batma hissi olabilir ve bu çoğu kez hasta tarafından allerjik reaksiyon olarak isimlendirilir. Oysa bu iğnelenme genellikle primer irritasyon olup, nemlendiricilerin içindeki propilen glikol, sinnamik asit, üre, sorbik asit, laktik asit gibi maddelere bağlıdır. Bu tür yakınması olanlarda nemlendirici ve diğer kozmetiklerin içeriğine dikkat edilmelidir.

İntrensek yaşlanmanın genel karakteri deri atrofisidir. Güneş ışınları ile olan ekstrensek yaşlanmaya bağlı değişiklikler her ne kadar kronolojik yaşlanma ile benzerlik gösterirse de, genel karakter olarak deride kalınlaşma, kabalaşma ve kaba kırışıklıklar ön plandadır. Ekstrensek yaşlanmayı

önlemek için güneşten koruyucu ajanlar, deride oluşan değişiklikleri kısmen de olsa düzeltmek için topikal tretinoin kullanılmaktadır.

Güneşten koruyucu ajanların iki temel grubu vardır. Bunlar kimyasal veya fiziksel yolla güneş ışını bloke edici PABA, PABA esterleri, benzofenonlar, salisilatlar, antranilatlar, ışık enerjisinin 290 - 320 nm dalga boyunda olan UVB ışınlarının % 95'ini absorbe ederler. Fakat UVA'ya etkileri yoktur. Fiziksel etkili ajanlar ise titanyum dioksit, magnezyum silikat, çinko oksit ve kaolin gibi opak maddeler olup, UVA ve UVB'yi bloke ederler.

Bilindiği gibi son yıllarda topikal retinoik asit kullanımı ile fotoyaşlanmaya bağlı değişikliklerin önemli ölçüde düzelme gösterdiğine dair bir çok yayın vardır.^{5,14-17} Güneş ışınlarına bağlı deri değişikliklerinin giderek artan sayıda görülmesi daha sağlıklı ve daha güzel görünmek için adeta bir moda gibi insanları etkileyen bronzlaşma tutkusunu ile doğal veya solaryumlarda yapay ultraviyole kaynaklarının yaygın olarak kullanımına bağlanabilir. Bunun yanı sıra atmosferdeki ultraviyole ışınlarını absorbe eden ozon tabakasındaki deliğin büyümesi de tüm insanlarda deride aktinik harabiyet tehlikesini arttırmaktadır. Aktinik deri hasarı için korunma esastır. Bunun yanı sıra topikal tretinoin ile yapılan kontrollü çalışmalarda ilacın placeboya üstünlüğü kanıtlanmıştır.¹⁴⁻¹⁷ Marks ve ark,¹⁴ ABD'nde gerçekleştirilen araştırmalarında topikal tretinoin kullanımından 12 hafta sonra alınan deri biyopsilerinde endotelial bir antijen olan *von Willebrand* faktöründe belirgin artış saptamışlar ve kontrollü, çift kör araştırma sonucunda 6 aylık tedavi sonunda ağız ve göz çevresindeki kırışıklıklar ve sarımsı renk değişikliğinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Tretinoinin lokal irritasyon yapıcı etkisini azaltmak için tedavinin birinci ayında % 0.01; ikinci ayda % 0.025 ve üçüncü aydan itibaren de % 0.05 konsantrasyon ile devam edilmesi ve topikal uygulamanın sadece geceleri yapılması tavsiye edilmektedir.¹⁵ Diğer bir grup araştırmacı ise % 0.01'lik konsantrasyonun en güvenilir ve etkili doz olduğunu bildirmektedirler.¹⁶ Tretinoin, kırışık ve pigmentasyonu düzeltmekle beraber, kuruluk ve kepeklenmeyi arttırabilir, yanma ve batma hissi yaratabilir. Bu nedenle tretinoin ile birlikte gündüz uygun bir nemlendirici ve deriyi irrite etmeyen bir temizleyici de verilmelidir.

Kaynaklar

- 1 - Balin AK, Pratt LA : Physiological consequences in human skin aging. *Cutis* 1989;43: 431-436.
- 2 - Bergfeld WF : Clinical features of senescent skin. *3rd International Congress on Cosmetic*

Dermatology, Vienna, 1989.

- 3 - Draelos SK : *Cosmetics in Dermatology*. New York, Churchill Livingstone, 1990; 139-146.
- 4 - Gilchrist BA : Aging of skin. *Dermatology in General Medicine*'de. Eds. Fitzpatrick TB ve ark. New York, 1987; 146-153.
- 5 - Goldfarb MT, Ellis CN, Weiss JJ, Voorhees J: Topical tretinoin and photoaged skin. *Cutis* 1989;43: 476-482.
- 6 - Imayama S, Braverman IM : A hypothetical explanation for the aging skin: Chronologic alteration of the three-dimensional arrangement of collagen and elastic fibers in connective tissue. *Am J Pathol* 1989; 134: 1019-1025.
- 7 - Lautenschlager H : liposomes in dermatological preparations. *J Appl Cosmetol* 1990;8: 1-9.
- 8 - Morganti P : The newest cosmetic technologies. *J Appl Cosmetol* 1990;8: 11-16.
- 9 - Pierard GE : Pigmentary changes in skin senescence. *3rd International Congress on Cosmetic Dermatology*, Vienna, 1989.
- 10 - Punnonen R, Vaajalahti P, Teisala K : Local Destriol treatment improves the structure of elastic fibers in the skin of postmenopausal women. *Ann Chir Gynecol* 1987;76: 39-41.
- 11 - Rogers G : The senil epidermis. *3rd International Congress on Cosmetic Dermatology*, Vienna, 1989.
- 12 - Schmidt JB, Hobisch G, Lindmaier A : Epidermal moisture and skin surface lipids throughout life as parameters for cosmetic care. *J Appl Cosmetol* 1990;8: 17-22.
- 13 - Smith L : Histopathologic characteristics and ultrastructure of aging skin. *Cutis* 1989;43: 414-424.
- 14 - Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ : Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1986;15: 836-839.
- 15 - Raab W : The need for topical treatment in photoaged skin. *3rd International Congress on Cosmetic Dermatology*, Vienna, 1989.
- 16 - Weiss JS, Ellis CN, Headington JT ve ark : Topical tretinoin improves photoaged skin. *JAMA* 1988;259: 527.
- 17 - Weiss JS, Ellis CN, Headington JT, Voorhees JJ : Topical tretinoin in the treatment of aging skin. *J Am Acad Dermatol* 1988;19: 169-172.

Oral Retinoidler

Prof. Dr. Hafit SAVAŞKAN

Retinoidlerin Biyolojik Özellikleri

A vitamini bileşiklerinin doğal öncüsü β -karotendir. Organizmada A vitamini biyolojik aktivitesini retinol temsil eder. Retinol, besinsel retinil esterlerden doğrudan alınabildiği gibi, ince barsak mukozasında β -karotenden de sentez edilebilir. Retinoid terimi, doğal A vitamini bileşikleriyle, retinolün biyolojik aktivitesine sahip olan veya olmayan sentetik analogları kapsayan bir jenerik isimdir.

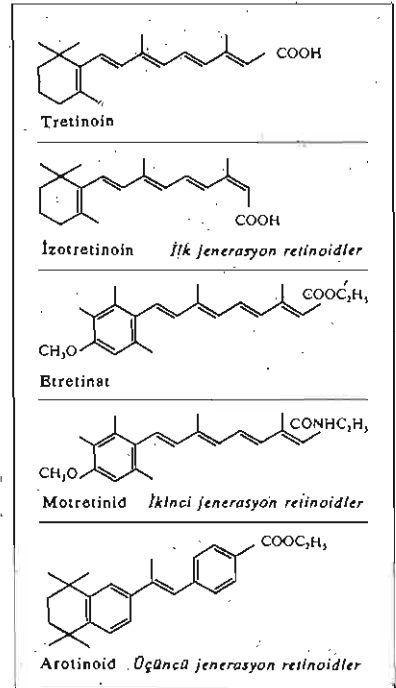
A vitamini, görme, üreme, epitel farklılaşması ve mukus işlevleri için gereklidir. Retinoidlerin görme dışındaki biyolojik etkilerini hangi moleküller mekanizmalarla oluşturdukları bilinmemekle birlikte, hedef hücrelerdeki genetik şifrelere etkili olduklarına ilişkin veriler mevcuttur.

Karaciğerde depolanan A vitamini dolayındaki şekli retinoldür. Retinol, bazı hedef hücrelerde daha aktif olduğu öne sürülen *11-cis retinol* veya retinoik asite dönüşür. Retinoik asitin özellikle epitel farklılaşmasında daha etkin olan metabolik türevleri ise fizyolojik koşullarda oluşan 13 - cis retinoik asit ile *all-trans retinoik asit*'dir.

Retinol, epidermis ve çeşitli dokularda esterifiye halde bulunur. Esterifiye retinolün biyolojik aktivitesi daha fazladır.

Retinoidler, gerek deride, gerekse diğer dokularda özel bir proteine (hücre sel retinol bağlayan protein = CRBP) bağlanarak etki gösterirler.

Çeşitli klinik tablolarda kullanılan sen-



Şekil 1. Retinoidler

tetik retinoidler, *isotretinoin* (11 - cis retinoik asit), *etretinat* (aromatik retinoid), *arotinoid* ve *arotinoid etil ester* (poliaromatik retinoid - 3. kuşak retinoidler)'dir (Şekil 1).

Retinoidlerin Klinik Farmakolojisi ve Tedavide Kullanımları

Sentetik retinoidlerin kullanıma girmeleri ile şiddetli akne, psoriasis ve çeşitli genodermatozlar da dahil olmak üzere bir dizi dermatolojik hastalıkta risk / yarar oranını saptamak mümkün olmuştur. Oral sentetik retinoidler, keratinize epidermiste farklılaşmayı etkiler. Yeni keratinosit oluşumunu hızlandırarak normal büyüme cevabı uyarılmış olur. Etretinat, normal koşullarda keratinosit siklusunun S-fazını kısaltarak epidermiste mitotik aktiviteyi ve epidermis kalınlığını artırır. Akantozla sonuçlanan bu etki, proliferasyonun artmış olduğu psoriatik deride aksi yönde gelişir. Bu durumda etretinat mitoz hızını ve akantozu azaltır.

Retinoidlerin etkisiyle proteoglikanların yapımı ve epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin sayısı artar. Retinoidler, karsinojenik uyarıya bağlı hiperplaziyi ve skuamöz metaplaziyi baskılayarak, epidermal farklılaşmayı normal sınırlara döndürür.

Retinoidlerin özellikle lenfositler üzerinde modülatuar etki göstererek ve polimorf nüveli lökosit göçünü azaltmak suretiyle inflamasyonu baskıladıkları saptanmıştır.

Oral retinoidler deneysel düzeyde kanser kemoterapisinde de kullanılmaktadır. Bu konudaki çalışmaların sonuçları retinoidlerin özellikle deri kanserlerinin profilaksisinde etkili olabildiği yönünde umut vericidir. Son yıllarda T hücreli deri lenfomasında da yarar sağladıkları bildirilmektedir.

Oral isotretinoin, şiddetli papülokistik akne ve nodülökistik akne başta olmak üzere akne vulgarisin tüm klinik tiplerinde ve akne konglobatada kullanılmaktadır. Ayrıca klasik tedaviye yanıt vermeyen Gram (-) folikülit ve rozasea için de önerilir. Akne tedavisine yüksek dozda isotretinoin (1.0 mg / kg / gün) ile başlanıp, 3 ay devam edilir. Bunu takiben orta doza geçilerek (0.2 - 0.5 mg / kg / gün) klinik yanıtı göre devam edilir. Sebore ve aknede isotretinoin ile sağlanan yarar, şöyle bir kronolojik seyir izler: 1. haftada keilitis, retinoid dermatiti gibi yan etkiler ön plandadır; seborde hafif azalma kaydedilir. 2. haftada akne belirtilerinde iyileşme başlar, sebore be-

lirgin ölçüde azalır. 4. haftada iltihaplı belirtilerde azalma ilkin yüzde başlayıp, 6. haftadan itibaren gövdede de devam eder; komedonlarda azalma olur. 3. - 8. aylarda iltihaplı olmayan kistik belirtilerde iyileşme gözlenir. İsoetretinoinin akne ve akne benzeri tablolardaki etkinliği, akroinfundibuler epitelin keratinizasyonunu sağlayıcı, sebum sekresyonunu azaltıcı ve antiinflamatuar etkilerine bağlıdır.

Oral etretinat öncelikle keratolizisi uyarır. Bir diğer etkisi, akantozu azaltmak suretiyle papüler deri lezyonlarının iyileşmesini sağlamaktır. Etretinatın başlıca klinik yararı psoriasis ve keratinizasyon bozuklukları üzerinde gözlenir. Bu etkinin mekanizmasını, etretinatın keratinize epitel, dermisdeki polimorf nüveli lökositler ve lenfositlere yönelik biyolojik aktivitesi oluşturur. Etretinat, uzun süre kullanıldığında psoriasisde eritemi azaltır. Generalize püstüler psoriasis, lokalize püstüler psoriasis (*Hallopeau*), tırnak tutulumlu artropatik psoriasis, ihtiyozis, *Darier* hastalığı, palmoplantar keratodermalarda etretinat ilk tedavi seçeneklerinden birini oluşturur. Kronik artropatik psoriasis ve *Reiter* hastalığında, etretinat, sistemik steroidler ve sitostatiklere karşı etkin bir alternatif tedavi şeklidir. Psoriasis vulgarisde ise antralin veya kortikosteroidlerin kullanıldığı lokal tedaviye veya fotokemoterapiye eklenebilir (*RePUVA*).

Etretinat ayrıca steril püstüllü dermatozlarda (*Andrews*'un bakteridi, *Sneddon - Wilkinson* hastalığı, püstüllü eritem annüler santrifüj), palmoplantar hiperkeratozik / fissürlü ekzemalar, ağızda eroziv liken plan, liken sklerotrofik, dissemine prokeratozis *Mibelli*, eritrokeratoderma figürata varyabilis (*Mendes da Costa*), aktinik prokeratoz, moniletriks, Behçet hastalığı, dissemine kutanöz DLE, dermatitis herpetiformis, büllöz pemfigoid gibi dermal inflamasyon bulunan tablolarda da nonsteroidal antiinflamatuar olarak kullanılabilir.

Generalize püstüler hastalıkla birlikte artropatinin bulunduğu durumlarda etretinat tedavisine yüksek doz ile (1.0 mg / kg / gün) başlanıp, 2 - 3 hafta sonra orta doza geçilir (0.5 - 0.8 mg / kg / gün). Orta doz ile tedaviye ortalama 2 - 3 ay devam edildikten sonra idame dozu ile tedavi sürdürülür (25 - 30 mg / gün).

Konjenital herediter ihtiyoziform hastalıklarda düşük doz (25 - 35 mg / gün) ile tedavi önerilmektedir. Etretinatın düşük dozda kullanıldığı diğer hastalıklar hiperkeratozik ekzema, eritrodermik psoriasis ve *Sezary* send-

romudur.

Etretinat, malign transformasyon riskinin yüksek olduğu kseroderma pigmentozum, bazal hücreli nevus sendromu ve porokeratozis *Mibelli* gibi tablolarda yüksek dozda, profilaktik amaçla kullanılabilir.

Halen araştırma düzeyinde olan yeni bir sentetik retinoid türevidir. Arotinoidler ve arotinoid etil esteridir. Arotinoidlerin antitümöral, antimetaplazik, diferansiyasyonu uyarıcı, antikeratinizan, antiinflamatuvar ve immunomodülatuar etkilerinin bulunduğu yapılan hayvan deneyleriyle kanıtlanmıştır. Arotinoidlerin klinik olarak psoriasis, psoriatik artropati, çeşitli diskeratozlar, bazı deri tümörleri ve mikozis fungoidesde 0.02 - 0.2 mg / gün (ortalama 0.05 mg / gün) dozlarda yararlı olduğuna ilişkin veriler mevcuttur.

Arotinoid etil esterinin herediter keratozik hastalıklar, psoriasisin şiddetli formları, psoriasis artropatisi, multipl keratozlar, T hücreli deri lenfoması ve nodülökistik akne kullanılabileceği bildirilmiştir. Nodülökistik akne 0.05 mg / kg / gün dozunda 4 - 6 haftada başarılı sonuç alınabilmektedir.

Retinoidlerin Metabolik Etkileri

Retinoidlerin tüm sistemler üzerinde geriye dönüşümlü yan etkileri mevcuttur. Bunlar arasında en çok tartışılan isotretinoin ve etretinatın lipoprotein metabolizması üzerindeki etkileridir. Etretinat ve isotretinoin tedavisi altında lipid metabolizmasında kalitatif ve kantitatif değişikliklerin ortaya çıkması, obezite, oral kontraseptif, sigara, diüretik, β -bloker ve alkol kullanımı ile diyabet gibi önceden var olan faktörlere de bağlıdır. Etretinat tedavisinden sonra trigliserid ve kolesterol düzeylerinin normale dönmesi daha uzun zaman alır.

Retinoidlerin lipoprotein metabolizmasındaki yan etkileri:

- Trigliserid düzeyinde artış;
- Kolesterol düzeyinde artış;
- Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde azalmadır.

Etretinat ve isotretinoin, önceden geçirilmiş bir karaciğer hastalığı olmadıkça hepatotoksik etki göstermez. Ancak psoriasisde etretinat ile metotreksat kombine edildiğinde hepatotoksik etki artar.

Retinoidlerin deri ve mukoza üzerinde dudak kuruluğu, keilit, eritem, deskuamasyon, geçici saç dökülmesi ve konjonktivit gibi yan etkileri mevcuttur.

Retinoidler embriyotoksik ve teratojendir. Fetusda endokrin sistem, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemle ilgili malformasyonlara yol açtığı bildirilmiştir. Gebelerde spontan abortus ve prematüre doğuma neden olabilmektedir.

Retinoidlerin kas ve kemik sistemi üzerinde de hiperostoz, epifizlerin erken kapanması, yumuşak doku ve ligamanlarda kalsifikasyon gelişmesi, orta derecede osteoporoz ve kırıkta degradasyonu gibi yan etkileri mevcuttur.

Yüksek dozda isotretinoin ile, kemik ve kaslarda ağrı ve hassasiyet, hiperkalsemi, sekonder böbrek amiloidozu, piyojenik granüloma benzeri lezyonlar, psödötümör serebri sendromu ve hiperürisemi, depresyon, vertebra anomalileri, kreatin fosfokinaz düzeyinde artma gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Uzun süre etretinat kullanılması da aşırı granülasyon dokusu gelişimine yol açabilir.

Psoriasisde Etretinat Tedavisi Sırasında İzleme

* 3 haftada bir deri ve mukozadaki klinik yan etkiler gözden geçirilmeli, laboratuvar tetkikleri tekrarlanmalıdır.

*** Laboratuvar Tetkikleri:**

a – Karaciğer: Başlangıç dozunda 3 - 4 haftada bir, idame dozuna geçildiğinde 6 - 8 haftada bir tekrarlanır:

- Transaminazlar
- Alkalen fosfataz
- γ -GT'de yükselme olduğunda doz % 50 azaltılır.

b – Lipidler: Başlangıç dozunda iken 3 - 4 haftada bir, idame dozuna geçildiğinde 6 - 8 haftada bir tekrarlanır. Yükselme olduğunda yağdan fakir diyete geçilir. Değişiklik olmazsa doz % 50 azaltılır veya lipid düzenleyici ilaçlar verilir. Yine yarar sağlanmazsa retinoid tedavisi kesilir.

Kaynaklar

- 1 – Saurat JH : *Retinoids: New Trends in Research and Therapy*. Basel, Karger, 1985.
- 2 – Elias PM, Williams ML : Retinoids, cancer and the skin. *Arch Dermatol* 1981;117: 160-168.
- 3 – Orfanos CE, Bauer R : Evidence for anti-inflammatory activities of oral synthetic retinoids. *Br J Dermatol* 1983;109: 55-60.
- 4 – Tsamboas D, Orfanos CE : Ultrastructural evidence suggesting an immunomodulatory activity of oral retinoids. *Br J Dermatol* 1981;104: 37-45.

Esansiyel Yağ Asitleri – Eikosanoid Sistem ve Deri

Doç. Dr. Nahide ONSUN, Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

İnsan tarafından sentez edilmeyen yağ asitlerine esansiyel yağ asitleri adı verilir. Bir yağ asidine esansiyel diyebilmek için, diyetle ilgili olarak gelişen eksiklik belirtilerini, diyetle ilgili olarak bu yağ asidi eklendiğinde ortadan kaldırılması gerekir. Esansiyel yağ asitleri ilk kez Burr'un¹ yağ eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan atopik dermatite benzer deri lezyonlarını tarif etmesiyle ilgi çekmişlerdir.

Esansiyel yağ asitlerinin eksikliğinde ortaya çıkan deri belirtileri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- * Hiperkeratoz
- * Eritem
- * Eksüdasyon
- * Kaşıntı
- * Deri infeksiyonlarına eğilim
- * Transepidermal su kaybı

1933 yılında *Arild Hansen*, yağ kısıtlamasının bebeklerde ekzematöz değişikliklere yol açtığını ve diyetle doymamış yağ asitlerinin eklenmesiyle dramatik düzelme sağlandığını bildirmiştir. Aynı araştırmacı, bu konuda gerçekleştirdiği çeşitli çalışmalar sonunda, ekzematöz deri değişikliklerinin diyetle ilgili yağ eksikliğinin doğrudan sonucunun olmadığını, ancak esansiyel yağ asitlerinin fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerini açıklamak için o günün teknolojisinin yeterli olmadığını ifade etmiştir.² 1930 - 1950 yıllarında bu konuda yapılan diğer çalışmalarda birbirleriyle çelişen sonuçlar elde edilmesi ve aynı yıllarda yerel steroidlerin gündeme gelmesiyle diyet tedavileri yavaş yavaş terk edilmiştir.

Son yıllarda ise, derinin inflamatuvar hastalıklarında esansiyel yağ asitleri ve bu asitlerin metabolitleri olan eikosanoid sistemin rollerinin giderek belirlenmesiyle diyet tedavileri yeniden güncellenmiş bulunmaktadır. İnflamasyon olayında rol oynayan mediyatörlerin başlıca ön maddesi linoleik asit ve bunun türevi olan γ -linolenik asittir (GLA) Esansiyel yağ asitleri, metabolitleriyle birlikte eikosanoid sistemi oluştururlar. Eikosa, Grekçe'de yirmi anlamına gelir. Bu sistemin ana maddelerinin yirmi karbonlu

bileşiklerden oluşması nedeniyle bu sisteme "Eikosanoid sistem" adı verilmiştir.³

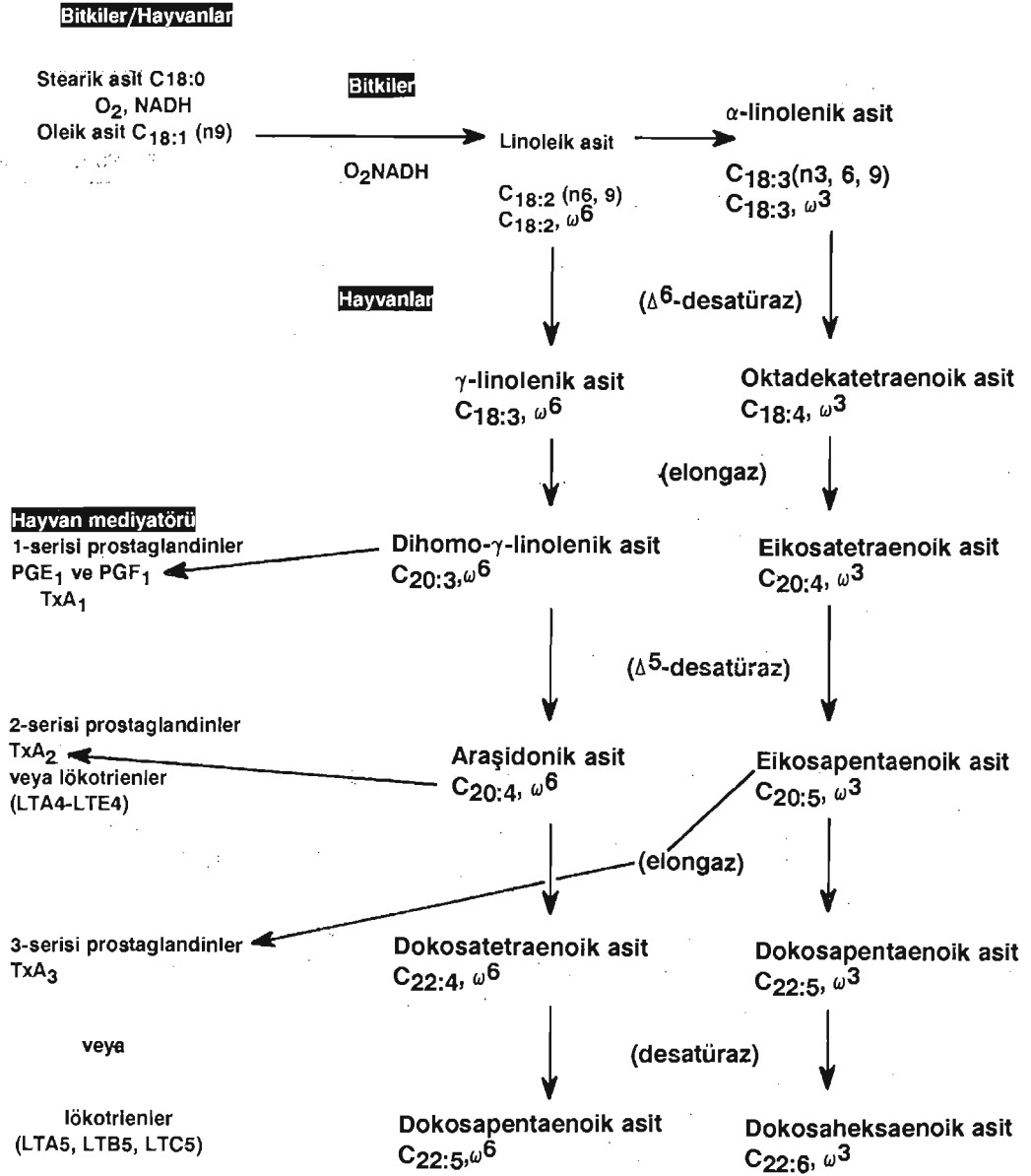
Linoleik asit (LA) ve α -linolenik asit (ALA), memeliler tarafından sentez edilemediklerinden, insan için esansiyel özellik taşırlar. Oysa bitkiler ve balıklar, bu yağları oluşturabilmektedirler.^{3,6} Linoleik asit (LA) 6., α -linolenik asit (ALA) 3. karbon atomu lokalizasyonunda desatüre olduklarından, LA n-6 veya ω -6; ALA n-3 veya ω -3 yağ asitleri olarak da adlandırılmaktadırlar. n-6 serisi başlıca bitkisel kaynaklı, n-3 serisi ise başlıca deniz kaynaklıdır. Bu asitler son zamanlarda PUFA (*poly unsaturated fatty acids*) olarak da adlandırılmaktadır.

Linoleik asit ve α -linolenik asitin diyetle alınmasını takiben organizmada gelişen olaylar zinciri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Bu seriler içinde oluşan araşidonik asit (AA) ve eikosapentaenoik asit (EPA), insan organizmasının fizyolojisi, inflamatuvar yanıtın patofizyolojisi ile immun yanıtlarda ve hemostaz gibi bir çok biyolojik olayda rol oynayan eikosanoid maddelerin ana bileşiklerini oluştururlar. Lipooksijenaz (LO) ve siklooksijenaz (CO) yollarından gelişen bu eikosanoidlerin başlıcaları prostaglandinler, lökotrienler, hidroperoksieikosatetraenoik asit (HETE) ve hidroksieikosatetraenoik asit(HETE)'dir.

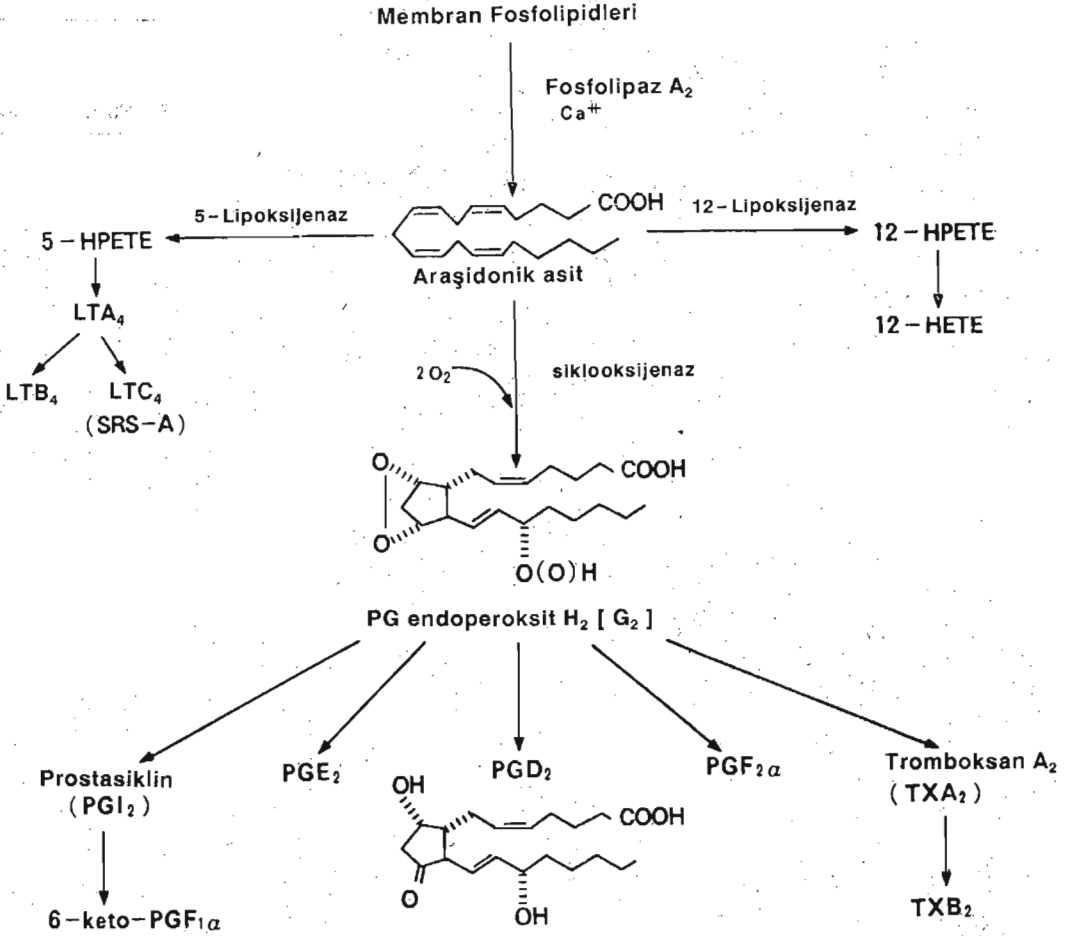
Araşidonik asit organizmada hücre membranlarında bulunur. Travma, immunolojik uyarı veya ultraviyole ile araşidonik asit metabolizması hücre membran fosfolipidleri düzeyinde başlar ve Şekil 2'de gösterildiği gibi biyolojik olaylar gelişir.

Lipooksijenaz ve siklooksijenaz ürünleri insanda hem normal, hem de inflame deride bulunurlar. Deride keratinositlerde, makrofajlarda, mast hücrelerinde, fibroblastlarda ve vasküler endotelde; kan hücrelerinden de polimorf nüveli lökositlerde, monositlerde, eozinofillerde ve trombositlerde bulunurlar. Lenfositlerde ise bu maddelere rastlanmamaktadır.³ Bu hücreler arasında bir takım farklılıklar vardır; örneğin insan eozinofilleri araşidonik asidi daha çok lökotrien C₄'e doğru metabolize ederken, nötrofiller daha çok lökotrien B₄ üretmektedirler. Fibroblastlar ve vasküler endotel hücrelerinde ise lipooksijenaz metabolitleri gösterilememiştir. Keratinositler, inflamasyon olayının güçlü mediyatörü lökotrien B₄ karakterinde maddeler serbestleştirmektedirler.



Şekil 1. Linoleik asit ve α-linolenik asitin diyetle alınmasından sonra organizmada gelişen olaylar zinciri

Siklooksijenaz yolunda gelişen prostaglandin ve tromboksanlar genelde birbirlerine ters etkilere sahip olup, vasküler dengeyi sağlarlar. Örneğin PGE₂ bilinen en güçlü vazodilatatör, tromboksan A₂ çok güçlü bir vazokonstriktördür. Tromboksan A₂ ayrıca trombosit agregasyonuna sebep olmakta,



Şekil 2. Araşidonik asit metabolizması

prostasiklin agregasyonu önlemektedir. Prostaglandin D₂ hücre proliferasyonu inhibitörüdür. Lökotrien B₄ ise bilinen en güçlü kemotaktik ajandır¹⁰ ve keratinosit poliferasyon uyarıcısıdır.^{10a}

İnsandaki inflamasyon olaylarında hem siklooksijenaz, hem de lipooksijenaz ürünlerinin rol oynadığını kanıtlayan bir çok deneysel sonuç vardır. Örneğin araşidonik asitten lipooksijenaz yolu ile gelişen lökotrienler, ürtikaryen reaksiyonun ve nötrofil infiltrasyonunun mediatörleridir.¹¹⁻¹³ UVA, UVB, UVC radyasyonundan sonra deride PGE₂, PGD₂ ve PGF₂ miktarları

artmakta ve PGE₂ ile PGD₂'nin intradermal uygulanmasından sonra deride kızarıklık, vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlikte artış izlenmektedir.¹⁴ Ancak her iki yoldan gelişen eikosanoidlerin histaminle ilişkilerini ve inflamasyon gelişimindeki ortak rollerini belirleyebilmek için daha fazla araştırmaya gerek bulunmaktadır.

Birtakım deneysel sonuçlar, derideki inflamasyonda lipooksijenaz ürünlerinin daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Deneysel olarak oluşturulmuş deri irritasyonunun giderilmesinde yalnızca siklooksijenaz inhibitörü olan indometasinin etkisiz kalması, bu kanıtlara bir örnektir. Ayrıca insan keratinositleri üzerinde in vitro olarak yapılan bir çalışmada indometasin, UVB ve UVC eritemlerini kısmen engelleyebilirken UVA eritemini hiç inhibe edememiştir. Oysa indometasin, PGE₂ ve PGF₂ sentezini siklooksijenaz inhibitörü olarak bloke etmektedir.^{14,15}

Esansiyel Yağ Asitlerinin Klinikte Kullanımı

Deniz Kaynaklı n-3 veya ω-3 serisi yağ asitleri:

1985 yılında Lee ve ark,¹⁶ yedi normal kimsenin diyetlerine 3.2 g EPA ve 2.2 g DHA (dokosaheksaenoik asit) içeren balık yağı ilave ederek altı haftanın sonunda monosit ve nötrofillerde lipooksijenaz metabolizmasını incelemişlerdir. Çalışmanın sonunda balık yağından zengin diyetlerin nötrofil ve monositlerde lipooksijenaz metabolizmasını inhibe ederek doğal antiinflamatuvar etki sağlayabileceklerini bildirmişlerdir.

Bu yağ asitlerinden dokosaheksaenoik asit, prostaglandin ve lökotrien oluşturmamaktadır. Ancak EPA'dan prostaglandinlerin 3. serisiyle lökotrienlerin 5. serisi gelişmektedir. Sözü edilen bu maddeler araşidonik asitten gelişen prostaglandin ve lökotrienlere oranla daha az inflamatuvar etkiye sahiptirler. Araşidonik asit metabolizmasında oluşan tromboksan A₂ aggregatuar; PGI₂ (prostasiklin) ise antiaggregatuar özellik taşır. EPA'dan zengin deniz ürünlerinden oluşan diyet, trombositler üzerinde aggregatuar etki göstermeyen PGI₂ ile idantik PGI₃ ve tromboksan A₃ formasyonuna yol açmaktadır. Bu da eskimolarda koroner arter hastalıklarının sıklığının düşük olmasını açıklamaktadır.^{4,10a,16,16a}

Hiperlipidemi ve hipertrigliseridemi olan hastalarda deniz kaynaklı

n-3 ve bitkisel kaynaklı n-6 esansiyel yağ asitleri ile yapılan araştırmalarda bitkisel kaynaklı yağ asitlerinin, deniz kaynaklılardan daha az etkili oldukları belirlenmiştir. Balık yağı diyeti hastalarda total kolesterol, trigliserid ve VLDL düzeylerini büyük ölçüde azaltmakta¹⁷ ve hipertansiyonu kontrol altına almaktadır. Sözü edilen PUFA'lar kanama zamanını uzattığından, hemorajik diyatezi olan veya antikoagulan alan hastalar dikkatle izlenmelidir.^{16a,29}

Görüldüğü gibi diyetteki esansiyel yağ asitleri eikosanoid sistem üzerindeki etkileri ile tüm vücutta etkilerini gösterebilmektedirler. Yukarıda sözü edilen yağ asitlerinden dokosaheksaenoik asit yalnızca lipooksijenaz yolunu; eikosapentaenoik asit ise hem lipooksijenaz, hem de siklooksijenaz yolunu inhibe edebilmektedir. Ancak bu inhibisyonlar kortikosteroidlerin inhibisyon etkileri ile idantik değildir. Çünkü kortikosteroidlerin inhibisyon etkisi fosfolipaz düzeyinde başlamaktadır.¹⁷ Eikosapentaenoik asit ve dokosaheksaenoik asitin siklooksijenaz ve lipooksijenaz üzerinden gelişen maddelerle gireceği kompetitif inhibisyon sonucunda daha az inflamatuvar özellikler taşıyan ürünler oluşacaktır. Bu genel bilgilerden sonra, eikosanoid sistemi etkileyecek bazı uygulamalar ile dermatolojide hangi hastalıklarda yarar sağlanabileceğini gözden geçireceğiz.

Akne Vulgaris

Akne vulgaris inflamatuvar bir deri hastalığı olup çeşitli faktörlerin etkisiyle pilosebace aparatının yapısında değişiklikler oluşmuştur. Kapalı bir komedonda histolojik olarak lenfositler, nötrofiller, bakteriler ve sebum görülür. İnflamatuvar lezyonlar genellikle komedon üzerinden gelişmektedir. İnflamatuvar lezyonda ilk değişiklik kapalı komedonda başlar. Lenfosit ve monosit birikiminin yanısıra bakteri proliferasyonu olur. Foliküler papül geliştikçe, perifoliküler lenfosit infiltrasyonu da belirginleşir. Akne vulgarisinde inflamasyonu başlatan nedenler kesinlikle bilinmemekle birlikte, burada hem inflamatuvar, hem de immunolojik sistemlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

İnflamatuvar ve noninflamatuvar akneli olgulara hem inflamasyonu önlemek, hem de oluşmuş inflamasyonu kontrol altına almak için kapsüller içinde EPA ve DHA verilmiştir. Noninflamatuvar aşamada etki nötrofiller üzerinde olup, nötrofillerin lenfositlerle ilişkisini erken aşamada önleyebilmekte ve proinflamatuvar eikosanoidlerin sentezini engelleyebilmektedir.

Nötrofillerden salınan lökotrien B₄ lenfositlerin sitotoksik aktivite gibi bir takım fonksiyonlarını regüle edebilmekte; etkilenen bu lenfositler de daha sonra oluşturdukları lenfokinlerle nötrofil kemotaksisini uyarabilmektedir.¹⁸

Bilindiği gibi akne vulgaris olgularında nötrofil kemotaksisi artmıştır. Ayrıca nötrofil kemotaksisi ile hastalığın şiddeti arasında bir doğru orantı da bulunmaktadır. Bu da bize nötrofil kemotaksisi için iyi bir inhibitör olan tetrasiklinin akne vulgaris tedavisindeki etkisini kısmen açıklamaktadır.²⁰ Buna ek olarak tetrasiklinler, serbest yağ asidi formasyonuna yol açan bakteriyel lipazları inhibe ederek de etkinlik sağlıyor olabilirler.²¹

EPA / DHA'nın akne vulgarisdeki etkinliğini araştırmak amacıyla nodüller kistik akneli bir grup hastaya polimorf nüveli lökositlerin ve siklooksijenaz inhibitörü olan benoksaprofen verilmiştir.²² Benoksaprofen, nonsteroidal antiinflatuar bir ilaç olup, önceleri lipooksijenaz inhibitörü olarak bilinmekteydi. Ancak daha sonra Salmon ve ark.nın²³ yaptıkları çalışmalarla siklooksijenaz ve nötrofil migrasyon inhibitörü olduğu belirlenmiştir. Benoksaprofen kullanılan akne vulgaris olgularında birinci ayın sonunda nodüller deprese olmuş, ikinci kürün sonunda ise tüm nodüller atrofik sikatrisler bırakarak tamamen kaybolmuşlardır. Ancak benoksaprofen özellikle yaşlılarda yol açtığı fatal hepato-renal sendrom dolayısıyla piyasadan kaldırılmıştır.^{24,25} Şu anda piyasada bulunan tüm non-streoidal antiinflatuar preparatlar siklooksijenaz inhibitörü olup, spesifik lipooksijenaz ve lökotrien inhibitörü bulunmamaktadır. Benoksaprofenin kullanımdan kaldırılmasından sonra nodülökistik akne de ibuprofen ile araştırmalar yapılmış ve minosiklin ile kombine kullanımından dramatik sonuçlar elde edilmiştir.²⁶

Esansiyel yağ asitlerine yönelik bir başka çalışmada akne vulgarisli olguların sebumlarında linoleik asit konsantrasyonu düşük bulunmuş ve sebumdaki bu esansiyel yağ asidi eksikliğinin foliküler epiteli değiştirebileceği öne sürülmüştür. Foliküler bölgedeki linoleat eksikliğinin anormal keratinizasyona yol açabileceği fikri, bir çok araştırmacı tarafından kabul görmektedir. Bu eksiklik, sistemik linoleik asit düzeylerinin normal olduğu durumlarda da ortaya çıkabilmektedir. Downing,²⁷ iki ay süreyle oral EFA kullanımının hiç yarar sağlamadığını, ancak altı aylık kürden sonra hastaların % 90'ının düzeldiğini bildirmektedir. Bu çalışmadan çok önce, 1959 yılında Hubler,²⁸ yağsız diyetin akne seyrinde hiç etkili olmadığını, ancak diyete polisatüre yağların eklenmesinin bir ölçüde yarar sağladığını bildirmiştir.

Psoriasis

Patofizyolojisinde esansiyel yağ asitleri ile eikosanoitlerin önemli olabileceği diğer bir dermatolojik tablo psoriasisdir. Geleneksel olarak balıktan zengin diyetle beslenen eskimolarda psoriasis sıklığı azdır. Ancak eskimolara doymuş yağ asitlerinden zengin batı diyetleri uygulandığında psoriasis gelişebilmektedir.⁴ Esansiyel yağ asitleri ve eikosanoitlerle psoriasis ilişkisini araştıran ilk çalışmalarda psoriatik deride normalden çok daha yüksek oranda araşidonik asit ve hidroksieikosatetraenoik asit (12-HETE) tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak PGE₂ ve PGF₂ de normalden iki kat fazla miktarda bulunmuştur.^{3,4} Ancak prostaglandinlerdeki artış, lökotrienlere oranla önemsiz derecededir.

Daha sonra yapılan çalışmalarda yerel kortikosteroidlerin bu maddeleri % 50 oranında azalttığı saptanmıştır. Bu bulgular, yükselmiş araşidonik asit ve metabolitlerinin psoriasis patogeneğinde önemli rol oynadıklarını düşündürmüştür.³

Lipooksijenaz ürünlerinin psoriasisde görülen nötrofil infiltrasyonu, epidermal proliferasyon ve inflamasyonda etkili olabileceklerini gösteren bir takım araştırma sonuçları vardır. Lökotrien B'nin normal insan epidermisine uygulanması ile psoriasisin karakteristik histolojik özelliklerinden biri olan mikroabseler gelişebilmektedir. Psoriatik hastalarda görülen bu mikroabselerin anormal nötrofil fonksiyonundan kaynaklandığına inanılmaktadır.²⁸ Psoriasis patogeneğinde lökotrienlerin önemini gösteren bir başka kanıt da yerel lipooksijenaz inhibitörü dimetoksinaftalen derivesi (RS-43179) ile yapılan çalışma sonunda elde edilmiştir. Bu derive ve flusinolon asetonid ile yapılan çift kör çalışmada her iki preparatın terapötik değeri eşit biçimde belirlenmiştir.²⁸ Bu bulgulara ek olarak indometasinin psoriasisini alevlendirdiği herkesçe bilinmektedir. İndometasinin siklooksijenaz yolunu bloke ederek, lipooksijenaz yolu ile metabolize edilen araşidonik asit miktarını arttırdığına inanılmaktadır.^{3,9,28,29} Ayrıca PGD₂'nin baskılanması ile antiproliferatif etki ortadan kalkmaktadır. Bu yüzden psoriasisde endogen bir siklooksijenaz inhibitörünün varlığından söz edilmektedir.^{10a,33} Son olarak da psoriasisde, keratinosit proliferasyon artışından söz edilebilir. Lökotrien B, C, D'nin keratinosit proliferasyonunu (DNA sentezi) stimüle ettiği in vivo olarak kanıtlanmış olup, psoriasis oluşumunda bu etkilerinin rol oynadığı düşünülebilir.^{28,29}

Araşidonik asitten oluşan bu güçlü eikosanoidlerin yerine daha az etkili eikosanoidler geçecek olursa psoriasisde düzelme sağlanabilir. Bu amaçla EFA, oral yoldan verilecek olursa, hızla emilip keratinositlerin membran lipidlerine yerleşir, kompetitif inhibisyon sonucu araşidonik asit metabolitlerinin yerine EPA metabolitleri gelişir. EPA, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarından prostaglandinlerin 3. serisi ve lökotrienlerin 5. serisine metabolize olur. EPA'dan türeyen bu eikosanoidler araşidonik asitten türeyenlerden çok daha az etkiye sahiptirler. EPA ile 8 hafta tedavi edilen olguların tedaviden büyük ölçüde yarar gördükleri bildirilmiştir.²⁸

Atopik Dermatit

Atopik dermatitin patofizyolojisinde de EFA biyokimyasının rolünün bulunduğu düşünülmektedir. Şimdiye değin atopik dermatitin etyolojisine ilişkin bir çok hipotez ileri sürülmüş; immunolojik ve nutrisyonel faktörler etyolojiden sorumlu tutulmuştur.³⁰

Atopik ekzematolı olguların lezyonlu derilerinde lökotrien B₄ oranı yüksek olarak belirlenmiştir. Araşidonik asit türevi olan bu eikosanoid, diğerleri gibi pro-inflamatuar özellik taşır. Dihomo- γ -linolenik asitten türeyen eikosanoidler ise antiinflamatuar özellik taşımaktadırlar.^{3-5,31} Son yıllarda yapılan çalışmalarda atopik dermatitli olguların plazma linoleik asit düzeyinin, normal γ -linoleik asit ve araşidonik asit düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir.^{3,4,31} Bu bulgulara dayanarak atopik ekzematolı olgularda Δ -6 desaturaz enzim eksikliğinden söz edilmektedir. Diyetle γ -linoleik asit takviye edilecek olursa, dihomoy-linoleik asite konversiyon sağlanabilir ve antiinflamatuar özellik taşıyan eikosanoidler oluşturulabilir.

Linoleik asit ve γ -linolenik asitten zengin çuha çiçeği yağının tedavide kullanımı da bu noktadan hareketle planlanmıştır. Aynı yağ asitlerinden zengin diğer doğal besin kaynağı anne sütüdür.³ Ancak atopik annelerin sütünde de yukarıda sözü edilen dihomoy-linolenik asit ve araşidonik asit düzeyleri düşük bulunmaktadır. Böyle annelerin bebeklerinin kordon kanında da IgE ile birlikte linoleik asit düzeyinin yükseldiği bildirilmektedir. Böylece linoleik asit intrauterin dönemde yükselmekte, daha sonra atopi eğilimi gelişmektedir.⁴ Bu konuda ortak kanı, Δ -6-desaturaz enzim defekti dolayısıyla linoleik asitin dihomoy-linolenik asite konversiyonunun yapılamadığı şeklindedir. Çuha çiçeği yağı ile şimdiye kadar bir çok araştırma yapılmış olmakla birlikte, kontrollü çalışma çok azdır.³⁻⁵ Ayrıca doz konusun-

da da farklılıklar olduğundan, uniform sonuçlar göremekteyiz.

Şimdiye kadar çuha çiçeği yağı ile kontrollü olarak yapılan tek çalışma Bamford'a⁵ ait olup, yazar sonuç olarak bu preparatın plasebodan daha iyi sonuç vermediğini bildirmektedir. Ancak bir çok araştırmacı, bu çalışmada hastaların kontrollerinin 3 ay gibi uzun sürelerle yapılmasının sonucu etkilemiş olabileceğini öne sürmekte ve daha sık aralıklarla yapılmış kontrollü çalışmaların gerekliliğine değinmektedirler.^{3,4,31} Daha sonra 8 hasta ile kontrolsüz yapılan bir çalışmada iki aylık tedavi sonrasında elde edilen sonuçların çuha çiçeği yağının etkisizliğinden söz edilmiştir.

Burton,⁴ oral çuha çiçeği kullanan hastaların ekzemalarının tam anlamı ile düzelmese bile deride pürüzsüzlüğün sağlandığını belirtmekte ve 3 g gibi yüksek dozların daha etkili olabileceğini savunmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda oral çuha çiçeği yağına ait ciddi yan etkiler bildirilmemiştir.

EFA ve Diğer Dermatozlar

Yukarıda sözü edilen dermatozlar dışında bazı dermatolojik tablolarda tek tük uygulamalara rastlanmaktadır. Örneğin multipl karboksilaz yetmezliği olan ve klinik olarak seboreik dermatit ve alopesi gösteren bebeklerde EFA'nın biotin kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Akantozis nigrikans ve bilyer sirozun pruritusunda da EFA'nın yararlı olduğuna dair yayınlanmamış gözlemler bulunmaktadır.⁴

Özet olarak esansiyel yağ asitlerinin fazla miktarlarda oral yolla alınmasının bazı dermatozlarda yarar sağladığı gösterilmiştir. EFA ile çeşitli eser elementler ve vitaminlerin (lityum, çinko, selenyum, piridoksin, C vitamini, E vitamini) arasındaki ilişkileri belirleyen bilgilerin artması ile gelecekte daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilebileceğini ummaktayız.

Kaynaklar

- 1- Burr GO, Burr MM : A new deficiency disease produced by the rapid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 1929;82 : 345-347.
- 2- Hansen AE, Wiese HE, Boelsche AN ve ark: Role of linoleic acid in infant nutrition: Clinical and biochemical study of 428 infant fed on milk mixtures varying in kind and amount of fat. *Pediatrics* 1963;31: 171-192.

- 3- Schaffer HKE : Essential fatty acids and eicosanoids in cutaneous inflammation. *Int J Dermatol* 1989;28: 281-290.
- 4- Burton JL : Essential fatty acids and the skin. *Recent Advances in Dermatology*'de. No.8 Eds. Champion RH, Pye RJ. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1990; 129-145.
- 5- Bamford JTM, Gibson RW, Renier CM : Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil. *J Am Acad Dermatol* 1985;13: 959-969.
- 6- Ophir J, Brenner S, Kivity S : Leukotriens. *Int J Dermatol* 1985;24: 199-203.
- 7- Grabbe J, Czarnetzki BM, Mardin M : Chemotactic leukotriens in psoriasis. *Lancet* 1982;ii: 1464.
- 8- Ruzicka T, Burg G : Effects of chronic intracutaneous administration of arachidonic acid and its prevention by prostaglandin E₂. *J Invest Dermatol* 1987;88: 120-123.
- 9- Greaves MW : Pharmacology and significance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 1987;16: 751-764.
- 10- Kragballe K, Voorhees J : Arachidonic acid and leukotriens in dermatology. *J Invest Dermatol* 1983;81: 293-296.
- 10a- Ikai K, Imamura S : Prostaglandin D₂ in the skin. *Int J Dermatol* 1988;27: 141-149.
- 11 - Brain SD, Camp RDR, Leigh IM ve ark : The synthesis of leukotriene B₄ - like material by cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1982;78: 328.
- 12- Barr RM, Brain SD, Black AK ve ark : Lipooxygenase products of arachidonic acid in inflamed skin. *J Invest Dermatol* 1983;80: 345.
- 13- Bisgaard H : Vascular effects of leukotriene D₄ in human skin. *J Invest Dermatol* 1987;88: 109-114.
- 14- Sondergaard J, Bisgaard H, Thorsen S : Eicosanoids in skin UV inflammation. *Photodermatol* 1985;2: 359-366.
- 15- Morison JL, Paul BS, Parrish JA : The effects of indomethacin on long - wave ultraviolet induced delayed erythema. *J Invest Dermatol* 1977;68: 130-133.
- 16- Lee TH, Hoover RL, Williams SJD ve ark : Effect of dietary enrichment with eicosa-pentaenoic acid and docosahexaenoic acid on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Eng J Med* 1985;312: 1217-1224.
- 16a- Gupta A, Ellis CN, Goldfarb MT : The role of fish oil in psoriasis. *Int J Dermatol* 1990;29: 591-595.
- 17- Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE ve ark : Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Eng J Med* 1985;312: 1210-1216.
- 18- Voorhees JJ : Leukotriens and other lipoxygenase products in the pathogenesis and therapy of psoriasis and other dermatoses. *Arch Dermatol* 1983;119: 541-547.
- 19- Gould DJ, Gowland G, Cunliffe WJ : An investigation of leukocyte function in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1978;99(Suppl 1): 17.
- 20- Esterly NB, Koransky JS, Furey NC ve ark : Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. *Arch Dermatol* 1984;120: 1308-1313.
- 21- Shalita AR, Wheatley V : Inhibition of pancreatic lipase by tetracyclines. *J Invest Dermatol* 1970;54: 413-415.
- 22- Hindson C, Lawler F, Wacks H : Benoxaprofen for nodular acne. *Lancet* 1982;i:

1415.

- 23-Salmon JA, Higgo GA, Tilling L ve ark : Mode of action of benoxaprofen. *Lancet* 1984;i: 848.
- 24-Inman WHH, Rawson NSB : Side effects of benoxaprofen. *Lancet* 1984;ii: 1336.
- 25-Taggort AJ, Taggort H : Drug safety. *Lancet* 1984;ii: 1098-1099.
- 26-Wong RC, Kang S, Heezan JL ve ark : Oral ibuprofen and minocycline treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1984;11: 1076-1081.
- 27-Downing DT, Stewart ME, Wertz PW ve ark : Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1986;14: 221-225.
- 28-Hubler WR : Unsaturated fatty acids in acne. *Arch Dermatol* 1959;79: 646-664.
- 29-Bithner SB, Cartwrigh I, Tucker WGF ve ark : A double blind randomised placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet* 1988;ii: 378-380.
- 30-Hanifin JM : Diet nutrition and allergy to atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1983;8: 729-731.
- 31-Wright S : Dietary supplementantation with n-6 essential fatty acids in atopic eczema. *J Dermatol Treat* 1989;1: 47-49.
- 32-Skogh M : Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil. *J Am Acad Dermatol* 1986;15: 114-115.
- 33-Lichtenstein J, Flowers F, Sherertz E : Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Dermatol* 1987;26: 80-86.

Normal ve Patolojik Durumlarda Endotel Hücre Fonksiyonu

Prof. Dr. Orhan N. ULUTİN

Son yıllarda endotel hücrelerinin, dokuları dolaşan kandan ayıran damar duvarının iç yüzünü kapsayan bir tabaka olmaktan öte hemostaz, vazoaktivite, immun reaksiyonlar, inflamatuvar olayları da kapsayan, yaşamımızı etkileyen bir çok maddeleri yapan ve salgılayan çok önemli bir hücremiz olduğu meydana çıkmış ve bu konuyla ilgili sayısız revüler yayınlanmıştır.^{8,14,17,25,29,37,40,45-47}

Damarların iç yüzünde *monolayer* (tek tabaka) bir tabaka oluşturan endotel hücresi bulunduğu yere göre ortalama 25 - 50 μm uzunluğunda, 10 - 15 μm eninde bir hücre olup, tüm kapladığı alan erişkinde ortalama 6300 m^2 den büyüktür.²² Normalde endotel hücrelerinin dolaşıma bakan iç yüzünde ince bir *proteoglycan* (Heparin veya heparan sulfat) tabaka mevcuttur.²⁷ Bu *proteoglycan* ve yine endotel hücresinde yapılan prostasiklin (PGI_2) ile birlikte damar iç yüzünün silikon gibi *non-wettable* (ıslanmayan) yüzey niteliğine sahiptir.

İnsan, sığır, koyun, domuz ve maymunların umbiliker ven ve arter, pulmoner damarlar, beyin ve deri damarlarından elde edilen endotel hücresi ile endotel hücre kültürü yapılmıştır. En sık kullanılanı sığır aort endoteli ile insan umbilikal ven endoteli (*HUVEC*)'dir.

Ayrıca vücudun değişik yerlerindeki endotel hücresi biyokimyasal ve fonksiyonel bakımdan farklılık göstermektedir.

Endotel hücresinin müteaddit fonksiyonlarını sırasıyla gözden geçirmeye çalışalım. Bu görevler arasında endotel hücre yüzeyinde ve salgıladığı maddelerle hemostazın regülasyonunda ve antitrombotik mekanizmada önemli roller oynar. Vasküler vazodilatasyon ve vazokonstriksiyonu kontrol eden maddeler yapar ve burada bir homeodinamik dengeyi sağlar. İnfiamasyonda endotel hücresi ve lökosit ilişkileriyle regülatif bir rol oynar. Trombosit / endotel hücresi / düz adale / monositler arasında aşağıda tartışacağımız tarzda önemli ilişkiler mevcuttur.

I - Hemostatik Sistemde Endotel Hücresinin Rolü

Endotel hücrelerinin güçlü bir antitrombotik etkisi mevcuttur. Bunu sırasıyla fibrinolitik sisteme etkisi, doğal inhibitörlere etkisi, trombositlere etkisi, endotel hücresi ve lökosit ilişkisi, prokoagulan etkisi vs gibi kısa başlıklar altında tartışabiliriz.

Tablo 1. Endotel Hücresinde Yapılan Antitrombotik ve Pretrombotik Maddeler

ANTİTROMBOTİK	PRETROMBOTİK
t-PA	PAI ₁
UK	PAI ₂
Heparin	15-HETE
Heparan Sulfate	VWF
Protein S	TT
Trombomodulin	PAF
PGI ₂ (Prostasiklin)	Endotelin
NO (EDRF)	
13-HODE	

a - Fibrinolitik Sisteme Etkisi

Fibrinolitik sistem aktivatörleri «*tissue plasminogen activator*» (t-PA) ile kısmen urokinaze (UK) endotel hücrelerinde yapılmaktadır.

Endotel hücre kültürlerinde iki tip plazminogen atkivatörlerinin yapıldığı gösterilmiştir,²³ t-PA ve UK. Ayrıca bunlara karşı endotel hücrelerinde plazminogen aktivatör inhibitörler de yapılmaktadır, PAI₁ ve PAI₂. Fibrinolitik aktivite t-PA ve PAI₁'in arasındaki farka bağlıdır. t-PA/PAI₁ kompleksi endotel hücresinde ve yüzeyinde oluşur. Endotel hücresi uyarılınca bunlar salgılanır ve fakat fibrinolitik aktivite serbest t-PA ile bağıntılıdır.^{1,31} Normal kişilerde plazma t-PA değerleri 4 - 6 ng / ml'dir ve bunun büyük bir kısmı PAI₁ ile bir kompleks halindedir. PAI₁ endotel hücresinden başka düz adale, karaciğer paransim hücreleri, fibroblast ve trombositlerde yapılır. Trombosit α_1 granularında depolanmış PAI₁ uyarılınca ortamda salgılanır. Fibrinolitik sistem hayvanlarda ϵ -aminocaproic asit, transamin ile inhibe edildiğinde tavşan ve kedilerde aterosklerotik değişimler olduğu gösterilmiştir.^{1,40} Ve yine aterosklerozlularda tromboflebitlerde, kro-

nik vaskülitlerde fibrinolitik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir.^{1,19,20,40}

Aterosklerozlularda, kronik vaskülitlerde tekrar eden derin ven trombozlarında venöz staz testiyle veya *desmopressin* ile endotel hücreleri uyarılınca normale göre daha az bir cevabın olduğu bir çok araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.^{1,19,20,31} Normalde bu uyarılarla fibrinojen, t-PA, PAI, AT-III, VWF seviyelerinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiş bulunmaktadır.

Akut olaylarda da bu artış normalden fazla olmaktadır (Akut *phase reaction*). Bilhassa fibrinojen ve VWF'unun arttığı gösterilmiştir. Kronik hastalıklarda aterosklerozda, kronik vaskülitlerde endotel hücrelerinin uyarıya cevabı progressif olarak azalmaktadır.

b - Endotel Hücrelerinde «Proteoglycan» ve Doğal İnhibitörlerin Yapımı

1973'de Buonassi² ve 1985'de Marcum ve Rosenberg²⁶ endotel hücre kültürlerinde heparan sulfat'ın yapıldığını gösterdiler. Böylece bazofil ve mast hücrelerinin dışında heparinin yapıldığı gösterilmiş oldu. Endotel hücresi yaptığı ve ayrıca iç yüzeyinde ince bir tabaka teşkil eden heparan sulfat ile düz adelede yapılan dermatan sulfat damar iç yüzünde güçlü bir antitrombotik etki yapmaktadır. Heparan sulfat ve heparin AT-III'ü aktive ederek trombin ve Xa inaktivasyonunda rol alır ve AT-III'ün etkisini arttırmaları. Uyarılan endotel hücresine gevşek bağlı olan AT-III'ün serbestleştiğini de hatırlatmak isteriz.

Dermatan sulfat ise heparin ko faktör II'yi aktive ederek trombinin inaktivasyonunu güçlendirir.³⁵ Aterosklerozlularda, kronik damar hastalıklarında, pretrombotik *stage*'de plazma heparin seviyelerinin düşük olduğu, dışardan verilen heparinin süratle uzaklaştığı ve damar duvarına inkorpore olduğu gösterilmiştir.³⁸ Endotel hücresi, *proteoglycan*'ların AT-III (Heparin ko faktör I) ve Heparin ko faktör II üzerinden Xa ve trombin inaktivasyonu da yapar. Ayrıca endotel hücre membranında bulunan trombomodulin trombinle birleşip onu nötralize eder ve bu bileşim protein C'yi aktive eder.¹² Aktif protein C bir kısmı endotel hücresinde yapılan protein S ile¹³ birlikte VIIIc ve Va'yı inaktive eder. Böylece endotel hücresi protein C sisteminde önemli bir rol oynar. Aterosklerozlularda ve kronik damar hastalıklarında protein C ve S seviyelerinde kısmi bir azalma tesbit edilmiştir.⁴⁴ Bunun yapım azalmasına mı, yoksa tüketim artmasına mı bağlı olduğu tar-

tıslmaktadır.

c- PGI_2 (Prostasiklin), 13-HODE ve NO (EDRF)

Endotel hücresinde yapılan bu üç madde antitrombotik müdafaa'da çok önemli rollere sahiptir.^{6,28,34,36,38,40,42,48}

Endotel hücrelerinde yapılan prostasiklin bilinen en güçlü vazodilatör'dür. PGI_2 trombositlerde adenil siklaze enzimini aktive edip trombosit c-AMP seviyesini yükseltir. Trombosit *shape change*'ini Tr-F3 aktivasyonunu, agregasyon ve sekresyonu inhibe eder. PGI_2 'ye karşı trombosit membranlarında spesifik reseptörler mevcuttur. Bu reseptörler aynı zamanda PGE_1 için de reseptördürler, ve fakat PGD_2 'nin ayrı bir reseptörü mevcuttur. Yüksek konsantrasyonda PGI_2 trombositlerin subendotelium'a adezyonunu inhibe eder.

Trombositlerde arakidonik asit aktivasyonunda siklooksigenaze, arakidonik asidi prostaglandin endoperoksitlere (PGG_2 , PGH_2) çevirir. Prostaglandin endoperoksitlerin bir kısmı trombosit içinde $PGF_{2\alpha}$, PGE_2 , PGD_2 , MDA ve TXA_2 'ye dönüşürken bir kısmı endotel hücresi tarafından alınarak PGI_2 'ye çevrilir.

PGI_2 ise trombositlere geçerek adenil siklaze enzimini aktive edip trombosit c-AMP seviyesini yükselterek anti-trombosit etkiye neden olur.

Aterosklerozlularda, diabetes mellitusda, sigara içenlerde, hemolitik üremik sendromda, kronik vaskülitlerde, pre-eklampside, lupus eritematosusda vs plazma PGI_2 seviyesinin azaldığı gösterilmiştir.

Lipoksigenaze etkisiyle endotel hücresi sitozollerinde 13-HODE (*13-Hydroxyoetadecadienoic*) oluşur. 13-HODE'un trombositler üzerinde antiadeziv bir etkisinin mevcut olduğu ve bu yolla antitrombotik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.⁶

Terbibinin nitrik okside olduğu yakın zamanda saptanan EDRF (*Endothelial derivative relaxing factor*) düz adele tonüsünü azaltır ve trombosit agregasyon ve adezyonunu inhibe eder. NO'nun hiperkolesterolemik tavşan ve maymunlarda, aterosklerotik ve kronik vaskülitli insanlarda azaldığı gösterilmiştir. Bu üç madde vazokonstriksiyon ve düz adele tonüsüsü azal-

tarak, trombosit aktivitesini sekresyon ve adezyonunu azaltarak beraberce endotel hücrelerinin güçlü antitrombotik etkisinin önemli bir kısmını karşılarlar. Kronik damar hastalıklarında bunların azalmasıyla protrombotik bir tablo kolayca oluşur.

Diğer taraftan endotel hücrelerinde fazlaştığında pretrombotik etki gösteren maddeler vardır. PAI₁ ve PAI₂'den başlangıçta bahsetmiştik.

d - 15-HETE, Endotelin, PAF, TT, VWF

Araکیدonik asitten *12-lipooxygenase*'nin etkisiyle oluşan 15-HETE (*15-Hydroxyeicosatetranoic*) trombosit adezyonu için gerekli olup, yukarıdaki maddelerle (PGI₂, NO, 13-HODE) aksi yönde bir etki meydana getirir.

1988'de Yanagisawa ve ark⁵⁰ tarafından endotel hücrelerinde bulunan ve 21 amino asitli bir polipeptide olan endotelin tarif edilmiştir. Çok güçlü bir vazokonstriktördür.

Endotel hücresi tarafından yapılan PAF (*Platelet Activating Factor*) trombositleri aktive eder, agregasyonu artırır ve nötrofilleri uyararak endotel hücrelerine yapışmalarına neden olur.^{40,49} Trombin, histamin, bradikinin ve lökotrienler (LTC₄ ve LTD₄) endotel hücresinde PAF yapımının artmasına neden olurlar. Diğer taraftan E vitamini PAF yapımını azaltarak tam kanda agregasyonu ve spontan agregasyonu azaltır.²¹ PAF'ın trombositlere etkisi ADP ve TXA₂ üzerinden olmaz.

Endotel hücre kültürlerinde yapılan çalışmalar uyarılan hücrelerin yüzeyinde prokoagulan aktivite oluştuğunu göstermiştir.³⁰ Burada *Interleukin 1* (IL-1) önemli bir rol oynamakta, TT (*Tissue tromboplastin*)'i açığa çıkararak faktör VII'nin aktive olmasına neden olmaktadır. VIIa ve TT ise faktör X'u aktive eder. Xa, Va ile birlikte yüzeyde protrombin'in trombine çevrilmesine, trombin ise fibrinogen'i fibrine çevirerek endotel hücre yüzeyinde minimal bir koagülasyon oluşmasına neden olur. VIII ve IX gibi faktörlerin bu olayda yer alıp almadığı tartışmalıdır.

Von Willebrand faktör (VWF) endotel hücrelerinde yapılmakta ve ortama salgılanmaktadır. VWF, 260.000 mol ağırlığında olup, gerek dolaşımında, gerekse endotel hücre yüzeyinde VIII'inci faktörle bir kompleks teşkil eder. VWF trombositlerin subendoteliuma adezyonunu temin eden faktör-

dür.¹¹ Bu adezyonda «*fibronectine*» de rol alır. Trombosit membranındaki GPIb, VWF için bir reseptördür. Bazı durumlarda buna ek olarak fibrinojen ve fibronectin'in bağlandığı GPIIb ve GPIIIa'da VWF bağlanabilir ve trombosit yayılmasında ek rol alabilir. Aterosklerozda, vaskülitlerde, endotel hücre hasarında «*Acute phase reaction*»'da VWF'unun fibrinojenle beraber anlamlı bir tarzda yükselmiş olduğu gösterilmiştir.

II - Endotel Hücresi, Lökosit ve İltihap İlişkisi

Endotel hücresi ve lökosit ilişkisi ve bunun iltihap olaylarında önemi hergün daha önemli hale gelmektedir.^{3,16,40,47} Bilindiği gibi dolaşan lökositler endotel hücreesine adere olurlar, diapedez ile endotel hücresi içinden subendoteliuma geçerler. Endotel hücresi ile lökositler arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Genellikle endotel hücreesine segment nötrofillerin adezyonu bir akut iltihap delili olarak kabul edilirken, monositlerin adezyonu bir ateroskleroz delili olarak düşünülmektedir. Lökositlerde prokoagulantlar ve enzimler mevcut olup, uyarıldıklarında veya parçalandıklarında açığa çıkarak damar duvarı ve bilhassa endotel hücrelerinde hasara neden olurlar. Bu aktivasyonda bilhassa IL-1 sorumlu tutulmaktadır. Lökositlerde bulunan *elastaze*, *Cathepsin G*, asit proteazeler, heparinaz, hidrojen peroksidad, superoksit anion, hidroksi radikalleri, LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , PAF gibi maddeler damar duvarına ve bilhassa endotel hücrelerine olumlu veya olumsuz etki husule getirirler.

Örneğin bazal membranı parçalar, eritirler, heparinaz heparin sulfatı parçalar. LTB_4 lökositlerin endotel hücreesine adezyonunu artırır, LTC_4 vazokonstriksiyonu artırır, PAF sentezini artırır vs..

Gayet geniş olan bu konuyu ayrı bir yazımızda geniş bir şekilde ele alacağımızdan, burada fazla teferruata girmek istemiyorum. Prokoagulant maddeler bakımından monositler zengin olup, ayrıca doku makrofajlarına ve «*Foam*» hücrelerine dönüşmeleriyle özel bir yer işgal ederek iltihap ve immun cevaptaki rollerinin yanında tromboz oluşumunda ve aterosklerotik prosesin gelişmesinde önemli rolleri vardır. Lenfositler ve lenfokinlerin damar duvarı, interferon ve büyüme hormon ilişkilerine bu kısa yazıda değinmeyeceğim. Burada sadece IL-2'nin aktive ettiği lenfositlerin endotel hücrelerinde hasar yaptığını belirtmekle yetineceğim.

Endotel hücrelerinde mitogenik proteinler ve «*growth*» hormon yapılır.

Ayrıca kemotaktik maddeler de mevcuttur. Bunlar reendotelizasyon ve neovaskularizasyonda rol alırlar. Henüz tartışmaya açık olan bu konularda da geniş bilgi vermeyeceğim.

Endotel Hücre Fonksiyonlarını Düzelten, Değiştiren ve Endotel Hücrelerini Koruyan Maddeler

Aterosklerozlularda primer defektin endotel hücrelerinde hipodisfonksiyon olduğunun gösterilmesi, tekrar eden endotel hücre hasarının değişik hastalıklara neden olması, bir çok hastalıklarda vaskülitler dahil endotel hücre fonksiyonlarındaki patolojik değişimler araştırmacıları bu konu üzerinde geniş çalışmalara sevk etmiştir. Burada kısaca bu alanda etkili ve çalışmaların büyük bir kısmı Türkiye'de yapılmış bir maddeden özet olarak bahsetmek istiyorum.

Defibrotide HUVEC kültürlerinde endotel hücreleri çoğalması yanında protein sentezini artırır⁵ ve labellenmiş ³H-defibrotide endotel hücre membranına bağlanır ve nüveye yerleşir.⁴ Defibrotidle köpekte elektrikle husule gelen mural trombozu ve endotel tabakası hasarını önlemek mümkün olmuştur.⁴³ Farelerde mikroarteriel anostomozda trombosit adacığı defibrotide ile önlenmiş, primer iyileşme oluşmuş ve reendotelizasyon süratle gelişmiştir.^{32,33} Defibrotide insanlarda aterosklerozlularda, *stroke*'da, POVD'de ve bazı kronik vaskülitlerde azalmış olan endotel hücre fonksiyonlarını düzelterek t-PA, PGI₂, anti-Xa aktivitelerini arttırmış, PAI seviyesini düşürmüş ve trombositlerde TXB₂ oluşumunu inhibe edip trombosit c-AMP seviyesini yükseltmiştir.^{7,9,10,39,41} Bu ilaçla klinik farmakolojide yeni bir bölüm açılmıştır. «Endotel hücre» fonksiyonlarını düzelten, endotel hücrelerini koruyan yeni bir tedavi yöntemi. Defibrotide bu bölümün ilk ilacı olmaktadır.

Bu kısa yazıda özetle endotel hücrelerinin değişik fonksiyonları özetlendi. Bilhassa, endotel hücrelerinin antitrombotik görevleri tartışıldı.

Kaynaklar

- 1 - Balkuv - Ulutin Ş : Fibrinolytic system in atherosclerosis. *Semin in Thromb Hemostas* 1986;12: 91-101.
- 2 - Balkuv - Ulutin Ş, Goldenberg E, Bali M, Kavukçu A, Ulutin ON : Clinical results with defibrotide in patients with acute stroke. *Haemostasis* 1989;18(Suppl 2): 81-82.
- 3 - Bevilacqua MP, Gimbrone A Jr : Inducible endothelial functions in inflammation and coagulation. *Semin in Thromb Hemostas* 1987;13: 425-433.

- 4 - Bilsel S, Emerk K : Location of the binding site of defibrotide on human umbilical vein endothelial cells in culture (Abs 34). *2nd Mediterranean Congr of Angiology*, Antalya, Sept. 16-21, 1990.
- 5 - Bilsel S, Taga Y, Yalçın AS, Emerk K, Ulutin ON : Effect of defibrotide and endothelial cell growth supplement on human endothelial cell in culture. *Hematology Reviews* 1988;3: 29-34.
- 6 - Botting R, Vane JR : The receipt and dispatch of chemical messengers by endothelial cells. *Prostaglandins in Clinical Research : Cardiovascular System*. Eds. K Schrör, H Sinzinger. New York, Riss, 1989; 1-11.
- 7 - Buenossi V : Sulfated mucopolysaccharides synthesis and secretion in endothelial cell culture. *Exp Cell Res* 1973;76: 363-368.
- 8 - Chestermann CN : Vascular endothelium, haemostasis and thrombosis. *Blood Reviews* 1988;2: 88-94.
- 9 - Çizmeçi G, Ulutin ON : Defibrotide : Antithrombotic effect existing from modified endothelium function (Abs 824). *XX. Congr Int Soc Hematology*, Buenos Aires, Argentina, Sept 1-7, 1984.
- 10 - Çizmeçi G : In vivo effects of defibrotide on platelet c-AMP and blood prostanoid levels. *Haemostasis* 1986;16: 31-35.
- 11 - de Groot PG, Sixma JJ : Role of von Willebrand factor in the vessel wall. *Semin in Thromb Hemostas* 1987;13: 416-424.
- 12 - Esmon CT, Esmon NL : Protein C activation. *Semin in Thromb Hemostas* 1984;10: 122-130.
- 13 - Fair DS, Marlar RA, Levin EG : Human endothelial cells synthesize protein S. *Blood* 1986;67: 1168-1171.
- 14 - Fiscus RR : Molecular mechanism of endothelium mediated vasodilation. *Semin in Thromb Hemostas* 1988;14(Suppl): 12-22.
- 15 - Frebelius S, Nydahy S, Swendenberg J : Coagulant and noncoagulant thrombin enzymatic activity on the endothelium. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1990;1: 285-292.
- 16 - Harlan JM : Consequences of leukocyte-vessel wall interactions in inflammatory and immune reactions. *Semin in Thromb Hemostas* 1987;13: 434-444.
- 17 - Jaffe EA : Physiologic function of normal endothelial cells. *Ann NY Acad Sci* 1985;454: 279-291.
- 18 - Joseph-Silverstein J, Rifkin DB : Endothelial cell growth factors and the vessel wall. *Semin in Thromb Hemostas* 1987;13: 504-513.
- 19 - Juhan-Vague I, Moerman B, DeCock F, Ailland MF, Collen D : Plasma levels of a specific inhibitor of tissue-type plasminogen activator (and urokinase) in normal and pathologic conditions. *Thromb Res* 1984;33: 523-530.
- 20 - Juhan-Vague I, Valadier J, Alessi MJ : Deficient t-PA release and elevated PA inhibitor levels in patients with spontaneous or recurrent deep venous thrombosis. *Thromb Haemostasis* 1987;57: 67-72.
- 21 - Kakishita E, Suehiro A, Oura Y, Nagai K : Inhibitory effect of Vitamin E (α -tocopherol) on spontaneous platelet aggregation in whole blood. *Thromb Res* 1990;60: 489-499.
- 22 - Krogh A : *The Anatomy and Physiology of Capillaries*. New Haven, Yale Univ Press, 1929; 22-46.
- 23 - Loskutoff DJ : The fibrinolytic system of cultured endothelial cells : insight into the role of endothelium in hemostasis and thrombosis. *Vascular Endothelium in Hemostasis and Thrombosis*. Eds. MA Gimbrone Jr. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1986; 120-141.
- 24 - Loskutoff DJ, Curriden SA : The fibrinolytic system of the vessel wall and its role in the

- control of thrombosis. *Ann NY Acad Sci* 1990;598: 238-247.
- 25- Malik AB : Thrombin-induced endothelial injury. *Semin in Thromb Hemostas* 1984;12: 184-196.
- 26- Marcum JA, Rosenberg DA : Heparin-like molecule with anticoagulant activity are synthesized by cultured endothelial cell. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;126: 365-372.
- 27- Marcum JA, Rosenberg DA : Role of endothelial cell surface heparin-like polysaccharides. *NY Acad Sci* 1989;556: 81-94.
- 28- Moncada S, Palma RMJ, Higgs EA : Prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor : Biological interactions and significance. *Thrombosis and Haemostasis ISTH*. Eds. M Verstraete, J Vermeylen, HR Lijnen, J Arnout. Leuven, University Press, 1987; 597-618.
- 29- Nawroth PP, Stern DM : A pathway of coagulation on endothelial cells. *J Cell Biochem* 1985;28: 253-264.
- 30- Nawroth PP, Stern DM : Endothelial cell procoagulant properties and the host response. *Semin in Thromb Hemostas* 1987;13: 391-397.
- 31- Nilsson IM, Ljungner H, Tengborn L : Two different mechanism in patients with venous thrombosis and effective fibrinolysis: Low concentration of plasminogen activator or increased plasminogen activator inhibitor. *Br Med J* 1985;290: 1453-1456.
- 32- Özer AF, Pamir MN, Erbeni T, Ulutin ON : The effect of defibrotide on platelet thrombus formation. *Thromb Haemorrh Dis* 1990;1: 67-72.
- 33- Özer AF, Pamir MN, Erbeni T, Ulutin ON : The early and late effect of defibrotide on thrombus formation and reendothelisation on the microarterial anastomoses (Abs 209). *2nd Mediterranean Congr Angiology*, Antalya, Sept. 16-21, 1990.
- 34- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S : Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derivative relaxing factor. *Nature* 1987;327: 524-526.
- 35- Pangrazzi J, Gianase F : Dermatan sulfate as a potential antithrombotic drug. *Haematologica* 1987;75: 459-464.
- 36- Schaefer AI, Grawford DD, Gimbrone NA : Unidirectional transfer of prostaglandin endoperoxides between platelets and endothelial cells. *J Clin Invest* 1984;73: 1105-1112.
- 37- Stenerman MB, Colton C, Morell E : Perturbations of the endothelium. *Progr in Hemostasis and Thrombosis* 1984;7: 298-324.
- 38- Ulutin ON : Atherosclerosis and haemostasis. *Semin in Thromb Hemostas* 1986;12: 158-174.
- 39- Ulutin ON : Clinical effectiveness of defibrotide in vasoocclusive disorders and its mode of actions. *Semin in Thromb Hemostas* 1988;14: 58-63.
- 40- Ulutin ON : Haemostasis and atherosclerosis. *Recent Advances in Blood Coagulation 5*. Ed. L Poller. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1991; 53-78.
- 41- Ulutin ON, Balkuv-Ulutin Ş, Uğur MŞ, Ulutin T, Özsoy Y, Çizmeçi G : The pharmacology and clinical pharmacology of defibrotide: A new profibrinolytic, antithrombotic and anti-platelet substance. *Fibrinogen, Thrombosis, Coagulation and Fibrinolysis. Advances in Experimental Medicine and Biology Series*. Eds. CY Liu, Shu-Chien. New York, Plenum Publ Corp, 1990.
- 42- Ulutin ON, Çizmeçi G : Alteration of prostanoids in atherosclerosis. *Semin in Thromb Hemostas* 1985;11: 362-366.
- 43- Ulutin ON, Tunalı H, Uğur MŞ, Aytış Ş, Erbeni T, Balkuv-Ulutin Ş : Effect of defibrotide in electrically induced thrombosis in dogs. *Haemostasis* 1986;16: 9-12.
- 44- Ulutin T, Balkuv-Ulutin Ş, Yardımcı T, Demirkol F, Ferhanoğlu B, Ulutin ON : Aterosklerozlularda protein C ve protein S plazma seviyeleri ve defibrotidin buna etkisi (Abs 57). *XX. Ulusal Hematoloji Kongresi Ankara, 22-25 Kasım 1988*.

- 45- *Vascular Endothelium in Hemostasis and Thrombosis*. Ed. MA Gimbrone. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1986; 1-250.
- 46- Wehrmacher WH : Endothelium; From Whence to Whitner. *Semin in Thromb Hemostas* 1988;14(Suppl): 1-11.
- 47- Weksler BB, Hajjar KA, Pober JS, Maciag T : The endothelium : regulation of fibrinolysis, inflammation and proliferation. *Hematology 1990*. Proc Education Program/American Soc Hemat. Boston, MA, 1990; 96-100.
- 48- Weksler BB, Jaffe EA : Prostacyclin and endothelium. *Vascular Endothelium in Hemostasis and Thrombosis*. Ed. MA Gimbrone. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1986; 40-56.
- 49- Whatley RE, Zimmermann GA, McIntyre TM, Taylor R, Prescott SM : Production of platelet activating factor by endothelial cells. *Semin in Thromb Hemostas* 1987;13: 445-453.
- 50- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S : A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332: 411-415.

Vaskülitlerde Etyopatogenez ve Patoloji - Klinik Korrelasyonu

Prof. Dr. Nükhet TÜZÜNER

Vaskülit kan damarlarının iltihabını belirtmek için kullanılan bir terimdir. Herhangi bir nedenle oluşan damar iltihabı, primer bir hastalık şeklinde ortaya çıkabileceği gibi sistemik bir hastalığa sekonder olarak da gelişebilir. Benzer şekilde, vaskülit sadece deri damarlarını tutabilen lokalize bir hastalık olabileceği gibi, çeşitli organ ve sistemleri tutan sistemik bir hastalık şeklinde de karşımıza çıkabilir.

Vaskülitler hakkındaki bilgilerimiz 19. yüzyıl sonları ve 20. yüzyıl boyunca edindiğimiz insan gözlemleri ve hayvan deneylerine dayanmaktadır. 20. yüzyıl başlarında infeksiyonların tedavisinde sülfonamidlerin kullanımı ile ortaya çıkan deri döküntülerinin histolojik lezyonunun vaskülit oluşu hipersensitivite olayını, difteri anti-serumu ile tedavi edilen çocuklarda artrit, nefrit ve deri döküntülerinin vaskülitte bağlı olduklarının anlaşılması serum hastalığı kavramını ortaya koymuştur. İmmunolojik gelişmelerle serum hastalığı deneysel olarak oluşturulmuş ve ortaya çıkan vaskülit ve benzeri olayların immün komplekslerin çökmesi sonucu meydana geldikleri gösterilmiştir.

Vaskülit, etken ne olursa olsun endotel zararı ile başlamaktadır. Bu nedenle vaskülitlerde patogenez oldukça kompleks ve karışıktır. Endotel hücrelerini kan ve media tabakası arasında yarı geçirgen bir bariyer olarak düşünmek hatalıdır. Kanın damarlar içinde sıvı olarak kalabilmesi endotel hücreleri, koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistem arasındaki dengeye bağlıdır. Vaskülit basit bir iltihap olayı değildir. Çeşitli etkenler endoteli bozmak yolu ile lokal olarak pıhtılaşma sistemini aktive etmekte, fibrinolizis yetersiz kaldığında damar duvarı ve çevresinde fibrin birikimi ve tromboza yol açabilmektedir. Öte yandan koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile kompleman kaskadının aktive olması ve plazma kininleri de iltihap olayını başlatmaktadır. Açıkça görüldüğü gibi direkt olarak trombosit agregasyonunu arttıran ya da fibrinolizisi bozan faktörlerde de iltihap, dolaylı olarak olaya eklenecektir. Bütün bu kompleks olaylar nedeniyle sonuçta gelişecek histolojik tabloya yol açan patogenetik faktörleri kesin olarak belirlemek çoğu kez mümkün olamamaktadır.

Vaskülit sınıflamaları patogenetik mekanizmalar tam olarak bilinemediği için karmaşıktır. İlk vaskülit sınıflaması 1953'de *Zeek*¹ tarafından yapılmış ve vaskülitler 5 ana grupta toplanmıştır (Tablo 1). Bu şema çeşitli araştırmacılar tarafından modifiye edilmişse de hiç bir zaman tatminkar olmamıştır. 1981'de *Cupps* ve *Fauci*,² allerjik granülomatozu PAN, romatizmal hastalıklara bağlı vaskülit hipersensitivite grubuna alarak sınıflamayı basitleştirmiş ancak, vasküitle ilişkisi olmayan lenfomatoid granülomatoz'u da sınıflama içine almışlardır (Tablo 2).

Tablo 1. Vaskülit Sınıflaması (*Zeek-1953*)

Poliarteritis nodosa
Romatoid vaskülit
Hipersensitivite
Allerjik granülomatoz
Temporal arterit

Vaskülit terminolojisinde diğer bir karışıklık nekrotizan vaskülit kavramından doğmaktadır. Birçok araştırmacı nekrotizan vaskülit PAN ve lökositoklastik vaskülit için eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.³

Tablo 2. Vaskülit Sınıflaması (*Cupps & Fauci 1981*)

I. PAN GRUBU
– Klasik PAN
– Allerjik granülomatoz
– Sistemik nekrotizan vaskülit - overlap sendr.
II. HİPERSENSİTİVİTE VASKÜLİTİ
– İnfeksiyonlarla birlikte
– İlaç kullanımı ile birlikte
– Kollajenozlarla birlikte
– Serum hastalığı
– Henoch - Schönlein purpurası
– Mikst esansiyel kriyoglobulinemi
III. WEGENER GRANÜLOMATOZU
IV. LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZ
V. DEV HÜCRELİ ARTERİT
– Temporal arterit
– Takayasu hastalığı
VI. DİĞERLERİ
– Mukokutanöz lenf düğümü sendromu
– Tromboanjitis obliterans
– Santral sinir sistemi vaskülit
– Eritema elevatum diutinum

Vaskülitlerin histolojik olarak sınıflandırılmasında genelde tercih edilen sınıflama 1956'da *Ryan*'ın⁴ önerdiği tutulan damar çapı ve damar duvarındaki iltihabi infiltrasyonun cinsine dayalı sınıflamadır (Tablo 3). Sınıflama basit görünmekle birlikte tanı güçlükleri vardır, çünkü iltihaplanan damarın gerçek çapı hakkında kesin bilgi edinmek mümkün olmadığı gibi iltihabi eksüda da hiç bir zaman saf olamamaktadır. Bu nedenle birçok vaskülit tablosu bu sınıflama dışında kalabilmektedir. *American College of Rheumatology*, vaskülitlerin sınıflamasında klinik antite olarak kabul ettikleri 7 vaskülit tipi (PAN, allerjik granülomatoz, *Wegener* granülomatozu, *Henoch - Schönle-*

Tablo 3. Morfolojik Sınıflama (Ryan)

KÜÇÜK DAMAR
Nötrofilik
Lenfositik
Granülomatöz
ORTA ÇAP DAMAR
Nötrofilik
Lenfositik
Granülomatöz
BÜYÜK DAMAR
Nötrofilik
Lenfositik
Granülomatöz

in purpurası, *Takayasu* hastalığı, temporal arterit ve hipersensitivite vaskülitleri için 1990 tanı kriterlerini belirlemişlerdir.⁵ Konumuz kutanöz vaskülitler olduğu için bu sınıflamalar üzerinde durulmayacaktır.

Kutanöz vaskülit şüphesi olan bir hastada gerek biyopsi yapılacak lezyonun seçilmesi, gerekse biyopsinin histolojik değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken önemli noktalar vardır.

Biyopsi mutlaka subkutan yağ dokusu dahil tüm dermal katları içermelidir. Özellikle palpabl purpura tipi lezyonlarda lezyonun kronolojik yaşı önemlidir. 24 saatten eski lezyonlarda klinik olarak lezyon görülmesine karşın biyopsi vaskülit yönünden negatif olabilir. Histolojik değerlendirme sırasında vaskülitin segmental bir lezyon olduğu hatırlanmalı ve biyopsi parçasının tümü kesilerek değerlendirilmelidir. Biyopsi öncesinde tedavi uygulanmamalıdır. Makroskopik lezyon gözükse bile tedavi ile histolojik özellikler değişebilir ya da silinebilir.

Kutanöz Vaskülitler

Kutanöz vaskülitler üzerindeki deneyimlerimiz Cerrahpaşa Tıp Fakültesi dermatoloji, romatoloji ve patoloji bölümleri arasında 1987 yılından beri sürdürülmekte olan vaskülit polikliniği gözlemlerine dayanmaktadır. Poliklinik her hafta salı günleri toplanmakta ve hastalar 3 dalın ilgili hekimleri tarafından birlikte değerlendirilmekte ve izlenmektedir.

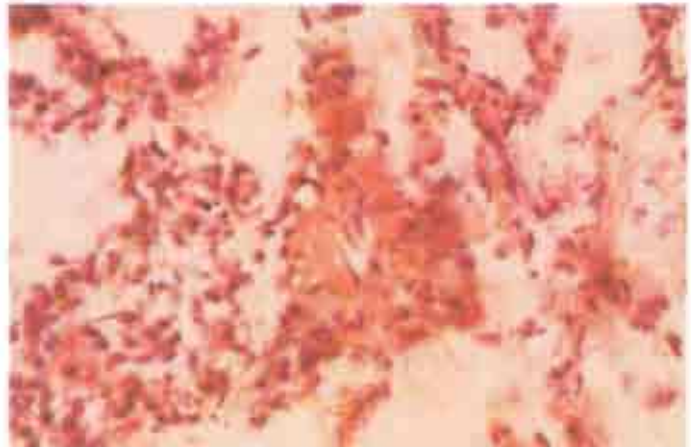
Kutanöz vaskülit tanısı için biyopsi tanısı gereklidir. Biyopsi ile vaskülit tanısı kesinleştikten sonra yapılacak işlemler sistemik vaskülit olasılığının dışlanmasıdır. Bu amaçla hastalar da deri lezyonlarının tanımı kaydedildikten sonra biyopsi yapılacak lezyon belirlenmekte, fizik muayene yapıldıktan sonra şu laboratuvar testleri rutin olarak istenmektedir: hemogram, formül lökositler, sedimantasyon, FANA, anti-DNA, C₃, lateks/RF, kriyoglobulin, serum protein elektroforezi, HbsAg, kantitatif immunoglobulinler ve akciğer grafisi.

Lökositoklastik Vaskülit

Lökositoklastik vaskülit terimi histolojik bir tanımlamadır. Burada belirtmek istenen dermanın postkapiller venüllerini tutan nötrofillerden zengin eksüda, endotel zararı, fibrin birikimi ve çekirdek kırıntılarının bulunmasıdır. Burada damar duvarları ve çevresindeki fibrin birikimi genellikle nekroz olarak algılanmaktadır. Lökositoklastik vaskülit genellikle alt ekstremiteler, kalça, gövde ve kollarda görülür. Hidrostatik basınçta yükselmeye neden olan etkenler özellikle depandan vücut bölgelerinde vaskülit lezyonlarının ortaya çıkışını kolaylaştırır. Morfolojik deri lezyonu genellikle palpabl purpuradır (Şekil 1). Bazen nekroz, bül ve yüzeysel ülserler de eklenebilir.



Şekil 1. Lökositoklastik vaskülit; Tipik morfolojik lezyonu palpabl purpura bacak ve ayakta 0.3 - 0.5 çapları arasında değişen, bazılarının birbirleriyle birleşen kırmızı-pembe renkli purpunk lezyonlar



Şekil 2. Lökositoklastik vaskülit Histolojik lezyon post kapiller venüller duvarı ve çevresinde nötrofillerden zengin eksüda, nüve kırntılan, damar duvarında fibrin birikimi (HE X 500).

Lökositoklastik vaskülit tanısında bilinmesi gereken önemli noktalar vardır. Vaskülit dinamik bir olaydır ve süre içinde değişim gösterir. Tipik histolojik lezyon 24 saatten eski olmayan lezyonlarda görülür. Lezyon eskidikçe tipik bulgular kaybolur ve eksüda nötrofilikten lenfositik şekle dönüşür ve lökositoklazi kaybolur.⁶

Lökositoklastik vaskülitin patogeneğinde immunkompleksler sorumlu tutulmuştur. Bu konudaki bilgiler deneysel serum hastalığı ve *Arthus* fenomenine dayanmaktadır. İmmun kompleksler dolaşımında bulunurlar ve antijen fazlalığında oluşurlar. Damar duvarına çöküşleri endotel hücreleri arasında oluşan yarıklardan geçmek yolu ile olur. Bu yarıkların oluşumunda immunkomplekslerin trombositlere bağlanması ile bu hücrelerden açığa çıkan histamin ve serotonin sorumlu tutulmaktadır. Damar duvarına çöken immunkomplekslerin komplemanı bağlaması ile kompleman sistemi aktive olur. Kompleman komponentlerinden C_{5b} - C₉ endotel hücre zararına yol açarak koagülasyon sistemi ve plazma kinin sistemini aktive ederken C_{5a} nötrofil kemotaksisini sağlar, nötrofillerin immün kompleksleri fagositozu sırasında açığa çıkan lizozomal enzimler doku zararı oluşturur.^{2,7,8} Lökositoklastik vaskülitte hastaların % 70'inde damar duvarında immün reaktanları göstermek mümkündür.

Tablo 4. Lökositoklastik vaskülit

Ayırıcı Tanı

I. EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

- Romatoid artrit
- Sjögren sendromu
- Sistemik lupus eritematozus
- Malign hastalıklar (NHL, HD)
- Granüloma fasyale
- Wegener granülomatozu*
- Allerjik granülomatoz*
- Kriyoglobulinemi**

II. BİLİLEN ETYOLOJİ

- İlaçlar : Sülfonamid, penisilin, NSAe, diüretik, antikonvulsif
- İnfeksiyon (Streptokok, Riketsiya)

III. İDYOPATİK

- Kronik ürtiker***
- Henoch - Schönlein purpurası (HSP)

* Granülomatöz vaskülit

** Obliteratif (Livedo vaskülit tipi) vaskülit

*** Lenfositik vaskülit şeklinde de görülebilir

En sık gözlenen IgM, IgA, C₃ ve fibrinojen birikimidir. Lökositoklastik vaskülitli hastalarda intradermal histamin enjeksiyonu ile endotel hücreleri arasında yarıkları oluşturmak ve damar duvarına immün-komplekslerin çökmesini sağlamak mümkündür (histamin trap testi).⁷ Lökositoklastik vaskülit tanısı konulduktan sonra Tablo 4'de verilen hastalıklar arasında ayırıcı tanı gereklidir.

Lenfositik Vaskülit

Lenfositik vaskülit terimi de histolojik bir tanımlamadır. Morfolojik deri lezyonu papül ya da purpura şeklinde olup lökositoklastik vaskü-

litten ayırt edilemez. Histolojik tanı kriterleri lökositoklastik vaskülit kadar iyi tanımlanmamıştır.⁹ Perivasküler yoğun lenfosit infiltrasyonunun vaskülit olarak değerlendirilmesi hatalıdır, çünkü perivasküler lenfosit infiltrasyonu birçok dermatolojik hastalıkta görülebilir. Benzer şekilde damar çevrelerinde eritrosit ekstrasvazasyonu da endotel zararı yönünde bir bulgu olarak alınmamalıdır. Lenfosit diapedezi sırasında eritrositlerin de damar dışına çıkmaları beklenen bir bulgudur. Kesin tanı için endotel zararı ve damar duvarında fibrin birikimi ya da nekrozun gösterilmesi gereklidir. Lenfositik vaskülitin in vivo insan modeli renal allograftlarda akut atılmadır. Damar duvarında immun reaktanlar gösterilememiştir. Patogeneizde sitotoksik T lenfositleri aracılığı ile gelişen endotel zararı sorumlu tutulmaktadır. Sitotoksik T lenfositleri Klas I antijenleri uyumu ile yüzeylerinde Klas I antijeni taşıyan endotel hücreleri ile birleşirler ve böylece endotel zararı başlatılır. T lenfositlerinden serbestleşen IL-2 ve gamma interferon lenfosit ve makrofaj kemotaksisini uyarır. Makrofajlardan serbestleşen prokoagülatif enzimlerin fibrin birikimi ve tromboza yol açtıkları düşünülmektedir.¹⁰ İmmunolojik reaksiyonlar dışında Riketsiya infeksiyonları da lenfositik vaskülitte benzer tablo oluştururlar. Burada endotel zararı direkt mikroorganizma tarafından uyarılır. Lenfositik vaskülitlerde ayırıcı tanı Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Lenfositik Vaskülitte Ayırıcı Tanı

Ürtikaryen vaskülit
Eritema multiforme
PLEVA
İlaç reaksiyonları
Granüloma annülaire
Nodüler uyuz
Böcek sokmaları
Nekrobiyozis lipoidika
Purpura pigmentosa
Lenfomatoid granülomatoz
Lenfomatoid papülozis

Kutanöz Poliarteritis Nodoza (K-PAN)

Derma subkutan yağ dokusu sınırında ve yağ dokusu içinde orta çap arterleri tutan nekrotizan panvaskülitir. Histolojik lezyonlar sistemik PAN ile tamamen aynıdır. Ancak K-PAN da sistemik tutulum yoktur. Hastalık dermal damarları lokalize olarak tutar kronik ve tekrarlayıcı bir seyir gösterir.¹¹

Hastalık genç kadınlarda görülür. En sık görüldüğü bölge bacaklar olmakla birlikte, uyluk, gövde ve kollarda da görülebilir. Tipik lezyonu live-



Şekil 3. Kutanöz PAN.
Ayak ve bacakta
star-burst tipi livedo



Şekil 4. Kutanöz PAN histolojisi.
Dermis-subkutis sınırında orta çap
damar duvarında fibrinoid nekroz,
nötrofillerden zengin iltihabi
eksüda görülmektedir (HE X 200).

do ve nodüldür. Livedo retiküler paternde ya da star-burst tipindedir (Şekil 3). Nodüller 0.5 - 2 cm çapında ve pembe-kırmızı renklidir. Bilateral olmakla birlikte simetri göstermezler. Ülserasyon nadiren görülür. Tutulan ekstremitede ağrı bulunabilir. Sistemik belirtiler olmamakla birlikte mononöritis multipleks ve artralji tanımlanmaktadır. Olguların çoğunda sedimentasyonda orta derecede yükselme mevcuttur.¹²

K-PAN'ın histolojik özellikleri oldukça tipiktir. Lezyonların yerleşimi subkutis ve / veya junction'da olduğu için yüzeysel alınan biyopsilerde patoloji saptanmaz. Orta çap damarların duvarında nekroz ve nötrofillerden zengin eksüda mevcuttur (Şekil 4). Olguların çoğunda vaskülitte pannikülit

de eşlik eder. Olguların % 50'sinde tutulan damarların duvarında IgM, C₃ ve fibrinojen birikimi saptanır.¹³

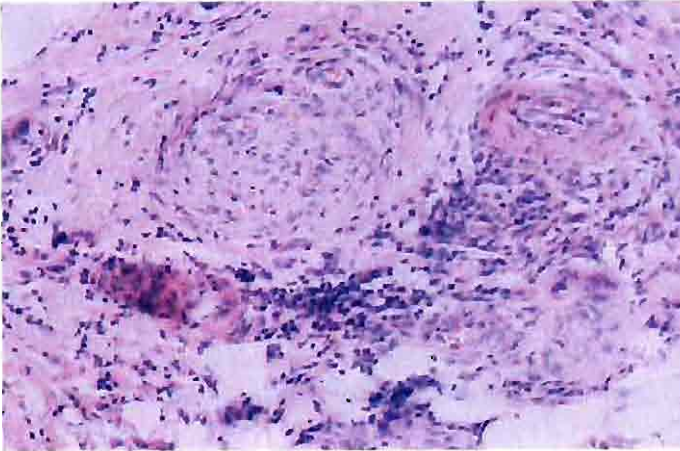
Livedo Vaskülit

Genç kadınlarda alt ekstremitelerde özellikle malleol çevresinde görülen makül ve purpurik papül şeklinde başlayarak kısa sürede ülserleşen ve beyaz renkli atrofik nedbeler bırakarak iyileşen ağrılı lezonlarla ayırt edilir (Şekil 5). Hastalık literatürde değişik isimler altında bildirilmiştir. Bunlar arasında *atrophie blanche*, yaz ya da kış hecmesi ile livedo retikularis, livedo vaskülit sayılabilir.

Hastalık ilk kez 1929'da *Milan*¹⁴ tarafından tüberküloz ya da sifilize bağlı sekonder ülserasyon olarak tanımlanmıştır. Amerikan literatürüne girip



Şekil 5. Livedo vaskülit. Ayak sırtı ve bacakta, malleol çevresinde ortalan atrofik, kenarları telenjiyektazik nedbeler ve ülserleşen purpurik papüller.



Şekil 6. Livedo vaskülit. Orta çap damarda endotel proliferasyonuna bağlı lümen obliterasyonu, yanındaki küçük arterel duvarda fibrin birikimi, her iki damar çevresinde mononükleer hücrelerden zengin iltihabi infiltrasyon (HE X 200).

tanınması 1952 yılındadır.¹⁵ Hastalığın etyopatogenezi de karmaşıktır. *Milan*'ın orijinal tanımında öne sürdüğü infeksiyöz etyoloji kanıtlanamamıştır. *Milan atrophie blanche*'nin tipik bulgularından biri olan endotel proliferasyonu ve neovaskülarizasyonu ülserin iyileşme süreci olarak kabul etmiştir. Diğer bir görüş *Nodl*'un¹⁴ öne sürdüğü kronik infeksiyonun neden olduğu nörovejetatif bozukluktur. Kronik venöz staz da etyolojik faktör olarak düşünülmüştür. Buna neden *Fornier*'nin 55 hastasının 48'inde flebit anamnezinin bulunuşudur. 1955 yılında *Nelson*¹⁵ olayın, predispozan bir deri lezyonu olmaksızın, büyük olasılıkla vasküler kökenli bir bozukluğa sekonder olarak geliştiğini vurguladı. *Gray*,¹⁶ histolojik fibrinoid birikimi ve vaskülit bulgusunu hastalarda görülen ekzema ve atopik reaktivite ile birleştirerek hipersensitivite vaskülitini üzerinde durdu. *Stevanovic*¹⁷ ise *atrophie blanche*'yi dermal kan damarlarının tıkanmasının klinik bulgusu olarak kabul etti. Bunu izleyen dönemlerde, histolojik tabloda iltihabın belirgin bir bulgu olmadığı üzerinde durularak olayın gerçek anlamda bir vaskülit olup olmadığı tartışıldı. 1975'de *Shroeter*¹⁸ 15 olgunun tümünde direkt immunfloresan ile damar duvarlarında immunoglobulin ve C₃ varlığını gösterdi ve hastalığın patogenezinde immunolojik mekanizmaların rolünü belirtti. 80'li yılların başında *Gilliam ve ark*,¹⁹ ilk lezyonun dermal damarlarda fibrin birikimi olduğunu, bunu endotel proliferasyonu ve hyalinizasyonun izlediğini, immunreaktanların erken lezyonlarda damar duvarlarında bulunmadığını ancak eski lezyonlarda pasif olarak biriktiğini gösterdiler. Ayrıca lezyonun tipik bulgusu olan neovaskülarizasyon ise damar duvarlarında ve çevresinde biriken fibrin ve bunun organizasyonu sonucu oluştuğunu vurguladılar. Bu varsayımına göre, livedo vaskülit lezyonları dermal damarlarda lokalize fibrinoliz defektleri ya da lokal hiperkoagülabilite sonucu ortaya çıkmaktaydı. *Shornik ve ark*,²⁰ endotel hücrelerinin pıhtı oluşumu üzerindeki kontrol mekanizmalarında ortaya çıkabilecek lokal defektlerin damar duvarında fibrin birikimine yol açtığını gösterdiler. Endotel hücrelerinin antitrombotik özellikleri hatırlanacak olursa, endotel hücrelerinin prostasiklin sentezindeki lokal bozukluklar trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumuna yol açabilecektir. Benzer şekilde endotel hücrelerinin TPA sentezindeki lokal bozukluklar da o bölgede fibrinolizisi azaltarak fibrin birikimine neden olabilecektir.

Vazospazm ve hidrostatik basınçtaki yükselmelerde mikrosirkülasyondaki kan dolaşımını azaltmak yolu ile pıhtı oluşumuna katkıda bulunur. Bu livedo vaskülitin neden alt ekstremitelerde sık görüldüğünü açıklar. Ka-

dınlarda alt ekstremitelerde fibrinolitik aktivitenin düşük oluşu hastalığın kadınlarda fazla görülmesini açıklayabilir.²¹

Livedo vaskülit ile livedo retikularis arasındaki ilişki oklüzif varsayımla açıklanabilir. Livedo retikularis dermisin subpapiller pleksusunda kan akımının azalması sonucu görülen retiküler livid lezyonlardır. Subpapiller pleksusun anatomisi retiküler paternde olduğu için kan akımının yavaşlaması ile kan göllenmesi deride retiküler kırmızı lekelere yol açar. Böyle bir kan akımı yavaşlığı vasküler tromboza eğilim hazırlar. Tam aksi de mümkündür, dermal damarlardaki oklüsif değişiklikler subpapiller pleksusta kan akımını yavaşlatarak livedoyu belirgin hale getirebilir.

Livedo vaskülit ya da *atrophie blanche*'ın histolojik lezyonları kolaylıkla nekrotizan vaskülit ile karışabilir. Ancak morfolojik lezyonlarla birlikte şu histopatolojik değişikliklerin varlığı tam için önemlidir. 1-Papiller dermada endotelleri proliferen yeni kapiller damarların bol miktarda oluşumu (neo-vaskülarizasyon), 2-Bu kapillerlerin bazılarında lümeninde fibrin tıkaçları, 3-Orta ve derin dermada orta çaplı damarlar ve arterioller duvarında ve çevresinde fibrin birikimi endotel hücre proliferasyonu, lümen daralması ya da tıkanması, fibrin trombüsleri, 4-Bu damarlar çevresinde mononükleer hücrelerden oluşan iltihabi hücre infiltrasyonu. Lezyonu nekrotizan vaskülitte ayıran en önemli özellikler; nekrozun olmayışı ve iltihabi eksüdanın polimorflardan zengin olmamasıdır (Şekil 6).

Livedo vaskülit, livedo retikularis ile birlikte ya da tek başına görülebilir. Livedo retikularis ile birlikte olduğunda bu hastalarda yaz ya da kış aylarında hastalık aktivasyonları bulunabilir. Her iki lezyon, genç kadınlarda, malleol çevresinde ağrılı ülserler ve atrofik yıldızlı nedbelerle ayırılır. Livedo vaskülit SLE, PAN, skleroderma, kriyoglobulinemi malign lenfoma gibi sistemik hastalıklarla birlikte de görülebilir.²²

Livedo vaskülit patogenezinde lokal hiperkoagülabilitenin sorumlu olabileceği düşüncesi son yıllarda ilgiyi antifosfolipit antikorları üzerine çekmiştir. Anormal serum antifosfolipit aktivitesi ile tromboz ve tekrarlayan abortuslar arasında bir ilişki mevcuttur. Antifosfolipit antikorları endotel hücrelerinde prostasiklin inhibisyonu, fibrinolizide azalma ve protein C'nin trombomodülün yolu ile olan aktivasyonunda bozulma yapmaktadır.²³ SLE'ye eşlik etmeyen livedo vaskülitli hastalarda serumda yüksek titrede antikardiyolipin antikorları saptanmıştır.²⁴

Kaynaklar

- 1 - Zeek PM : Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing vasculitis. *N Eng J Med* 1953;248: 764.
- 2 - Cupps TR, Fauci AS : The vasculitides. *Major Problems in Internal Medicine*'de. Vol 21. Ed. Smith LH. Philadelphia, WB Saunders, 1981.
- 3 - Sanchez NP, Van Hale HM, Su WPD : Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis. Report of findings of 101 cases. *Arch Dermatol* 1985;121: 220.
- 4 - Copeman PWM, Ryan TJ : The problems of classification of cutaneous angitis with reference to histopathology and pathogenesis. *Br J Dermatol* 1970;82(Suppl 5): 2-14.
- 5 - Hunder GG, Arend WP, Bloch DA ve ark : The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arth Rheum* 1990;33: 1065.
- 6 - Zax RH, Hodge SJ, Callen JP: Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: Serial histopathologic evaluation demonstrates the dynamic nature of the infiltrate. *Arch Dermatol* 1990;126: 69.
- 7 - Braverman IM, Yen A : Demonstration of immune complexes in spontaneous and histamin induced lesions and in normal skin of patients with leukocytoclastic angitis. *J Invest Dermatol* 1975;64: 105.
- 8 - Swerlick RA, Lawley TJ : Cutaneous vasculitis. Its relationship to systemic disease. *Med Clin North Am* 1989;73: 1221.
- 9 - Smoller BR, Mc Nutt S, Contreas F : The natural history of vasculitis. What the histology tells us about pathogenesis. *Arch Dermatol* 1990;126: 84.
- 10 - Fauci AS, Haynes BF : The spectrum of vasculitis : Clinical, pathologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;80: 660.
- 11 - Diaz-Perez JL, Winkelmann RK : Cutaneous periarteritis nodosa. *Arch Dermatol* 1974;110: 407.
- 12 - Borrie P : Cutaneous polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* 1972;87: 87.
- 13 - Gibson LE : Cutaneous vasculitis : Approach to diagnosis and systemic associations. *Mayo Clin Proc* 1990;65: 221.
- 14 - Stiefler RE, Bergfeld WF : Atrophie Blanche. *Int J Dermatol* 1982;21: 1.
- 15 - Nelson LM : Atrophie blanche en plaque. *Arch Dermatol* 1955;72: 242.
- 16 - Gray HR : Atrophie blanche : Periodic painful ulcers of lower extremities. *Arch Dermatol* 1966;93: 187.
- 17 - Stevanovic DV : Atrophie blanche : A sign of dermal blood occlusion. *Arch Dermatol* 1974;109: 858.
- 18 - Shoreter AL, Diaz-Perez JL, Winkelmann RK ve ark : Livedo vasculitis : Immunohistopathologic study. *Arch Dermatol* 1975;111: 188.
- 19 - Gilliam JN, Herndon JH, Prystowsky SD : Fibrinolytic therapy for vasculitis of atrophie blanche. *Arch Dermatol* 1974;109: 664.
- 20 - Shornick JK, Nicholes BK, Bergstresser PR ve ark : İdiopathic atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:792.
- 21 - Cunliffe WJ, Menon IS : The association between cutaneous vasculitis and decreased blood fibrinolytic activity. *Br J Dermatol* 1971;84: 99.
- 22 - Milstone LM, Braverman IM, Lucky P, Fleckman P : Classification and therapy of atrophie blanche. *Arch Dermatol* 3;119: 963.
- 23 - Alegre VA, Winkelmann RK : Histopathologic and immunofluorescence study of skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *J Am Acad Dermatol* 1988;19: 117.
- 24 - Grob JJ, Bonerandi JJ : Thrombotic skin disease as a marker of the anticardiolipin syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989;20: 1063.

Trombotik Deri Hastalıkları

Doç.Dr. M. Cem MAT

Klinik uygulamada yüzeysel tromboflebitler sık rastlanan hastalıklardan olup, çoğu zaman benign, kendi kendini sınırlayan ve antiinflamatuvar uygulama, bacakların hafif yükseğe kaldırılması gibi destek tedavisi ile iyileştigiğine inanılan hastalıklardır. Yüzeysel tromboflebitler variköz venlerin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabileceği gibi sistemik bir hastalığın komplikasyonu da olabilir.

Damar içinde pıhtı oluşumu genel olarak hiperkoagülabilité olarak isimlendirilir ve kabaca iki gruba ayrılabilir.

– Koagülasyonla ilgili laboratuvar anomalilerinin bulunması (antitrombin III eksikliği, trombositoz gibi), veya kanser, gebelik, veya operasyon sonrası gibi durumlarda ortaya çıkan tromboemboli riskinin yüksek olduğu klinik durumlar;

– Predispozan faktörleri gösteremediğimiz reküran trombozlu hastalar.¹

Koagülasyon Fizyolojisi ve Fibrinolizis

Tromboz olayı hemostazın istenmeyen yerde oluşması veya düzensiz ve uygun olmayan hemostaz olarak olarak düşünülebilir. Tromboz, damar duvarındaki hasar sonrası ortaya çıkan, koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem, kinin sistemi, trombositler, kompleman sistemi yolu ile inflamatuvar olayların başlaması gibi bir dizi olayı içerir. Bir taraftan tromboz oluşurken diğer taraftan fibrinoliz gerçekleşir.³

Koagülasyon sistemini oluşturan proteinlerin çoğu karaciğerde sentez edilir ve dolaşımında inaktif zymogen formunda (proenzim) bulunan bu proteinler serin proteazlara değişerek aktif proteolitik enzimlere dönüşür. Bu proteinlerin bir kısmı ise endotel hücreleri ve aktive trombositlerden salgılanır.¹⁻³

Damar lümenini döşeyen endotel tromboresistant özellikler gösterir.

Damar duvarı zedelendiğinde trombositler subendotelial dokuya yapışır ve bu bölgede kan akımını bloke eder. Trombositler aynı zamanda trombin yapımına yol açan bir dizi reaksiyonun gerçekleşmesi için organize yüzey oluşturur. Trombotik tıkaç fibrin ağı ile güçlendirilir.¹⁻³

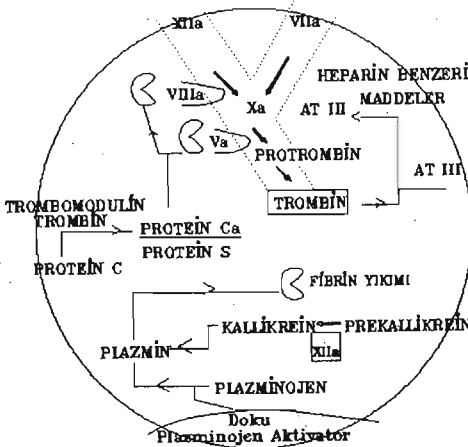
Endotel hücre düzeninin bozulması ile kollagen gibi subendotelial maddelerle trombositler karşılaşır ve faktör VIII (*von Willebrand faktör*) yardımı ile moleküler yapışma gerçekleşir. Yapışan trombositlerden adenosin difosfat gibi granül yapılarının salınmasına yol açar¹ ve arasıdonik asit üzerinden hızla tromboksan A₂ sentezi gerçekleşir.² Trombositlerden kaynaklanan bu proagreguar maddeler dolaşımdaki trombositlerin yapışmasını sağlar, burada fibrinojen moleküler yapıştırıcı rolü oynar. Trombosit tıkaçının damar hasarının gerçekleştiği yerde sınırlı kalır, bu ise çevredeki endotel hücrelerinden prostasiklin salınımı ile sağlanır.^{1,2}

Damar hasarı bölgesinde oluşan trombosit tıkaçı çözünemeyen protein ağı fibrin oluşur. Fibrin fibrinojenden serin proteazları yolu ile gerçekleşir. Trombin zincirleme proteolitik reaksiyonlar sonucu, inaktif zimogen formda bulunan plazma proteinleri serin proteazlarına çevrilir ve daha sonra zimogen - proteaz konversiyonunu katalize eder. Koagülasyon sistemi bu nedenle kendi kendini güçlendiren sistem olarak hareket eder, üçlü uyarım sonucu büyük miktarlarda trombin oluşumu ile sonuçlanır ve süratle fibrin tıkaç oluşur.^{1,2} Koagülasyon faktör XII aktivasyonu veya doku faktörü faktör VII aktivasyonu yoluyla gerçekleşir. Faktör XII yolu ile gerçekleşen mekanizma *intrinsek mekanizma*, faktör VII ile gerçekleşen ise *ekstresek mekanizma* adını alır. Bu iki sistem arasında karşılıklı etkileşim ortaya çıkar. Her iki yol da faktör X üzerinden etki eder. İntresek yol Faktör XII aktivasyonu ile başlar. Alternatif yol ise Faktör XI aktivasyonudur ki, bu olay trombosit yüzeyinde gerçekleşir. FIX, FVII, FX ve protrombin K vitamini-ne bağımlı proteinlerdir ve karaciğerde sentez edilir. Kalsiyum iyonunun bulunduğu ortamda, FIXa trombosit membranı gibi fosfolipid yüzeyde faktör X ile birleşir ve faktör VIIIa yardımıyla aktivasyon kompleksi oluşturur. Faktör Xa protrombinden trombine değişimi sağlar. Bu reaksiyon ise kofaktör V ve fosfolipid yüzeyde kalsiyum iyonlarının bulunduğu ortamda gerçekleşir. Trombin fibrinojenin α ve β zincirlerini N terminal bölgesinden ayırır, fibrinopeptid A ve B oluşturur ve sonuçta fibrin monomerleri oluşur. Monomerler polimerize olarak uzun zincirler oluşturur ve FXIIIa etkisi ile çapraz bağlı fibrin oluşturarak stabil pıhtı oluşturur² (*Şekil 1*).

Trombosit aktivasyonu ve trombin oluşumu bağımsız olarak ortaya çıkmaz. Bu komponentler gittikçe şiddetlenen şekilde seyredir. Trombin trombosit aktivasyonu için güçlü uyarıcıdır ve aktive trombositler trombin oluşumunu hem lokalize eder hem de artırır.^{1,2}

Damar duvarında hasar sonucu, kan düz kas ve kollajen ile temasa geçer. Kollajen ve subendoteliumda bulunan moleküler faktör XII (*Hageman faktör*)'ü aktive eder. *Hageman* faktör aynı zamanda intrinsek ve ekstrinsek koagülasyonu, fibrinolizisi, kinin oluşumunu ve kompleman aktivasyonunu başlatır. *Hageman* faktörün doku yüzeyinde aktifleşmesi yüksek molekül ağırlıklı kininojenin varlığına bağlıdır. Yüksek molekül ağırlıklı kininojen(HK), aynı zamanda prekallikreini ve faktör XI'e bağlanır ve yüzeyde bunu lokalize eder. HK sınırlı olsa da kallikrein yolu ile proteoliziste profaktör olarak rol oynar. Aktifleşmiş faktör XII prekallikreini serin proteaz kallikreine çevirir.^{1,2} (Şekil 1).

Kallikrein, kininojenlerden kininin açığa çıkmasını sağlar, HK'nın ayrışması ile bradikinin oluşur ki, düz kas üzerine vazoaaktif ajandır ve HK aktivitesinin azalmasını sağlar. C1-inhibitör (C1-İNH) ve antitrombin III kallikreini inhibe eder. Kinin oluşumu nötrofil ve monositleri stimüle ederek hasar bölgesine göç etmesini sağlar ve biyolojik olarak aktif oksijen ürünlerinin salınımına yol açar. İnflamatuar prosesin aktivasyonu yüzeyel tromblebitli hastalarda görülen en önemli özelliktir.^{1,2}



Şekil 1. Koagülasyon mekanizmaları. Damar duvarında zedelenme olduğunda faktör XIIa oluşur ve intrinsek mekanizma harekete geçer. Ekstresek mekanizma ise VIIa yolu başlar ve fibrin oluşumuna yol açar. F Va ve VIIa fosfolipid (PL) bir yüzeyde Kalsiyum (Ca) bulunduğu ortamda aktivite gösterir. HKWK = yüksek mol. ağırlıklı kininojen.³

Antikoagülan Mekanizmalar

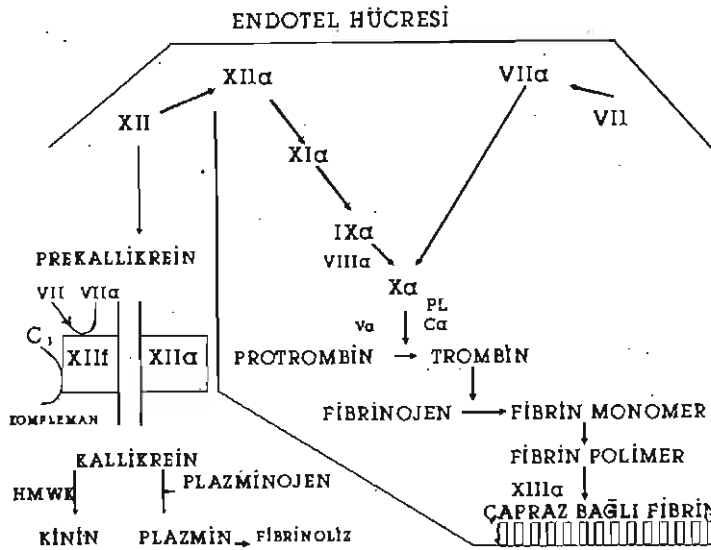
Damar endotelinin lumene bakan yüzü antikoagülan ve antitrombotiktir. Üç tip doğal antikoagülan mekanizma tanımlanmıştır.¹⁻⁴

-Antitrombin III (AT III)

-Protein C

-Fibrinolitik sistem

Serin proteaz inhibitörleri, serin proteazların aktif kısımlarına bağlanarak irreversibl kompleksler oluştururlar. Bunların içinde ençok bilinenleri Antitrombin III (AT III) ve heparin kofaktör II'dir. Dolanan antitrombin III karaciğerde sentez edilir, fakat immunreaktif antitrombin III endotel hücre kültürlerinde de bulunmuştur. AT III trombin, faktör Xa, IXa, XIIa, kallikrein ve plazmini inhibe eder. Heparin AT III molekülüne bağlanarak AT III aktivitesini arttırır ve antitrombin-trombin kompleks oluşumu şiddetlendirilir. Bu reaksiyon heparinin terapötik etkisinin temelini oluşturur. Dermatan sülfat, konroidin sülfat ve heparan sülfat gibi sülfatlı proteoglikanlar endotel hücrelerinde sentez edilir. Deneysel olarak endotel hücresine bağlı heparan sülfatın AT III'ü bağlama ve serin proteaz nötralizasyonu ticari heparine göre 5 kere daha fazladır. Heparin kofaktör II ise trombinin inhibe eder ancak Xa'ya etkisi yoktur² (Şekil 2).



Şekil 2. Fibrinoliz üç antikoagülan sistemin aktivasyonu ve pıntı oluşumunun engellenmesiyle gerçekleşir. (1) Antitrombin III (AT III) trombine bağlanır (AT III) ve heparin etkisini potansiyalize eder, faktör Xa inaktive eder. (2) Protein C trombomodulinin bulunduğu ortamda trombinle aktive olur (protein Ca) ve protein S'in bulunduğu ortamda FVIIIa ve Va'yı degrade eder. (3) Plazminojen kallikrein yolu ile oluşur ve doku plazminojen aktivatörleri plazmini plazminojene çevirir.³

Trombomodulin endotel hücre duvarına trombinin bağlanmasını yüksek affinite gösterir. Trombomodulin bir glikoprotein olup, trombini bağlayarak antitrombin olarak etki eder ve proteolitik aktivitesini nötralize eder.²

Doğal antikoagülan sistemlerden ikincisi vitamin K'ya bağımlı olan protein C yoludur. Protein C karaciğerde sentez edilir ve zimogen prekürsörü olarak dolaşımında bulunur ve trombin etkisi ile ayrılarak aktif protein C (APC)'ye dönüşür. Bu reaksiyon damar endotel hücresi yüzeyin de oluşur ve trombomodulin katalizörlüğünde gerçekleşir. Trombin trombomoduline bağlandığında protein C aktivasyonu yaklaşık 1000 misli artar. APC aktifleşmiş koagülasyon kofaktörleri, faktör Va ve VIIa'yı yıkarak antikoagülan etki gösterir. APC fibrinolizi uyararak da antikoagülan etki gösterir. Yine K vitaminine bağlı ve karaciğerde sentez edilen plazma Protein S kofaktör olarak etki ederek APC nin proteolizi başlatmasını sağlar. APC'nin bulunmadığı ortamda ise protein S endotel hücrelerince hücre içine alınır ve endotel hücrelerinde degrade olur.^{1,2,5}

Üçüncü önemli antikoagülan yol ise fibrinolizdir. Fibrinolitik sistem doku plazminojen aktivatörlerinin bulunmasına ve plazminojenin plazmine değişimine bağımlı olarak işlev görür. Fibrinolitik sistem plazminojenden serin proteaz (plazmin) şekline dönüşür. Plazmin koagülasyon faktörlerini hidrolize ederek fibrin yıkım ürünlerini, kompleman aktivasyonu ve indirekt yol ile kininojenden kinin oluşturur. Plazminojen 90.000 dalton moleküler ağırlıkta bir polipeptid olup plazma yarı ömrü 2 - 24 gündür. Plazminojen karaciğerde sentez edilir, fakat eosinofiller ve böbreklerden de izole edilmiştir. Fibrinoliz iki yol ile aktifleşir.

- 1) *Endotelden doku plazminojen aktivatörleri yolu ile,*
- 2) *İntrensek yol ile aktivasyon (XIIa)*

Doku plazminojen aktivatörleri fibrine yüksek affinite gösterir ve bundan dolayı endotel hasarının olduğu bölgede plazminojeni plazmine çevirir. Plazminin primer inhibitörü plazma α 2-antiplazmin ve sekonder inhibitörleri α 2-makroglobulin ve α 1-antitripsindir. Plazminojen aktivatör inhibitör, C1-esteraz inhibitör, α 1-antitripsin, α 2-antiplazmin, α 2-makroglobulin ve proteaz nexin doku plazminojen aktivatörlerini inhibe eder.¹⁻³

Primer Hiperkoagülabilité Durumları

Primer hiperkoagülabilitenin görüldüğü hastalıklar koagülasyon veya

fibrinolitik sistem proteinlerindeki defekt sonucu ortaya çıkarlar. Hemostaz sistemi anlaşıldıkça, primer hiperkoagülabilite ile seyreden hastalık sayısı da çoğalmaktadır. Bilinen hiperkoagülabilite sendromları doğumsal ve ailevi hastalıklardır. Koagülasyon anomalisi sürekli olarak bulunmasına karşın, trombotik belirtiler hecmeler halinde ortaya çıkar. Bazı hastalarda ise hastalık tamamen asemptomatik olup, aile çalışmalarında laboratuvar olarak tanınmıştır. Bu hastalarda tromboz riski yüksektir, uzun süreli immobilizasyon, travma, cerrahi müdahale, oral kontraseptif kullanımı, doğum ile tromboz ve emboli riski artar. Tüm hiperkoagülabilite durumlarında yüzeysel tromboflebit bulgusu vardır.^{1,3}

Antitrombin III eksikliği

Trombinin fizyolojik antagonisti olan antitrombin III ün doğumsal eksikliği otozomal dominant olarak kalıtılır. Genel popülasyonda 1 / 2000 sıklığında rastlanır³. Heterozigot hastalarda antitrombin III seviyesi normalin % 25 ila % 60'ı arasında değişen miktarlarda bulunur. Bu nedenle bu tür olguların idantifikasyonu oldukça güçtür.¹

Antitrombin III eksikliğinin ensık gözlenen klinik belirtisi reküran derin ven trombozu ve pulmoner embolilerdir. Tromboembolik olaylar alışılmışın dışında anatomik bölgeleri tutar. Trombotik olaylar çoğunlukla venözdür. Hastalığın şiddeti aynı aile üyeleri arasında kişiden kişiye değişir ve bazı olgular ileri yaşlara hiç bir klinik belirti olmaksızın ulaşırlar. Tromboz bu olgular da neonatal dönemde veya ileri yaşlara kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkmasına karşın, trombotik belirtiler ençok ikinci veya üçüncü dekatta ortaya çıkar. Trombozu kolaylaştıran nedenlerin başında gebelik oral kontraseptif kullanımı, cerrahi müdahaleler, travma ve infeksiyonlar sayılabilir.⁸ Derin ven trombozu bulunan 120 olguluk seride % 40 oranında pulmoner emboli, % 8 oranında yüzeysel tromboflebit gözlenmiştir.⁷

Antitrombin III eksikliğine bağlı tromboemboli tedavisi düşük mol. ağırlıklı heparin ve eğer temin edilebilirse antitrombin III ile yapılır. Heparin bu olgularda yaygın trombozlara yol açabileceği için kontrendikedir (Prof. Dr. Orhan N. Ulutin ile özel görüşme). Konjenital yetmezlikli olgulara uzun süreli warfarin profilaksisi verilebilir, asemptomatik aile üyeleri için tedavi tartışmalıdır.

Akiz antitrombin eksikliği nefrotik sendrom, karaciğer yetmezliklerinin had safhalarında, oral kontraseptif kullanan kadınlarda,^{1,3,7} L-asparaginaz kemoterapisi sırasında ortaya çıkabilir.⁶

Protein C ve Protein S Eksikliği

Protein C eksikliği değişken penetrasyonlu otozomal dominant olarak kalıtılır. Heterozigotlarda protein C normal değerlerin % 65'inin altındadır. Venöz tromboz 30 yaşından önce gelişir. Homozigotlarda ise, protein C seviyesi % 1'in altındadır. Neonatal dönemde purpura fulminans gelişir. Hastalığın şiddetli seyrettiği olgular da diğer hiperkoagülabilité durumlarından farklı olarak tromboz kapiller ve küçük damarlarda gelişir.^{5,9,10}

Heterozigot olgularda reküran tromboflebitler, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve splenik ven trombozu gelişir. Kırk olguluk bir seride % 83 oranında derin ven trombozu, % 53 pulmoner emboli, % 63 yüzeysel tromboflebit gözlenmiş ve nüks oranı % 70 üzerinde bulunmuştur.³

Akiz protein C eksikliği şiddetli karaciğer yetmezliklerinde gelişir. Dissemine intravasküler koagülasyon oral warfarin tedavisi sırasında gelişir.^{9,11} Protein C, K vitaminine bağlı bir faktör olduğu için *warfarin* tedavisi hiperkoagülabilitéye yol açar.^{1,3,5}

Protein S eksikliği otozomal dominant olarak kalıtılır ve heterozigot olgularda normalin % 50'sinden daha az protein S vardır. İlk tromboz bulguları herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ancak ortalama 35 yaş civarında sıktır. Olgu serilerinde % 74 oranında derin ven trombozu, % 38 pulmoner emboli, % 72 yüzeysel tromboflebit bildirilmiştir.^{1,3}

Heterozigot protein S eksikliği ve protein C eksikliği tanısı her zaman laboratuvar yöntemlerle gösterilemez. Bunun nedeni ise bu olgular da normal değerlerin alt sınırına yakın değerlerde bulunur. Antitrombin III eksikliğinde olduğu gibi benzer presipitan faktörler tromboz riskini arttırır.¹⁻³

Uzun süreli antikoagülan tedavi tromboz riskini azaltır. Protein C eksikliği olan olgulara warfarin yüklemekten kaçınılmalı düşük dozlü rejimler ve warfarine bağlı nekrozları önlemek için intravenöz heparin başlanmalıdır. Eğer warfarin tedavisi sırasında nekroz oluşursa oral antikoagülan kesilmeli ve K vitamini ile birlikte yüksek doz intravenöz heparin tedavisi

önerilmelidir. ^{1,3}

Fibrinolitik Bozukluklar

Fibrinolitik sistemin değişik bölgelerinde meydana gelen doğumsal veya edinsel hastalıklar fibrin yıkımında bozukluklara yol açar ve bunun sonucunda bazı olgularda tromboza eğilim artar. Doku plazminojen aktivatörlerinin (TPA) 1.doğumsal eksikliği, 2.endotel hücrelerinden salgınındaki defekt, 3.plazminojen inhibitörlerinde artış gibi nedenlerle fibrinoliz defekti ortaya çıkar.¹² Doku plazminojen aktivatörlerinin salgın kapasitesi ekzersiz, kollardaki venöz oklüzyon veya adrenalin, nikotinik asit veya vazopressin enjeksiyonları ile kontrol edilebilir. ¹² Doku plazminojen aktivatör inhibitör-1 (TPAI-1)'de yükselme venöz trombozlu hastalarda, Gram negatif sepsis ve sigara içenlerde bulunmuştur. TPAI-1 endotel hücrelerinde sentez edilip salgılanır. İkinci inhibitör TPAI-2 plasenta dokusundan ve makrofajlardan izole edilir. TPA bozukluğu olan hastalarda yüzeysel ve bacak ve pelvik derin venlerde tromboza yol açar.¹³ Fibrinolitik aktiviteyi uyaran birçok ajan, ağır fonksiyon bozukluklarında kullanılmıştır. Bu ilaçlar damar duvarı aktivitesini uyarır ve dolaşıma TPA salgınını sağlar. Fenformin ve ethylestrenol, ethylestrenol, stanozolol ve fenformin fibrinolitik aktiviteyi arttırırlar.¹²

Reküran trombozlu olgularda kalitatif ve kantitatif plazminojen anomalileri bulunmuştur.³

Disfibrinojenemi

Tromboza yol açan fibrinoliz bozuklukları, plazminin litik etkisine dirençli fibrin oluşumuna bağlı olabilir. Fibrinojende klinik olarak fonksiyonel anomali gösteren olguların çoğu kanama eğilimi gösterir. Ancak olguların bir kısmında hiperkoagülabilité gözlenir. Bu olgularda anormal fibrinojen molekülünün oluşturduğu fibrin, son derece rijid ve fibrinolitik sistemce yıkılmaya son derece dirençlidir.^{1,3}

Faktör XII Eksikliği

Doğumsal faktör XII eksikliği otozomal resesif olarak kalıtılır. Bu olgularda parsiyel tromboplastin zamanı belirgin şekilde uzar fakat kanama eğilimi göstermezler, hiperkoagülabilité sorunu tartışmalıdır. Hiperkoagülabilité bulunabileceği birçok gözlemci tarafından bildirilmiş, ancak geniş ol-

gu serilerinde tromboembolizme duyarlı bulunmamıştır.^{1,3}

Lupus Antikoagülan ve Antikardiyolipin Antikor Sendromu

Lupus antikoagülan ve antikardiyolipin sistemik lupus eritematozuslu hastalarda ve ilişkili otoimmün hastalıklarda bulunan akkiz anti-fosfolipid antikorlarıdır.¹⁴ Bu antikorlar gerçekte bir immunglobulin olup, faktör Xa ve V, kalsiyum ve fosfolipidlerin karşılıklı etkileşimleri sonucu aktif parsiyel tromboplastin zamanını uzattığı daha az olarak da protrombin zamanına etki ettiği görülmüştür.^{14,18}

Antikardiyolipin antikorları (aCL) solid faz radioimmünassay, ve ELISA yöntemi ile VDRL presipitasyon reaksiyonuna göre çok daha duyarlı olarak saptanabilir. Sifilizli hastalar VDRL titrasyonunun yüksek olduğu dönemlerde bile, antikardiyolipin aktivitesi göstermezler. Yine antikardiyolipin antikor seviyesinin yüksek olduğu serum örneklerinde VDRL negatiftir.¹⁴

Antikardiyolipin antikorları SLE'li olguların 1 / 3'ünde (bazı kaynaklara göre % 40-60) bulunur. Bu antikorların özellikle IgG tipi hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Yine SLE kriterlerini doldurmayan ve ANA negatif olan hastalarda da yüksek seviyede aCL gösterilmiştir.¹⁸ SLE dışında bu sendrom otoimmün hastalıklar, karsinomlarla, infeksiyöz hastalıklar, HIV, bazı ilaçlarla (hidralazin, prokainamid, klorpromazin, fenotiazin) ilişkili olabilir.²⁰

Antikardiyolipin sendromu reküran venöz ve arteriyel trombozlara yol açar. Yüzeysel ve derin ven trombozları en sık rastlanan bulgulardır. Retinal, renal, portal ve hepatik ven trombozu (*Budd-Chiari* Sendromu), vena kava inferior sendromu bildirilmiştir. Laboratuvar olarak antikoagülan etki göstermesine karşın, klinik olarak tromboza yol açması tam olarak anlaşılama-makla birlikte gamaglobulin fraksiyonlarının endotel hücrelerinden protasiklin oluşumunu engellediği görülmüştür. Bu ise trombosit agregasyonunu uyarır ve tromboza yol açar. Trombomodulini baskılayarak protein C yolu ile fibrinoliz gelişimini engeller.^{14,18,20}

Antikardiyolipin sendromunda spontan abortus ve intrauterin ölümler sık görülen bir bulgu olup, plasentanın fosfolipid antikorlarına bağlanarak plasentanın gelişimini engeller ve fötüs ölümlerine yol açar.¹⁴

Nörolojik bulgularının başında serebrovasküler tromboz gelir, bunun dışında geçici iskemik ataklar, amorozis, korea, epilepsi, transvers myelitis, *Guillain-Barre* sendromu tanımlanmıştır.¹⁴

Antikardiyolipin sendromu kütan belirtileri 295 olguluk bir seride incelenmiştir. En sık gözlenen belirtileri tromboflebitler (% 34), deri ülserleri (% 30), gangren (% 19), hemoraji (% 14), kütan nekroz (% 3) olarak bildirilmiştir.³ Vazospastik bir hastalık olarak düşünülen livedo retikularisli olgular antikardiyolipin antikorları ile ilişkili bulunmuştur. Yaygın livedo retikularisi bulunan SLE'li olgularla aCL arasında ilişki gözlenmiştir.¹⁵ *Sneddon* Hastalığı (Livedo retikularis, labil hipertansiyon, nörolojik anomaliler) antikardiyolipin sendromu ile ilişkili bulunmuş, bazı yazarlarca bu hastalığın ileride SLE'a değişebileceği vurgulanmıştır.¹⁸

Bunların dışında deri belirtileri ile seyreden bazı hastalıklar trombozla ilişkili bulunmuştur. 70 Behçet Sendromlu olgunun 13'ünde antikardiyolipin antikorları bulunmuş, 13 olgunun 8'inde retinal vasküler patoloji, serebral infarktüs ve tromboflebitis bulunmuştur.²¹ Ancak bir başka çalışmada bu bulgu teyid edilmemiştir.²² Sınırlı olguda gözlenmesine karşın bu sendromla asosiyeye olduğu düşünülen hastalıklar livedo vaskülitis, distal kütan iskemi, *Degos* Hastalığıdır.^{14,16,19}

Bu sendromun tedavisinde klasik antikoagülan tedavi ve trombolitik tedavi uygulanmaktadır. Profilaktik antikoagülan tedavi ve immünsüpressif tedavi halen araştırılmaktadır.¹⁴

SEKONDER HİPERKOAGÜLABİLİTE DURUMLARI

Sekonder hiperkoagülabilitate durumu denince tromboemboli riskinin yüksek olduğu klinik durumlar anlaşılır. Bu hastalıklarda gözlenen tromboz nedeni tam anlaşılammakla birlikte, birçok koagülasyon anomalisi tesbit edilmiştir. Bu asosiyasyonların tanınmasının önemi, tromboza neden olan faktörlerin ortadan kaldırılarak tromboza eğilimi azaltmaktır.¹⁴

Koagülasyon ve Fibrinoliz Anomalileri

Maligniteler, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, protrombin konsantrasyonunun infüzyonu ve nefrotik sendrom koagülasyon ve fibrinoliz anomalilerine yol açar. Nefrotik sendrom dışında bu hastalıklar yüzeysel tromboflebitlere yol açarlar. Nefrotik sendrom alt ekstremitelerde derin ven trombozu-

na yol açmasına karşın yüzeysel tromboflebitler gözlenmemiş ve bildirilmemiştir.^{1,4}

Maligniteler

Trousseau reküran gezici tromboflebitler ve maligniteler arasında ilişki olduğunu tanımlamıştır. Maligniteli olgularda trombotik hecme oranı % 5 - 15 arasında değişir. Pankreatik karsinom ile tromboflebit ilişkisi % 50 oranına kadar olabileceği bildirilmiştir. Pankreas, mide, akciğer, prostat, kolon, ovarium, safra kesesi neoplazmaları en sık tromboflebite neden olurlar. *Trousseau* sendromu ile ilişkili olan diğer maligniteler lökemia, lenfoma, kolanjiyokarsinom, retikulum hücre karsinomu, karsinoid tümör, melanom, nöroblastom, hepatom ve diğerleri sayılabilir.^{3,23}

Trousseau sendromlu olgularda yüzeysel gezici tromboflebitler, derin ven trombozları ve pulmoner emboli en sık gözlenen bulgulardır. Olguların çoğunda kanser trombotik hecmeden 2 yıl sonra saptanır ve ilk trombotik hecmeden sonra neoplazma 55-68 ay arasında değişen sürelerde tesbit edilir. Yine *Trousseau* sendromlu olgularda dissemine intravasküler koagülasyon sık gözlenen bulgulardandır. Klinik olarak dikkat çekici dissemine intravasküler koagülopati bulunması, nonneoplastik olgularda son derece nadirdir.^{1,4}

Bu olgularda laboratuvar olarak Faktör V, VIII, IX ve XI'de ve fibrinojen-de yükselmeler saptanmıştır. Fibrin yıkım ürünlerinde artış, antitrombin III seviyesinde azalma tesbit edilebilir.^{1,4}

Neoplastik hücreler;

1. trombositleri uyararak,
2. prokoagülanları uyararak,
3. tümör hücrelerince prokoagülan yapımı yolu ile koagülasyonu uyarır.

Kanserli hastalarda tromboembolik komplikasyonların tedavisi oldukça güçtür. Bu olgular antikoagülan tedaviye oldukça dirençlidir ve ilerideki en önemli komplikasyon nekrotik tümör yüzeyinden kanama ortaya çıkmadır. Hemostatik anomaliler malignitenin tedavisi ile düzelir.²³

Gebelik

Gebelikte özellikle postpartum dönemin ilk ayında tromboflebit riski 49

kez artar. Tromboemboli riski ise yaş, hipertansiyon, doğum şekli, eklampsi ve preeklampsi ile artar.^{1,4}

Gebelikte tromboflebit riskinde artış, karın içi basınç artışına, hormonal etki ile damarlardaki düz kaslarda relaksasyona yol açar ve bunun sonucu staz artar. Gebelik sırasında en çok göze çarpan sistemik değişiklikler, fibrin yapımında artış ve fibrin yıkımında bozulmadır. Gebelikte faktör VII, VIII, IX, X, ve XII artışı meydana gelirken antitrombin III seviyesi git-tikçe azalır. Hareket azalması yine kolaylaştıran nedenlerdendir.^{1,4}

Yüzeysel tromboflebitlerin tedavisinde yatak istirahati, bacak elevasyonu, lokal ısı, gerektiğinde analjezik verilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar son trimesterde tokolitik etkisi nedeniyle kontrendikedir, fetal ductus arteriyozusun erken kapanmasına yol açar. Derin ven trombozunda ise intravenöz heparin tedavisi endikedir.

Oral kontraseptifler

Eksojen östrojen ve progesteron verilerek sağlanan kontrasepsiyon gebeliğe benzer durum meydana getirir. Bundan dolayı gebelikte olduğu gibi tromboemboli riski artar. Östrojen ve progesteronun düşük dozlarda uygulanması tromboza zemin hazırlar. Oral kontraseptif kullanımı ile derin ven trombozu, pulmoner emboli, yüzeysel tromboflebit, postoperatif tromboembolizm arasında yakın ilişki mevcuttur.²⁴

Protrombin komplekslerinin infüzyonu

K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X bu faktörlerin doğumsal eksikliklerinde tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bunun dışında dolanan faktör VIII inhibitörleri, vitamin K eksikliği ve karaciğer hastalığı koagülopatileri sayılabilir. Bu faktör konsantrelerinin transfüzyonu büyük damarlarda tromboza ve dissemine intravasküler koagülasyona yol açar.^{1,4}

ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Behçet Hastalığı, tromboanjeitis obliterans, *Mondor* Hastalığı yüzeysel tromboflebitlere neden olan hastalıklardandır. Bu üç hastalık da primer immunolojik mekanizma veya direkt doku hasarı sonucu meydana gelen endotel hücre disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar.

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığının klasik bulgularının yanı sıra vasküler komplikasyonlar sık gözlenen bulgulardır. Vasküler komplikasyonların çoğu venözdür ve olguların 1 / 3'ünde gözlenir. Bunlar yüzeysel gezici tromboflebitler, derin ven trombozları, *Budd-Chiari* sendromu, kranial venöz tromboz, renal ven trombozu, vena kava süperiyor ve inferiyör sendromlarıdır. Pulmoner emboli nadirdir, olguların % 2.2'sinde arteriyel vaskülit oluşur. Aorta, pulmoner, femoral ve popliteal damarlar en sık tutulan vasküler yapılardır. Behçet hastalığı pulmoner arter anevrizmasına yol açar.^{28,29}

Behçet hastalığında hiperkoagülabilitate damar endotel disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar. Bu olgularda fibrinolitik aktivitede azalma gösterilmiştir. Endotel hasarı sonucu doku plazminojen aktivatörlerinin yetersiz sentez ve salınımına yol açar ve prostasiklin yapımında azalma söz konusudur.^{25,26} Faktör VIII ile ilişkili antijen seviyesi şiddetli vaskülitli olgularda yüksektir.²⁷

Tromboanjeitis obliterans

Tromboanjeitis obliterans (TAO) sigara içen genç erişkin erkeklerin hastalığıdır. Genellikle alt ekstremiteleri tutar. TAO distal ekstremitede iskemisi sonucu, digital ve *claudicatio* tarzında ağrılardır. Bu ağrı yakınmaları geceleri artar. Parestezi, uyuşukluk hastalığın başlangıç belirtileridir. Soğuga duyarlılık, *Raynaud* fenomeni, yüzeysel ve derin gezici tromboflebitler sık rastlanan bulgulardır. Periferik nabızlar zayıflamıştır, ya da alınamaz. Deri bulgusu erken dönemde ortaya çıkar fakat bunlar nonspesifiktir. Ekstremitede distalinde eritem, rubor, siyanoz en sık rastlanan bulgularıdır. Deri atrofik, parlak, tırnaklarda gelişme anomalileri gözlenir. Tırnak yan yüzlerinde ve parmak uçlarında ülserasyon ve gangren oluşur, genellikle travma sonucu ortaya çıkar.³⁰

Klinik tanı kriterleri; 1) 20 - 50 yaşlar arasında başlaması,

2) Yüzeysel gezici tromboflebitlerin sık oluşması,

3) Ekstremitede distalinin tutulması,

4) Bilateral simetrik tutulma,

5) Raynaud fenomeni,

6) Sigara içmeyi sürdürenlerde progressif seyir.⁴

Histolojik olarak trombüs içinde intralüminal dev hücreler, mikroabse-

ler, subakut aşamada organize trombüs, kronik aşamada vaskülarizasyon ile rekanalizasyon vardır. Anjiyografik bulgusu ise distal arteriyel tutulma, düzgün tıkanma, tirbuşon benzeri kolleteral dolaşımdır. TAO visseral, se-rebral arterleri tuttuğu son yıllarda gözleendiği için generalize vasküler hastalık olduğu iddia edilmektedir.^{4,30}

Yüzeyel gezici tromboflebit TAO'lu hastalarda yaklaşık % 50 oranında, % 27 oranında yüzeyel tromboflebit hecmeleri vardır.⁴

TAO nedeni bilinmemekle birlikte, sigara içilmesi ile hastalık ilişkisi arasında yakın ilişki vardır. HLA-A9 ve HLA-B5 ile ilişkili olması immuno-lojik mekanizmanın önemli olduğunu düşündürür. Kan viskozitesinde anomaliler, fibrinojen seviyesinde artış, pıhtı oluşumundan sorumlu tutulur.⁴

Mondor Hastalığı

Mondor hastalığı aniden başlayan lokal göğüs ağrısı, bunu palpabl ağrılı gözle görülen kordon şeklinde dallanmalar gösterir. Klasik bulgusu flebitler, lateral torasik ve torakoepigastrik venlerin periflebitidir. 21-55 yaş arası kadınlarda ortaya çıkar, erkeklerde ise sık görülür. Travma, göğüs abseleri, göğüs cerrahisini takiben de ortaya çıkabilir.⁴

Histolojik olarak Mondor arterleri venleri ve lenfatikleri tutar. En belirgin bulgusu intimal kalınlaşma, lümeninde obstrüksiyon veya obliterasyon, konnektif doku proliferasyonu adventisya kalınlaşmasıdır.⁴

Mondor hastalığı iyi huylu kendi kendini sınırlayan 2-4 haftada spontan iyileşen hastalıktır. Göğüs kanseri ile asosiyede olduğunda kemoterapiden sonra iyileşir.⁴

Venöz Staz Nedenleri

Variköz venler ve venöz staz yüzeyel tromboflebit nedenlerinin başında yer alır. Yüzeyel trombozun yaygın olduğu olgularda derin venler de tromboz gelişebilir, seyrek de olsa pulmoner emboliye yol açar.⁴

Hareketsizlik, obezite, ileri yaş, ameliyat sonrası tromboemboli riskini arttıran nedenlerin başında yer alır. Paraplejik hastalarda ve uzun süreli yolculuk sırasında venöz kapakcıkların yetersiz olduğu durumlarda ven kapakcıklarının arkasında trombosit agregasyonu başlar. Bu olay ise tromboz

olayını tetikler. Bazı araştırmacılar ise stazın neden olduğu hipoksi sonucu endotel hasarı sonucu tromboz oluştuğunu savunmaktadırlar.³¹

Tedavide düşük doz subkütan heparin (5000 ünite 12 saatte) profilaksisi ameliyata alınacak hastalara profilaktik olarak uygulanır.^{4,31}

İntravenöz Kataterler, Solüsyonlar ve İnjesiyonlar

Kataterler mekanik irritasyon sonucu tromboza yol açarlar. Tromboz insidensi ve şiddeti kataterin veya iğnenin kalma süresi ve transfüzyonu yapılan sıvının özellikleri ile ilişkilidir. Sürekli iğne ile damara girilmesi flebiti presipite eder. Protein hidralizatları, kalsiyum, potasyum, hipertonic konsantreler, asit ve alkalın pH'lı solüsyonlar trombojeniktir. Sükroz, früktoz, glikoz ve laktoz gibi şeker solusyonları konsantrasyonları % 10'dan fazla olduğunda tromboflebite yol açarlar. Diazepam, nitrojen mustard, dacarbazin ve carmustin (BCNU) intravenöz infüzyon sırasında flebite yol açarlar.^{1,4}

Aseptik yüzeysel tromboflebit tedavisinde iğne ve kataterlerin çıkarılması, lokal ısı tatbiki yapılır. Sert ağrılı kordon yumuşatılır ve 8 - 12 haftada erir.^{1,4}

Uyuşturucu kullananlarda yüzeysel tromboflebitler tekrarlayan travma, sterilize edilmeyen ilaçlar, drogun yaptığı direkt irritasyon, laktoz, sükroz, kinin gibi katkı maddeleri trombozu uyarır.^{1,4}

Olguların Klinik Değerlendirilmesi

Bir olguda yüzeysel tromboflebit düşünüldüğünde, derin venlerde ve / veya arterlerde tromboz bulunup bulunmadığının araştırılması gerekir. Yüzeysel tromboflebitlerde klinik olarak vende ağrılı endürasyon ve deride eritem gözlenir. Yüzeysel gezici tromboflebitlerde ise çoğunlukla bacaklarda yerleşen bilateral multipl ağrılı nodüller gözlenir. Bu lezyonlar ilerledikçe palpabl kordonlar oluşturur. Lineer dizilim gösteren nodüller yüzeysel gezici tromboflebitler en önemli klinik özelliği olmasına karşın, benzer belirtilerin poliarteritis nodoza gibi arteriyal vaskülitlerde de ortaya çıkabilir. Derin ven trombozlarında klasik ağrı, ödem ayağın dorsal fleksiyonu sırasında baldırda ağrı olması gibi belirtilerin bulunmasına karşın derin ven trombozları için her zaman spesifik değildir. Bu nedenle derin ven trombozları radyografik ve pletismografik tetkikleri gerekir. Ancak bu tetkikler yüzeysel gezici tromboflebitler için çok az bilgi verdiği için histopatolojik tet-

kik gereklidir. Eğer derin ven ve arter tutulumu yok ise lokal ısı uygulaması, bacak elevasyonu ve non-steroid antiinflamatuvar tedavi yeterli olur. Ancak bu uygulama ile primer hiperkoagülabiliteli olgularda sonuç alınamaz, bu olgular için sistemik antikoagülan tedavi gerekir. Yüzeysel gezecek tromboflebitlerin ayırıcı tanısında sarkoidal granülomlar, kutan poliarteritis nodosa, HIV'li hastalarda *Kaposi* lezyonları ile birlikte psödotromboflebitler ortaya çıkar. Pannikülitler yine ayırıcı tanıda düşünölmelidir.⁴

Trombotik hecme gösteren olgulardan hangisinin primer ya da sekunder hiperkoagülabiliteli olduğunu nasıl değeriendireceğiz? Primer hiperkoagülabiliteli düşündürecek bulgular (1) ailede tromboz anamnezi, (2) predispozan faktör olmaksızın reküran trombozların ortaya çıkması, (3) trombozun alışılmış lokalizasyonların dışında ortaya çıkması, (4) genç yaşlarda tromboz gelişimi, (5) klasik antikoagülan tedaviye yanıt vermemesi olarak sıralanabilir.¹

Hemostazi değeriendirirken kullanılan laboratuvar testlerin çoğu kanama eğilimini değeriendirmeye yöneliktir. Son yıllarda hiperkoagülabiliteli değeriendirmeye yönelik testler geliştirilmiştir. Ancak bu testler rutin hematoloji laboratuvarlarında yapılamaz ve sonuçlar uygulanan tekniklere ve kullanılan antikoagülanın özelliklerine göre değerişir. Yine anomalinin tesbiti trombotik olayın gerçek nedenini göstermez. Bu araştırmalar hiperkoagülabiliteli göstermesine karşın trombotik eğilimin gerçek nedenini göstermez. Bu nedenle anamnez büyük önem taşır. Olguları değeriendirirken hematolog ve özellikle koagülasyonla uğraşan uzmanların fikirlerine başvurmak gerekir.^{1,4}

Kaynaklar

- 1 - Schafer AI : The hypercoagulable states *Ann Int Med* 1985;102: 814-828.
- 2 - Mackie IJ, Bull HA : Normal haemostasis and its regulation *Blood reviews* 1989;3: 237-250.
- 3 - Samlaska CP, James WD : Superficial thrombophlebitis I; Primary hypercoagulable states *J Am Acad Dermatol* 1990;22: 975-989.
- 4 - Samlaska CP, James WD : Superficial thrombophlebitis II; Secondary hypercoagulable states. *J Am Acad Dermatol* 1990;23 :1-18.
- 5 - Clouse LH, Comp PC : The regulation of haemostasis: the protein C system *N Engl J Med* 1986;314: 1298-1304.
- 6 - Conard J, Cazenave B, Maury J ve ark : L-asparaginase antitrombin III and thrombosis (letter) *Lancet* 1980;i: 1091.
- 7 - Thaler E, Lechner K : Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol* 1981;10 :369-390.
- 8 - Sagar S, Stamatakis JD, Thomas DP ve ark : Oral contraceptives, antitrombin III activity,

- and postoperative deep vein thrombosis *Lancet* 1976;I: 509-511.
- 9 – Auletta MJ, Headington JT : Purpura fulminans, a cutaneous manifestation of severe protein C deficiency *Arch Dermatol* 1988;124:1387-1391.
- 10 – Manucci PM, Vigano S : Deficiencies of protein C and inhibitor of blood coagulation *Lancet* 1982;ii: 463-467.
- 11 – Teepe RCG, Broekmans AW, Vermeer B ve ark : Recurrent coumarin-induced skin necrosis in a patient with acquired functional protein C deficiency. *Arch Dermatol* 1986;122: 1408-1412.
- 12 – Loscalzo J, Braunwald E : Tissue plasminogen activator *N Engl J Med* 1988;319: 925-931.
- 13 – Stead NW, Bauer KA, Kinney TR ve ark : Venous thrombosis in a family with defective release of vascular plasminogen activator and elevated plasma factor VIII / von Willebrand's factor. *Am Med J* 1983;74 :33-39.
- 14 – Sontheimer RD : The anticardiolipin syndrome. *Arch Dermatol* 1987;123:590-595.
- 15 – Weinstein C, Miller MH, Axtens R ve ark : Livedo reticularis associated with increased titers of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1988;19: 117-124.
- 16 – Allegre VA, Winkelmann RK : Histopathologic and immunofluorescence study of skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant *J Am Acad Dermatol* 1988;19: 117-124.
- 17 – Triplet DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr CA : The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. *JAMA* 1988;259: 550-554.
- 18 – Love PE, Santoro SA : Antiphospholipid antibodies. Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders. *Ann Int Med* 1990;112: 682-698.
- 19 – Grob JJ, Bonerandi JJ : Thrombotic skin disease as a marker of the anticardiolipin syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989;20: 1063-1069.
- 20 – Smith KJ, Skelton HG, James WD ve ark : Cutaneous histopathologic findings in antiphospholipid syndrome -correlation with disease including human immunodeficiency virus disease. *Arch Dermatol* 1990;16: 1176-1183.
- 21 – Hull RG, Harris EN, Gharavi AE ve ark : Anticardiolipin antibodies occurrence in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43: 746-748.
- 22 – Efthimiou J, Harris EN, Hughes GRV : Negative anticardiolipin antibodies and vascular complications in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43: 746-748.
- 23 – Bell WR, Starksen NF, Tong S ve ark : Trousseau's syndrome *Am J Med* 1985;79: 423-429.
- 24 – Astedt B, Isacson S, Nilsson IM, Pandolfi M : Thrombosis and oral contraceptives : possible predisposition. *Br Med J* 1973;4: 631-634.
- 25 – Müftüoğlu AÜ, Yurdakul S, Yazıcı H, Özdoğan H, Tüzün Y ve ark : Behçet hastalığı - Hematolojik özellikler. *Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Hastanesi Dergisi* 1985;12: 118-124.
- 26 – Cunliffe WJ : An association between cutaneous vasculitis and decreased blood-fibrinolytic activity *Lancet* 1968;ii: 1226-1228.
- 27 – Yazıcı H, Hekim N, Özbakır F, Yurdakul S ve ark : Von Willebrand factor in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1987;14 :305-306.
- 28 – Arbesfeld SJ, Kurban AK : Behçet's Disease. *J Am Acad Dermatol* 1988;19 :767-779.
- 29 – Jorizzo JL, Solomon AR, Zanolli MD ve ark : Neutrophilic vascular reactions.1988;28: 638-642.
- 30 – Giblin WJ, James WD, Benson PM : Buerger's Disease *Int J Dermatol* 1989;28: 638-642.
- 31 – Madalene CY, Heng MB : Venous leg ulcers. *Int J Dermatol* 1987;26:14-21.

Malign Melanomda Tedavi Yöntemleri

Prof. Dr. Agop KOTOĞYAN, Uzm. Dr. Aydın İŞÇİMEN

Melanom'un bir hastada olgu olarak ilk tanımlaması *John Hunter* tarafından 1787 yılında gerçekleştirilmiştir. Daha sonra *René Laennec* 1806 yılında tabloyu bir antite olarak tarif etmiş ve 1812 yılında melanosis terimi kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra *William Norris* ilk düzenli çalışmaları başlatmış ve koşullarına göre kapsamlı denilebilecek araştırmalar yürüterek 1857'de "Sekiz melanosis olgusu" başlığı ile ilk çok olgulu takip sonuçlarını yayınlamıştır. Melanom terimi ise ilk kez 1837'de *Robert Carswell* tarafından kullanılmıştır. Sonraları 19. yüzyılın başlarında *James Paget*, *Oliver Pemberton*, *Jonathan Hutchinson* gibi çeşitli araştırmacılar konuyla ilgili ciddi yayınlar gerçekleştirmişlerdir. 1903'de *Frederick Eve* 45 hastaya ait kapsamlı çalışma ve takip sonuçlarını yayınlamıştır. 1906 yılında ise *Fox* melanomların nevus üzerinden gelişebilecekleri gibi normal deri üzerinde de ortaya çıkabileceklerini göstermiştir. 20. yüzyıl içinde *William Sampson Handley* melanomların direkt ve lenfatik yayılma yollarına ilişkin çalışmalar yürüterek bugünkü cerrahi tedavinin temellerini oluşturan bilgiler sağlamıştır.

Son on yıl içinde melanomların epidemiyoloji, genetik ve patobiyolojilerinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Sonuç olarak takip ve tedaviye ilişkin birtakım yeni görüşler belirmiştir. Bugün melanomların en son tedavi programları ile üzerinde çalışılmakta olan diğer olası tedavi seçeneklerinin anahatlarını vermeye çalışacağız. Ancak herşeyden önce vurgulanması gereken önemli bir husus her hastanın ayrı bir olgu olarak ele alınması gerektiği ve önerilen tedavi girişimlerinin hiçbir zaman için yemek tarifi gibi katı bir anlayışla hayata geçirilemeyeceği gerçeğidir.

Melanom Kuşkulu Hastada İlk Değerlendirme

Doğru tanı, evrelendirme ve prognostik değerlendirme melanomlu hastaya müdahalede zorunlu ilk adımlar olduklarından değinilmesinde yarar görüyoruz.

Klinik Tanı: Bir melanomun erken farkedilerek teşhis edilmesi tedavinin de önemli bir aşaması olarak nitelenebilir. Tablo 1 ve Tablo 2'de kuşkulu bir lezyonun anamnestik ve klinik değerlendirmesinde yol gösterici olabilecek hususlar vurgulanmıştır.¹

Tablo 1. Melanom Kuşkusu Halinde Anamneze Dayalı Klinik Değerlendirmede Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

ÖZELLİK	ÖNERİ-YORUM
Yaş	Melanom sıklığı 20 - 45 yaşlar arasında en yüksektir. Bununla beraber yaşa özgü oranlar yaşla birlikte artmaktadır. Prepubertal melanoma nadirdir. Yaşamın ilk yıllarında görülen olgular genellikle konjenital nevuslarla bağlantılıdır.
Cins	Gebelik veya seks hormonlarının melanom gelişim ve seyirindeki rolleri tartışmalıdır. Beyaz kadınlarda bacakların alt kısımları (dizaltı) sık gözlenen yerleşim alanlarıdır.
İrk	Esmer ırklarda melanom riski daha düşüktür. Bu kişilerde avuçiçi, ayaktabanı, tırnak yatağı ve müköz membran lokalizasyonu en sık gözlenen lokalizasyonlardır.
Başlangıç ve Süre	Melanomun herhangi bir prekürsör lezyondan gelişip gelişmediği, ne hızla seyrettiği ve tanının konulmasına kadar geçen zamanın ne olduğunun bilinmesinde yarar vardır.
Lezyon büyüklüğünün artması, kaşıntı duyarlılık, ülserasyon, kanama	Lezyon büyüklüğünün artması ve renk değişikliği genellikle erken evredeki melanomlar için geçerlidir. Kaşıntı dışında sözkonusu diğer belirtiler genellikle gecikmiş hastalık için uyarıcı nitelikteki belirtilerdir.
Güneş ışığına maruz kalma	Güneş ışığı ile fazla temas, özellikle açık tenli kişilerde ciddi güneş yanıkları risk faktörünün daha yüksek olduğunun göstergesidir. ³
Geçmişte melanom hikayesi	Geçmişte mevcut bir melanom anamnezi mevcut durumda melanom riskini dokuz kez arttırmaktadır.
Ailede melanom hikayesi	Melanom gelişim riskini sekiz kez arttıran bir faktör olarak değerlendirilmelidir.
Ailede displastik nevus öyküsü	Ailede mevcut displastik nevusa ait hikaye özellikle ailesel melanom olguları araştırıldığında melanom gelişme riskinin yüksek olduğunun göstergesidir.

Biyopsi: Bir lezyonun melanom olduğundan kuşkulandığında derhal biyopsi yapılmalıdır. Yakın zamanlarda gerçekleştirilen birçok çalışma, yapılacak biyopsinin melanomun yayılımını kolaylaştırdığı yolundaki eski görüşün doğru olmadığını ortaya koymuştur. Biyopsi alınırken tercih edilecek teknik dar sınırlı total eksizyonel biyopsi olarak önerilmektedir.^{1,3} Eksizyonel total biyopside dikkat edilecek hususlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:³

- Lokal anestezi lezyon çevresine verilmelidir (içine değil)

- Lezyon çevresinde 1-2 mm sağlam alan bırakılarak eliptik insizyon yapılır ve mutlaka subkutan yağ dokusunu kapsayacak şekilde eksize edilmelidir.

Tablo 2. Melanom Kuşkusuz Halinde Fizik Muayeneye Dayalı Klinik Değerlendirmede Dikkat Edilecek Hususlar

ÖZELLİK	ÖNERİ / YORUM
Lezyon Lokalizasyonu	Lezyonun kesin lokalizasyonu kaydedilmelidir.
Lezyon Rengi	Kırmızı, pembe, gri, beyaz ve mavimsi alacalı renk değişikliği kahverengi veya siyah bir lezyon için oldukça yüksek bir melanom riskinin göstergesidir.
Lezyon Büyüklüğü	Birbirine dik açı oluşturacak şekilde en geniş çapları ölçülmelidir.
Topografi	Melanomlar ince akrolentiginöz lezyonlar dışında genellikle deriden kabarıktyrlar. Yüzeyleri de genellikle düzensiz bir görünüm arzeder (Her zaman için yandan ışık kullanılmalı).
Depigmentasyon	Melanositler ve / veya melanom hücrelerinin tahribi ile birlikte immunolojik yanıtı düşündürür (Wood ışığı değerlendirilmede yardımcı olabilir).
In-transit lezyonlar	Lezyon çevresi ve lenfatik drenaj bölgelerinin satellit veya in-transit lezyonlar yönünden inspeksiyon ve palpasyonu gerekir.
Lenf nodülleri	Rejyonel lenf nodülleri olası tümör varlığı yönünden palpe edilmelidirler.
Displastik / kongenital nevuslar	Bunlar melanomlar için prekürsör lezyon niteliğinde olabilirler. Bu tür nevusların varlığı ikinci bir primer melanom varlığı riskini artırır.

- Dokunun pensetle hasarlanmamasına özen gösterilmelidir.

Hastaya uygulanacak tedavi primer tümör kalınlığı ile son derece yakından alakalı olduğundan mevcut tümörün total eksizyonel biyopsi için fazla büyük olması veya lokalizasyonun uygun olmaması gibi özel durumlar dışında punch biyopsi teknik olarak önerilmemektedir. Otörler aynı şekilde insizyonel biyopsiye de karşı çıkmaktadırlar. Eksizyonel biyopsiye elverişli olmayan lezyonlarda ise parçanın, tümöral dokunun en kabarık yerinden, şayet lezyon düz yüzeyli ise en koyu renkli alandan alınması uygun olacaktır. 6 mm punch biyopsi kullanılarak örnek subkutan yağ dokusunu da kapsayacak şekilde çıkarılmalıdır. Böylelikle alınan örnek ile tanı histopatolojik olarak doğrulandıktan sonra kesin prognoz belirlenebilmesi için yine

lezyonun total olarak çıkarılarak incelenmesi gerekecektir.¹

Total eksizyonel biyopsinin diğer tekniklere üstünlükleri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Herşeyden önce lezyon benign olarak saptandığında tüm işlem tamamlanmış olmaktadır.

- Histopatolojik tanıda kuşkuya düşülecek olursa patologun eksizyon biyopsisi ile tüm lezyonu inceleme şansı olacaktır.

Eksizyon biyopsisinde lokal rezidiv veya metastaz oluşturma riski diğer tekniklere göre daha azdır. Nitekim gerçekleştirilen bazı çalışmalarda insizyon biyopsisi yapılmış olan hastaların daha kötü bir prognoz gösterdikleri gözlenmiştir.³

Patoloji: Biyopsi ne şekilde alınmış olursa olsun patolog aşağıdaki bilgileri saptamaya çalışmalıdır.¹

- Melanomun tipi
- *Breslow* kalınlığı
- Şayet mümkünse *Clark* seviyesi
- Tümör sınırları
- Mitoz oranı
- Herhangi bir öncel lezyonun bulunup bulunmadığı (displastik nevus, kongenital nevus veya lentigo malign gibi)
- Vertikal gelişim fazi
- İnflamasyon
- Tümör regresyonu
- Ülserasyon
- Kan damarı veya lenfatik invazyon.

Klinisyenin patolog ile her zaman için yakın temasta bulunması gerekir. Histopatolojik tam ile klinik izlenimin uyuşmadığı olgularda patologu uyararak klinisyenin görevidir. Histopatolojik kesitler böylesi durumlarda yeniden incelenmeli ve gerekirse daha derin kesitler alınarak tetkik yinelenmelidir. Kuşkulu durumun buna karşın devam etmesi halinde melanomlar konusunda uzmanlaşmış ikinci bir patologun görüşünün alınması uygun olacaktır.

Tablo 3. Melanom Evrelendirme Sistemi

EVRE	KLİNİK	PATOLOJİ
I	Lokalize hastalık	Rejyonel lenf nodüllerinde tümör histolojik olarak yok
IA	Lokalize rezidiv tümör	
II	Kuşkulu palpabl rejyonel lenf nodülleri	Rejyonel lenf nodüllerinde melanom varlığına dair histolojik kanıt yok.
III	Anamnezde, klinik ve / veya laboratuvar tetkiklerinde uzak metastaza ait bulgu	Uzak metastazın histolojik olarak teyit edilmesi

Evrelendirme: Kütane melanom olguları için çeşitli evrelendirme şemaları mevcuttur. Ancak bugün için tüm dünyada en yaygın olarak kullanılan ve klinik olarak da pratik bir sistem klasik üçlü evrelendirmedir.^{1,4}

Bu evrelendirmede sözü edilen lokalize hastalık kapsamına aşağıdaki durumlar girmektedir:

- Yalnızca primer tümör varlığı
- Primer tümörle birlikte bu lezyonun çevresinde 5 cm'lik alan içerisinde yer alan satellitler.
- Önceden çıkarılmış bir tümör yeri çerçevesindeki 5 cm'lik alan içinde lokal rezidiv.
- Aynı lenfatik drenaj alanında olmak kaydı ile primer tümörün çevresindeki 5 cm'lik alan içinde kütan ve / veya subkütan metastazlar.⁴

Yaygın olarak kullanılan bu evrelendirme sistemi dışında *Anderson* hastanesi (Tablo 4), *Unio Internationalis Centra Cancrum* (UICC-1978, Tablo 5) farklı sınıflamalar önermişlerdir. Ayrıca TNM sınıflamasından yararlanılarak (Tablo 6) daha kapsamlı dördümlü bir evrelendirme sistemi de oluşturulmuştur (Tablo 7).⁴

Evrelendirme için, özellikle klasik üçlü evrelendirmede, anamnez ve tam bir fizik muayene genellikle yeterli olmaktadır. Kemik ve beyin, sık karşılaşılan metastaz alanları olduklarından ve bu alanlardaki metastazlar

Tablo 4. MD Anderson Hastanesi Evrelendirmesi

EVRE	KRİTERLER
I	Yalnızca primer tümör
IA	İntakt primer tümör
IB	Lokal eksize edilmiş tümör
IC	Multipl primer tümörler
II	Lokal rezidiv (Primer tümörün çevresindeki 3 cm'lik alan içinde)
III	Bölgesel metastaz
IIIA	Lenf düğümü haricinde
IIIB	Lenf düğümlerinde
IIIC	Deri ve lenf düğümlerinde
IV	Uzak metastazlar
IVA	Yalnızca deri metastazları
IVB	İç organ metastazları

Tablo 5. Unio Internationalis Contra Cancrum Evrelendirmesi

EVRE	KRİTERLER
IA	Stratum papillarede tümör invazyonu olup, stratum retikülarede yok (Level II veya III) ve tümör kalınlığı < 1.50 mm
IB	Stratum retiküla veya subkutan yağ dokusuna ulaşmış tümör invazyonu (Level IV veya V) ve tümör kalınlığı > 1.51 mm.
II	Bölgesel lenf düğümü metastazı
III	Bölge dışı lenf düğümü metastazı
IV	Uzak metastaz

genellikle belirti verdiklerinden özel bir önemle tetkik edilmelidirler. Deri, intrakütan metastazlar yönünden dikkatle inspeksiyondan geçirilmeli ve palpe edilmelidir. Ayrıca rejyonel lenf bezi, dalak ve karaciğer palpasyonları da gerçekleştirilmelidir. Rutin laboratuvar tetkikleri genellikle herhangi bir ipucu sağlamaz. Yapılagelen laboratuvar tetkikleri çeşitli araştırma merkezlerine göre değişkenlik göstermektedir. İnisiyonal laboratuvar tetkikleri arasında tam ve diferansiyel kan hücresi sayımları, trombosit sayısı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, total ve direkt bilirubin düzeyleri, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalın fosfataz, laktik dehidrogenaz, BUN, serum kreatinin, elektrolitler,

Tablo 6. TNM Sınıflaması

(T)	Primer Tümör
TX	Primer tümöre ait elle tutulur bulgu yok (primer tümör bilinmiyor / primer tümör alınmış fakat histolojik olarak incelenmemiş)
T0	Atipik melanosit hiperplazisi (Clark I), fakat malign değil.
T1	Stratum papillareye kadar invazyon (Clark II) / 0.75 mm veya daha az kalınlık
T2	Stratum papillare ve stratum retikulare sınırına kadar invazyon (Clark III) / 0.76 - 1.50 mm kalınlık
T3	Retiküler dermise kadar invazyon (Clark IV) / 1.51 - 4.00 mm kalınlık
T4	Subkutan dokuya kadar invazyon (Clark V) / 4.1 mm veya daha fazla kalınlık / primer tümörün 2 cm yakınında satellit tümör
(N)	Lenf Nodülü Tutulumu
NX	Rejyonel lenf düğümü değerlendirilmesi için şartlar yerine getirilmemiş
N0	Rejyonel lenf düğümü tutulmamış
N1	Çapı 5 cm'den büyük olmayan tek bir lenf düğümü metastazı / negatif lenf düğümü metastazı ve primer tümörden 2 cm'den daha uzak yerleşmiş olan 5'den az in-transit metastaz
N2	1 – Birden fazla rejyonel lenf düğümü merkezi tutulumu 2 – Lenf düğümü > 5 cm / fikse 3 – 5 veya daha fazla in-transit metastazı veya herhangi bir in-transit metastazı, primer tümörden 2 cm daha uzak ve lenf düğümü metastazı
(M)	Uzak Metastaz
MX	Uzak metastaz varlığı için gerekli minimal şartlar değerlendirilemiyor
M0	Bilinen uzak metastaz yok
M1	Primer lenf drenajı lokalizasyonunda deri veya subkutis tutulumu
M2	İç organ metastazları (Deri ve subkutan doku dışında herhangi bir uzak lokalizasyona yayılım)

tam idrar tahlilinin yanısıra, toraks grafisi sayılabilir. Daha ileri tetkikler semptom ve belirtilere göre belirlenmektedir. Toraks grafisi bir diğer inisiel tetkik olarak önerilmektedir (*Massachusetts* hastanesi).¹

Metastaz kuşkusu yüksek ise ve özellikle mevcut adenopati primer me-

Tablo 7. TNM Sınıflamasına Göre Evrelendirme

EVRE	KRİTERLER
IA	Lokalize hastalık. Kalınlık < 0.75 mm veya level II (T1, N0, M0)
IB	Lokalize hastalık. Kalınlık 0.76 - 1.50 mm veya level III (T2, N0, M0)
IIA	Lokalize hastalık. Kalınlık 1.51 - 4.00 mm veya level IV (T3, N0, M0)
IIB	Lokalize hastalık. Kalınlık > 4.00 mm veya level V (T4, N0, M0)
III	Yalnızca bir bölgesel lenfatik drenaj alanında lenf düğümü metastazı veya lenf düğümü metastazı olmaksızın en fazla beş in-transit metastaz varlığı (T, N1, M0)
IV	Bölge dışı metastazlar (T, N2, M0) veya uzak metastazı bulunan tüm olgular (T, N, M1 veya M2)

lanomun drenaj alanı içersindeyse biyopsi yapılmaksızın kesin nodal diseksiyona gidilmesi önerilmektedir. Ancak bazı cerrahlar radikal cerrahi girişimden önce tanının ince iğne biyopsisi veya açık biyopsi ile doğrulanmasını tercih etmektedirler. Ancak iğne biyopsisi yalnız negatif sonuçlara yol açabilmektedir ve yapılabilecek açık biyopsi ise neden olması olası inflamasyon ve skar dokusu nedeniyle bilahare gerekebilecek radikal cerrahi girişimi güçleştirebilecektir. Bu nedenlerle kuşkulanan nodüllerden biyopsi almaksızın doğrudan doğruya nodal diseksiyona gidilmesi önerilmektedir.¹ Elektif reyonel lenf bezi diseksiyonunun rolü daha iyi tanımlanana kadar denilebilir ki gerçekleştirilen diseksiyonun terapötik (söz konusu nodül de patolojik bulgu saptandığında) veya elektif (söz konusu nodül normal bulunduğunda) olarak gerçekleştirilmiş olduğu tartışmalı kalacaktır.

Elektif lenf nodülü diseksiyonu düşünüldüğünde ve lenf nodülü drenaj yolu kesin olmadığında lenfatik drenaj yolunun tayin edilmesi için lenfosintigrafi uygulanmaktadır. Bu amaçla en sık technetium 99 m scanning kullanılmaktadır. Söz konusu radyoaktif izotop melanom biyopsi alanının çevresine injekte edilir, lokal lenfatik sisteme girer ve reyonel drenaj şekli bilahere gerçekleştirilen nükleer scanning ile ortaya konmuş olur. İyi bir sonuç için kesin geniş diseksiyon öncesi lenfosintigrafi yapılmasında yarar vardır. Gallium 67 sitra, çeşitli iyot içeren radyoaktif bileşikler ve radyoaktif işaretli antimelanom antikoları gibi değişik radyofarmakötik ajanlar bu amaçla kullanılabilir. Ancak bu ajanların kullanımı halen daha deneysel düzeydedir.^{1,3}

Tablo 8. Klinik Olarak Evre I Melanomlarda Primer Tümör Kalınlığına Göre Prognoz

Risk Düzeyi	Melanom Kalınlığı (mm)	5 Yıllık Sürvi (%)
Minimum	< 0.76	96 - 99
Düşük	0.76 - 1.50	87 - 94
Orta	1.51 - 4.00	66 - 77
Yüksek	> 4.00	< 50

Tablo 9. Klinik Olarak Evre I Melanomlarda Prognostik Değişkenler

A-Konağa İlişkin Faktörler	Prognoz Üzerine Etkisi
Anatomik Yerleşim	Saçlı deri ve akral lezyonlarda olasılıkla prognoz daha kötüdür. Önkol, bacak (ayak dışında) olasılıkla daha iyi prognozu gösterir)
Yaş	Yaş ilerledikçe prognoz kötüleşir
Cins	Kadınlar erkeklere oranla daha uzun yaşamaktadırlar
B-Primer Tümör Değişkenleri	Prognoz Üzerine Etkisi
Tümör Kalınlığı	Kalınlık arttıkça prognoz kötüleşir
Clark Derecelendirmesi	Daha derin invazyon düzeyi prognozu kötüleştirir
Mitotik Oran	Yüksek mitotik aktivite prognozu kötüleştirir
Prognostik İndeks (PI) (Kalınlık x Mitozlar)	İndeks ne kadar yüksekse prognoz o kadar kötüdür (PI'nın tek başına kalınlığa göre daha güvenilir gösterge olduğu savunulmaktadır)
Tümör Hacmi	Tümör hacmi arttıkça prognoz kötüleşir. Kalınlığa kıyasla daha iyi bir gösterge olmakla beraber, hesaplanması güçtür
Ülserasyon (Makroskopik veya mikroskopik)	Varlığı prognozun kötü olduğunu işaret eder
Mikroskopik satellitler	Varlığı kötü prognoza işaret eder. Lokal yineleme, rejyonel nodül metastazı ve dissemine hastalık sıklıkları bu olgularda daha fazladır
Regresyon	Tartışmalı

Prognostik değerlendirme: Önem taşıyan prognostik ölçütler yakın zaman-

da gerçekleştirilen bazı çalışmalar ile sistematize edilmişlerdir. Evre I melanomlarda (üçlü evrelendirme sistemine göre) kalınlık en önemli değişkendir ve melanomlar, bu ölçüt dikkate alınarak minimum, düşük, orta derece ve yüksek risk gruplarına ayrılabilirler³ (Tablo 8).

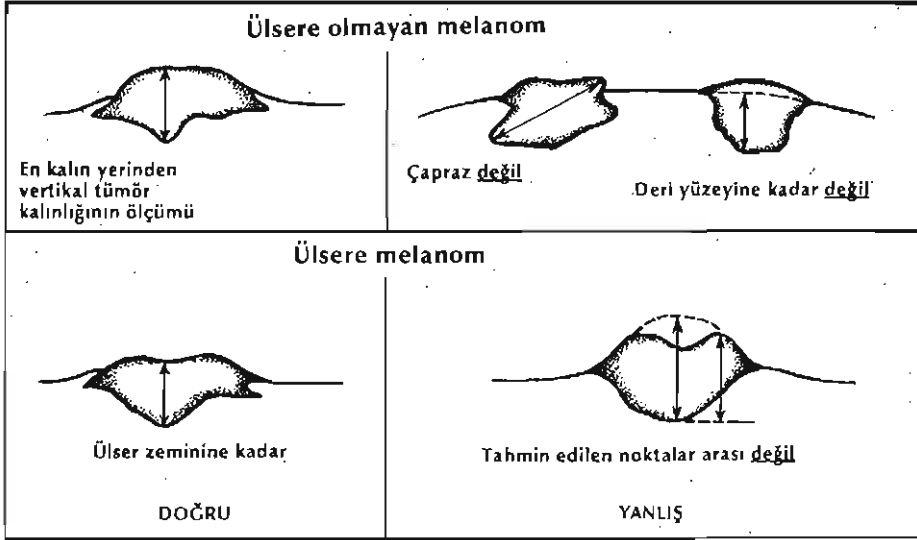
Başkaca prognostik değişkenler de önerilmiş olmakla beraber klinik tedavide güvenilirlikleri çok iyi anlaşılmış değildir. Tümör kalınlığının yanı sıra ülserasyon, derinlik, tümör tipi, mitotik aktivite, regresyon, iltihabi reaksiyon, pigmentasyon, histolojik kesitlerdeki hücre tipi, damar invazyonu, primer tümör ile asosiye pigmente nevuslar veya soler dejenerasyon gibi hususlar belirli ölçümlerde prognoz hakkında fikir verebilirler^{1,3} (Tablo 9).

Ancak 203 evre I malign melanom olgusunda prognostik ölçütlerin değerlendirildiği bir çalışmada yalnızca iki değişkenin:

- Primer tümör lokalizasyonu ve
- İnvazyon derecesi bu hastaların melanom nedeniyle ölümlerini değerlendirmede kullanışlı görülmüştür. Bu çalışmada 12 ölüm olgusundan 11'inde primer tümör lokalizasyonu sırt, kol arka yüzü, ense ve saçlı deri yerleşimli bulunmuştur.¹⁷

Fakat yine de kalınlık tedaviyi yönlendirici olarak en önemli değişkendir.^{1,4} Yüzeysel yayılan melanoma (*superficial spreading melanoma*) ve nodüler melanoma için önemli bir prognostik parametre olan tümör kalınlığı LMM (lentigo malign melanom) olgularında önem taşımaz. Melanomların diğer histogenetik tiplerinde ise tümör kalınlığının anlamı henüz açıklanabilmiş değildir.^{1,4} *Breslow*, vertikal ölçümü (Şekil 1) tümörün stratum granulozumdaki en derin noktası ile deri yüzeyindeki en kabarık nokta arasında olarak önermektedir. Kıl folikülü boyunca yayılım bu ölçümde dikkate alınmaz. Ülsere lezyonda ise ölçüm, eksülserasyon yüzeyinden lezyonun en derin kısmına kadar vertikal olarak yapılır. Fakat psödoepitelyomatöz hiperplazi gösteren melanomlar akantoz nedeniyle tümör kalınlığı konusunda yanılgıya neden olabileceklerinden bu şekilde ölçümlenmemelidirler.¹

ABD'de gerçekleştirilen bir çalışmada 879 evre I malign melanom olgusunda tümör kalınlığı ile milimetre karedeki mitoz sayısının çarpımı ile elde edilen prognostik indeks'in tek başına *Breslow* ölçümüne göre daha duyarlı olduğu vurgulanmıştır. 19'un altındaki prognostik indeks değeri ile

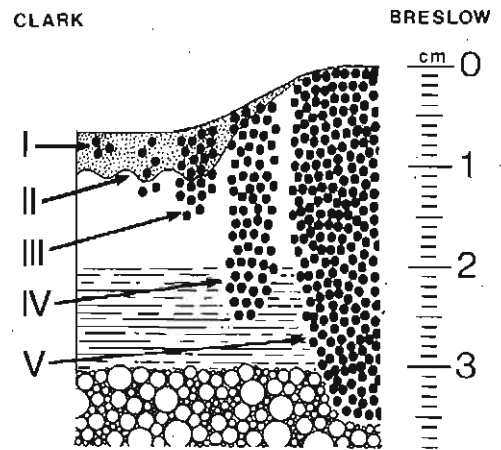


Şekil 1. Breslow kriterlerine göre ülsere ve nonülsere melanomlarda ölçümün gerçekleştirilmesi

19'un üzerindeki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Yalnızca *Breslow* kalınlık ölçümü ile 5 yıllık sürvi oranı % 84.1 olarak bildirilen hastalar arasında PI'i 19 üzerinde saptanan bir alt grup belirlenmiş olup bu olgularda beklenen sürvi % 57.6 kadardır. Yazarlar, sürviyi belirlerken tek başına *Breslow* kalınlık ölçümü yerine prognostik indeksin kullanılmasını önermektedirler.¹⁸ Yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada ise sonografik yöntemle tümör kalınlığının preoperatif olarak büyük kesinlikle saptanabileceği vurgulanmıştır. Elde edilen sonuçlar histometrik olarak da doğrulanmış ve vertikal tümör kalınlığının belirlenmesinde sonografik yöntem çabuk ve kolay bir teknik olarak önerilmiştir.⁶

Derinlik bir diğer prognostik ölçütüdür. Melanomların histolojik sınıflaması ilk kez *Mehnert* ve *Heart* tarafından gerçekleştirilmiştir. *Clark*, bu metodu geliştirerek ek kategori getirmiştir (Şekil 2).

Stratum papillareyi tamamen kapla-



Şekil 2. Clark ve Breslow ölçümlerinin histolojik şematizasyonu

yan ve stratum retikulare sınırına giren fakat infiltre etmeyen tümörler III. derece (Level III) olarak değerlendirilirler. *Clark* level III melanomlar, level II'ye göre daha kötü prognoz gösterirler hatta level IV ile eşdeğer denilebilecek bir prognoza sahiptirler.

Melanom tipi önem verilen bir başka prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Yüzeysel yayılan melanomlarda (SSM) survi, nodüler melanomlara göre daha iyi bulunmuştur. Yüzeysel yayılan melanom olgularında kalınlık daha az ve lezyon mitozdan fakirdir (nodüler melanomaya kıyasla). En iyi prognoz ise melanom tipleri içerisinde lentigo malign melanom olgularında gözlenmektedir.⁵ Ancak yine de bu olgular da temel değişken kalınlık olarak görünmektedir. Sonuç olarak kalınlık ne şekilde kullanılırsa kullanılsın evre I melanomlarda en önemli prognostik değişken olarak görünmektedir.

Evre II melanomaların prognozu ise nodal metastazların yaygınlığına (mikroskopik ve makroskopik olarak) ve ayrıca tutulan lenf nodüllerinin sayısına bağlıdır. Evre III melanomlardaki prognoz ise metastaz alanların, viseral veya non viseral tutulmalarda ve mevcut metastazlara cerrahi müdahale olanağı bulunup bulunmamasına göre değişecektir. Ancak klasik üçlü evrelendirme sistemine göre evre II melanomlarda prognoz oldukça kötü olarak verilmektedir.¹

Tedavi

Malign melanom olgularında bugün için çok çeşitli tedavi seçenekleri bulunmakla beraber bugün için en etkin ve geçerli tedavi yöntemi cerrahi tedavidir. Ancak cerrahi tedavinin mümkün olmadığı durumlarda diğer tedavi seçenekleri önem kazanmaktadır (Bkz Tablo 10).

Cerrahi

Primer melanom rezeksiyonu:

Primer melanomların standart tedavi tarzı cerrahi eksizyondur. Geçmişte tercih edilen yöntem daha doğrusu gelenekleşmiş yöntem tümör sınırlarının 5 cm çevresini kapsayacak şekilde geniş bir doku alanının genellikle çirkin bir skar dokusu oluşturacak şekilde çıkartılması şeklindeydi. Geniş sınırlı çıkarmanın gerekçesi melanomların rezeke edilmediklerinde lokal rekürans veya metastazlara yol açabilecek gizli malign hücre odaklarına sahip olabilmeleridir. *Breslow* ve *Match* 0.76 mm'den az kalınlığa sahip mela-

Tablo 10. Malign Melanom Olgularında Tedavi Seçenekleri

-
- Cerrahi tümör rezeksiyonu, terapötik lenf nodülü diseksiyonu
 - İzole ekstremitte perfüzyonu
 - İnfüzyon kemoterapisi
 - Sistemik kemoterapi (monokemoterapi, polikomoterapi, adjuvan kemoterapi)
 - Yüksek doz kemoterapi + otolog kemik iliği transplantasyonu
 - İmmunoterapi (Nonspesifik immunostimulanlar / Kemoimmünoterapi / Adjuvan immünoterapi / İnterferonlar/ Tümör aşılı / Adoptif immünoterapi / Monoklonal antikorlar)
 - Radyoterapi
 - Diğer tedavi yöntemleri (Hormonal tedavi / Azelaik asit / Melanin prekürsörleri)
-

nomlarda rezeksiyon sınırının genişliği ile rekürans veya metastaz sıklığının ilişkili olmadığını ilk vurgulayan araştırmacılar olmuşlardır. O günden bu yana gerçekleştirilen birçok çalışmada ince melanomlarda rezeksiyon sınırlarının dar tutulmasının ince melanomlarda risk oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Dünya Sağlık Teşkilatının (WHO) randomize çalışmasından elde edilen preliminere veriler kalınlığı 1 mm altında olan melanomlarda 1 cm'lik rezeksiyon sınırının yeterli olduğunu göstermektedir. Birçok merkezde halen uygulanmakta olan teknik rezeksiyon sınırlarının mümkün olduğunda dar tutulması ve rezeksiyon genişliğine tümör kalınlığına göre karar verilmesi şeklindedir. Çoğu ince melanom için tedavi lokal anestezi kullanılarak ve yeterli eğitim ve tecrübeye sahip bir dermatolog tarafından gerçekleştirilebilmektedir.¹

Yapılan bir çalışmada narkoz altında genel anestezi ile lokal anestezi ile gerçekleştirilen malign melanom operasyonlarına ait takip sonuçları kıyaslanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre lokal anestezi ile gerçekleştirilen operasyonlarda 5 yıllık sürvi daha iyi bulunmuş ve bu, narkozun neden olduğu immunosupresyon ile açıklanmıştır.⁷

1 mm'den daha kalın melanomlar için ortalama rezeksiyon sınırlarının ne olacağı ise bu denli açıklığa kavuşmuş değildir. Klinisyenler ince melanomlara göre belirgin derecede daha yüksek mikrosatellitöz insidensi gösteren kalın melanomlarda rezeksiyon sınırının dar tutulup tutulmamasının yeterli olup olmayacağını tartışmaktadırlar. *Aitken* ve ark. retrospektif bir çalışmada 2 mm'den daha kalın melanomlarda rezeksiyon sınırlarının 2 cm'den daha düşük tutulması halinde sürvinin azaldığını ve rezeksiyon

sınırlarının geniş olması halinde ise daha yüksek bir sürvi sağlandığını bildirmişler ancak 3 cm üzerindeki kalınlıklarda ise daha ileri bir korunma sağlanmadığını bildirmişlerdir. Diğer yazarlar ise, rezeksiyon genişliği ne olursa olsun sürvide herhangi bir fark gözlemlememişlerdir. *Group*, 1 cm'lik rezeksiyon sınırının 1-2 mm kalınlığındaki tümörlerde en fazla yineleme oranını hafifçe yükseltebileceğini buna karşın sürvinin olumsuz etkilenmeyeceği görüşünü vurgulamaktadır. *Ackerman* ve *Scheiner* ise lokal okült metastazın dissemine tümör metastazının göstergesi olduğu savını ileri sürmüşlerdir. Bu yüzden de bu lokal metastazların daha geniş eksizyonunun sürvi üzerinde bir etkisi olmayacağı görüşündedirler. Mevcut bilgiler ışığında 2 mm kalınlığından daha ince olan melanomlarda 1-2 cm rezeksiyon sınırı yeterlidir denebilir. Buna karşın daha kalın melanomlarda 3 cm'den daha fazla olabilecek rezeksiyon sınırı bile klinik bir değer taşımayacaktır.¹

Melanomların cerrahi tedavisinde geliştirilen diğer yenilikler ise rezeksiyon derinliği ve yara kapatılması tekniğine ilişkindir. Rezeksiyonun en azından subkutan yağ dokusuna kadar inmesi gerekmektedir. Kimi çalışmacılarca fasyanın da eksize edilmesi önerilmektedir. Ancak bazı cerrahlar ise tümör tarafından infiltre edilmedikçe fasyanın çıkarılmasının gerekmeyeceği görüşündedirler.³ Yara yeri genellikle primer olarak kapatılabilir. Ancak özellikle ekstremitelerde, bazı olgularda daha iyi bir kozmetik sonuç elde etmek için grefleme veya flep uygulaması gerekebilmektedir. Önceleri tam-kalınlık grefti veya deri flepinin olası bir rekürensiz gözlemlenebilmesini geciktireceği düşüncesiyle split-kalınlık grefti tavsiye edilmekteydi. Ancak bugün için birçok cerrahlar lokal rekürensiz oldukça nadir oluşunu gözönüne alarak daha iyi işlev gören ve daha iyi kozmetik sonuç sağlayan tam-kalınlık grefti veya deri flepini tercih etmektedirler. Rotasyon kaydırma deri flepi sık kullanılan bir başka flep tekniğidir.^{1,3}

Cerrahi tedaviye yönelirken kesin kriterler koymak hemen hemen imkansızdır. Kullanılan mevcut cerrahi kriterlerin genelleştirilmesi şu an için tartışmalı bir konu olup genelde olguya göre davranmak en doğru seçim olarak görülmektedir. Tablo 11'de kullanışlı olabilecek bazı cerrahi kriterler verilmiştir (*Massachusetts General Hospital* Kriterleri).¹

Ancak bunlar genel bir değerlendirme olup olguya göre davranmak en doğrusu olacaktır. Olgularda sözkonusu olabilecek diğer prognostik faktörlerin önemine göre olguya yönelik değerlendirme yapılması uygun olacaktır.

Tablo 11. Malign Melanom Olgularının Cerrahi Tedavisinde Öngörülen Kriterler (*Massachusetts General Hospital*)

Tümör Kalınlığı (mm)	Eksizyon Marjı (cm)	Kapatma	ERLND (I)
<1	1	Primer	Yok
1-1.5	1.5	Primer	Yok
1.5-4.0	3 (I)	Primer, flap /greft (II)	Görüşe bağlı (III)
>4	3 (I)	Primer, flap /greft (II)	Yok

I) Primer kapatma için 3 cm'den daha düşük marj gerekebilir.

II) Flap veya greftin gerekebileceği ekstremitelerde distal yarısı veya baş ya da boyun dışında primer kapatma tercih edilir.

III) Hastanın görüşüne sunulur ve yalnızca melanomun lenfatik drenaj örneğinin iyi tanımlanabildiği olgularda yapılır.

tır. Örneğin yüksek mitotik aktivite gösteren veya derin invazyonun sözkonusu olduğunda melanomlarda daha geniş bir rezeksiyon çeperi düşünülebilir (Ör. *Clark IV*).

Akral ve subungual melanomlar için rezeksiyon çeperleri daha farklıdır. Parmaktaki bir melanomda olağan tedavi tümörün proksimalindeki eklem disartikülasyonudur. Subungual melanomlar için çeşitli teknikler kullanılmaktadır. *Massachusetts General Hospital*'da rutinde kullanılan teknik distal falanksın amputasyonu ve 2 cm'lik bir proksimal deri marjı oluşturacak şekilde ek bir deri kısmının çıkarılması şeklindedir. Parmağın kalan kısmının yüzeyi daha sonra bir deri grefti ile kapatılmaktadır. Kullanılabilecek diğer teknikler, metakarpofalangeal eklemde yapılabilecek bir amputasyon veya metakarpal kemiklerden "ray amputasyonudur". Lentigo malign melanomlar için 1 cm marjlı bir cerrahi müdahale mümkün olduğunda tercih edilmesi gereken yöntemdir. Bununla beraber lezyon çok geniş olduğunda, özellikle yaşlı hastalarda radyoterapi eksizyona alternatif bir tedavi yöntemi olabilir.

Elektif rejyonel lenf nodülü diseksiyonu - Klinik olarak normal bulunan rejyonel lenf nodüllerinin diseksiyonu, ERLND olarak isimlendirilir. ERLND'nin hayata geçirilmesindeki düşünce, melanomların öncelikle lenf nodüllerine, sonradan da uzak alanlara olmak üzere kademeli bir metastaz oluşturdukları hipotezinden kaynaklanmaktadır. Böylelikle, elektif lenfadenektomi gizli (mikroskopik) metastazların, uzak metastaz oluşturmadan

çıkartılmasıyla sürviyi uzatabilmektedir.

Geniş, prospektif fakat seçilmiş hastaların kullanıldığı çalışmalardan elde edilen sonuçlar ERLND'nin yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmaların sonuçlarına ait veriler aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1- ERLND 1,5 - 4 mm arasında değişen orta kalınlıktaki melanomlarda sürvi oranı yükselmektedir.

2- 0.76 ile 1.5 mm kalınlıklardaki ERLND sürviyi uzamakla birlikte bu olumlu gelişme istatistiksel bir anlam taşımamaktadır.

3- ERLND 0.75 mm'den az veya 4 mm'den fazla kalınlıktaki melanom olgularında herhangi bir yarar sağlamamaktadır. 0.75 mm altındaki kalınlıklarda prognoz ERLND olmaksızın da mükemmeldir. 4 mm'den daha kalın lezyonlarda ise hasta başvurduğunda zaten hematogen yayılma gerçekleşmiş olacaktır.

4- ERLND'nin sağladığı yarar beşinci ve sekizinci postoperatif yıldan önce belirginleşmez. Sürvi oranındaki iyileşme yaklaşım % 8 - 15 arasındadır.

Çeşitli gruplar, elde edilen bu sonuçların geçerliliğini araştırmışlardır. Bazı araştırmacılar söz konusu bu proERLND çalışmaları seçilmiş vakalar kullanıldığı için eleştirmişlerdir (örneğin daha iyi prognoza sahip hastalar ERLND görmüş olabilirler ve böylesi durumlar olgu seçiminde bir sorun oluşturur). Buna ek olarak ince melanomlarda (1.5 mm'den daha az kalınlıktaki) mikrometastazlar son derece nadir olduğundan bu kalınlık grubundaki hastaların çoğunluğunda ERLND gereksiz olarak değerlendirilebilir. Bunun da ötesinde melanomların her zaman için öncelikle lenf nodüllerine metastaz yaptığı görüşü de eleştiriye uğramıştır. Melanomların en az % 22'sinin, beraberinde lenf nodülü metastazı olmaksızın uzak metastaz oluşturabildikleri gözlenmiştir. WHO ve *Mayo Clinic* tarafından gerçekleştirilen iki ayrı randomize prospektif çalışmada, tümör kalınlığı ile bağlantısız olarak ERLND'nun belirgin bir yararı gözlenmemiştir. Bununla birlikte, WHO tarafından yürütülen çalışmada hastaların çoğunluğu kadın olup lezyonlar da alt ekstremitelerde lokalize olduklarından cinsiyet ve lezyon yerleşimi itibarıyla zaten olumlu prognoz gösteren bu olgularda ERLND ile prognozun daha iyiye götürülmemesi doğal sayılabilir. *Mayo Clinic* tarafından yürütülen çalışma ise 1.54 mm kalınlık kategorisinde, tedavi grupları arasında istatistiksel bir karşılaştırma yapmaya olanak sağlayacak yeterlikte hasta bulunmayışı nedeniyle eleştiri almıştır.¹

Halen ERLND'nun rolü kesin değildir. Bugün için Avrupadaki birçok merkezde ERLND terkedilmiş olup, hastanın yakın takibe alınması ve nodüller palpabl hale geldikten sonra çıkarılmaları şeklinde bir yol izlenmektedir. ABD'de ise birçok merkez seçilmiş hastalarda ERLND uygulamayı sürdürmekle beraber genel eğilim daha az diseksiyon gerçekleştirme yolundadır. ERLND uygulanacak hastaların seçiminde kullanılan kriterler merkezden merkeze hatta aynı merkezde cerrahattan cerraha değişebilmektedir. ERLND'nun etkisini daha kesin bir şekilde belirlemek amacı ile iki ayrı prospektif çalışma başlatılmıştır. Bunlardan "WHO melanoma group" tarafından yürütülen birincisi kalınlığı 1.5 mm'yi aşan ayak yerleşimli, evre I melanoma olgularını içermektedir. Hastaların tedavileri iki şekilde gerçekleştirilmekte veya (i) yalnızca lokal eksizyon ve yakın takip ile gerektiğinde geç nodal diseksiyon ya da (ii) lokal eksizyon ile birlikte ERLND uygulanmaktadır. "National Cancer Institute Intergroup Melanoma Comitee" tarafından yürütülen ikinci çalışmada ise herhangi bir yerleşimdeki orta kalınlık (intermediate) (1 - 4 mm) melanomlarda ERLND'nun etkinliği araştırılmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları birkaç yıl içinde alınabilecektir. Bu zamana kadar ERLND hakkında kesin bir yargıya varmanın mümkün olmadığı söylenebilir. Doğal olarak, lenfatik drenajın konumu hakkında kesin karar verilemeyen olgularda, bilinen uzak metastazların varlığı halinde, başka sağlık sorunları nedeniyle uzun vadeli survi beklenmeyen hastalarda, yaşlılarda ve çok şişmanlarda ve haliyle kendisine yapılacak işlemin yarar ve riskleri anlatıldıktan sonra bunu kabul etmeyen hastalarda ERLND uygulanmamaktadır.

Terapötik lenf nodülü diseksiyonu - Klinik olarak saptanabilen ve kuşku lanılan lenf nodüllerinin varlığı halinde kontrolsüz uzak metastazları bulunan olgular dışında tüm hastalarda reyonel lenf nodülü diseksiyonu önerilmektedir. Nodal metastazlar nedeniyle bir ülserasyon ve obstrüksiyon olası olduğunda, bazı olgularda uzak metastaz varlığı halinde bile palyatif bir işlem olarak nodal rezeksiyon endike olabilmektedir. Kütane melanomlar esas olarak dört ana lenf nodülü merkezine yayılırlar: intraparotid, servikal, aksiller ve ilioinguinal.

Metastatik hastalık ilk olarak intraparotid nodüllerde gözlenirse genellikle boyun diseksiyonu ile birlikte yüzeyel parotidektomi gerçekleştirilir. Servikal lenf nodüllerinin yaygın tutulumu sözkonusu olduğunda ise radikal boyun diseksiyonu tercih edilecek cerrahi girişimdir. Metastatik birikimler küçük olduğunda ve nodal olmayan doku infiltrasyonu belirgin ol-

madığında birçok cerrah, daha az mutilan bir girişim olan fonksiyonel boyun diseksiyonunu tercih etmektedirler.^{1,3} Yüzün üst yan kısmı veya temporal bölgede yerleşmiş primer tümörlerde tedaviye yüzeysel paratidektominin dahil edilmesi yararlı olacaktır. Aksiller nodüller tutulduğunda aksiller lenfadenektomi ile birlikte pektoralis minör başının *en block* çıkarılması standart uygulamadır. İnguinal lenf nodülü metastazı gündeme geldiğinde iliak (derin) lenf nodülleri diseksiyonunun yararı yönünden bir tartışma ortaya çıkmaktadır. Az sayıda birkaç seride iliak lenf nodülü diseksiyonunu izleyerek bazı hastalarda sürvide belirli bir uzama saptanmıştır. Diğer araştırmacılar ise derin inguinal diseksiyonun morbiditeyi belirgin düzeyde artırdığını, buna karşın sürviyi uzatmadığını göstermişlerdir.¹

Metastatik hastalık halinde cerrahi girişim - cerrahi yöntem izole metastazlar için en etkili palyatif tedavi seçeneğidir. Her ne kadar bu tür hastaların çoğunda bilahare disemine bir hastalık tablosunun sözkonusu olduğu saptansa da bazı olgularda metastazların çıkarılması sürviyi uzatabilmektedir. Cerrahi girişim için uygun olgularda sınırlı metastaz varlığı halinde genellikle cerrahi endikasyon sözkonusudur. Deri, derialtı dokuları ve lenf nodüllerindeki izole metastazların çıkarılması genellikle belirgin bir palyatif yarar sağlamaktadır. Beyin akciğer ve gastrointestinal sistemdeki soliter metastazlarda da cerrahi girişim düşünülebilir. Karaciğer metastazları genellikle sürvinin kısa olduğunu gösterir ve cerrahi girişim nadiren herhangi bir yarar sağlar.¹

İzolasyon Perfüzyon ve İnfüzyon Tedavisi

İzolasyon ekstremitte perfüzyonu melanomlu ekstremitede kemoterapinin etkisini maksimal düzeye çıkarırken sistemik toksisiteyi minimale indirecek bir teknik olarak düşünülmüştür.^{8,9} Ekstremitte genellikle bir saat süreyle ekstrakorporal sirkülatör ve perfüzyon pompası kullanılarak 39 – 41° C'da yüksek konsantrasyonlarda melphalan (Fenilalin mustard) ile perfüze edilir. Hipertermi sitotoksik etkiyi artırır ve böylelikle total melphalan dozu azaltılabilir. Bu teknik yalnızca bu konuda ehil kişilerce uygulanmalıdır. Tecrübeli kişilerce uygulandığında komplikasyon gelişimi nispeten seyrek olmakla beraber arteriyel ve venöz tromboz, doku nekrozu, sinir ve kas dokusu hasarlanması ve nadiren de ekstremitenin kaybı sözkonusu olabilir.^{1,8,9}

İzolasyon ekstremitte perfüzyonu esas olarak iki durumda kullanılır: in-

transit metastazlar için ve ekstremitedeki primer melanomlarda destek tedavisi (adjuvan) olarak. Multipl intransit metastazları olan bazı hastalarda kayda değer sonuçlar elde edilebildiği bildirilmiş olup bu gibi olgularda önerilen tedavi seçeneği durumundadır. Buna karşın primer melanomların tedavisinde ek yöntem olarak ekstremitte perfüzyonunun rolü ise tartışmalı durumdadır. Çeşitli nonrandomize ve *Glussen* ve ark tarafından gerçekleştirilen bir randomize çalışmaya göre primer melanomlarda adjuvan ekstremitte perfüzyonu ile sürvinin uzadığı gözlenmiştir. Buna karşın yakın zamanda perfüzyonlu ve perfüzyonsuz hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada adjuvan ekstremitte perfüzyonu ile herhangi bir yarar sağlanmadığı bildirilmiştir. Bu tedavi şeklinin daha iyi değerlendirilebilmesine yönelik WHO tarafından yürütülen prospektif bir çalışma da başlatılmıştır.¹

Kemoterapi

İleri melanomlar için kemoterapi (Tablo 12): Dacarbazine (DTIC: dime-til triazeno imidazole karboksamid) üzerinde en geniş çalışma yapılmış ve tek başına en etkili ajan olarak kabul edilen bir preparattır. En fazla rağbet gören doz düzenlemesi dört haftada bir - beş gün süreyle günde 250 mg/m² şeklindeki uygulamadır.^{1,10,12} İlerlemiş melanomlarda ortalama yanıt oranları % 20 ile % 25 arasında değişmektedir.^{1,10,11} Alınan yanıt genellikle parsiyel ve kısa süreli olup deri, yumuşak doku, lenf nodülü veya akciğer metastazı gösteren hastalarda daha iyi yanıt alınmakta diğer alanlardaki metastazlarda ise yanıt oranı çok daha düşük olmaktadır. DTIC hafif kemik iliği toksisitesi göstermektedir. Başlıca yan etkileri şiddetli bulantı, kusma, gribal infeksiyon benzeri belirtilerdir.^{1,10,12}

Diğer bazı sitotoksik ajanların da disemine melanomlarda belirli bir etkinliği olabildiği bildirilmiştir. Bunlar arasında kayda değer olanlar: nitrosurea, carmustine (BCNU), semustine (metil ECNU), vindesine ve cisplastin'dir. Bununla beraber bu ilaçlar daha toksik olup tek başlarına kullanıldıklarında DTIC'dan daha fazla bir yarara sahip değillerdir.^{1,10} Detrobucin, Taxol ve Dibromutelitol ilk klinik denemeler ümit verici bulunmuştur.

Tek bir ilaçla tedaviye yanıtın yetersiz olması çeşitli kombine yöntemlerin denenmesine yönelik çalışmaları hızlandırmıştır. En fazla ümit veren tedavi rejimleri: DTIC, BCNU, cisplastin, tamoxifen (DBPT); bleomycin eldesin, CCNU - DTIC (BELD); TDICCCNU, Bleomycin, Vincristine (BOLD) ve vinblastin ile birlikte veya vinblastin olmaksızın cisplastin ve

Tablo 12. Malign Melanom Olgularında Kemoterapi

1. Monokemoterapötik İlaçlar	2. Polikemoterapi Kombinasyonları
- Dacarbazine (DTIC)	- DTIC + BCNU + Cisplastin + Tamoxifen..... DBPT
- Nitrosurea	- Bleomycin + Eldesin + CCNU + DTIC..... BELD
- Camustine (BCNU)	- DTIC + CCNU + Bleomycin + Vincristine..... BOLD
- Semustine (methyl CCNU)	- Vinblastin + Cisplastin + DTIC
- Vindesin	
- Cisplastin	3. Yüksek Doz Kemoterapi + Otolog Kemik İliği
- Detronubicine	Transplantasyonu
- Taxol	
- Dibromodulcitol	4. Adjuvan Kemoterapi
(son üçü araştırma safhasında)	

DTIC içeren kombinasyonlardır. Bu tedavi seçeneklerine yanıt oranı % 40 ile % 50 arasında değişmektedir. Yanıt alınan hastalar, esas olarak akciğer ve/veya yumuşak doku metastazı olan olgulardır.^{1,10} Her ne kadar sağlanan remisyonların çoğu kısmi ve kısa ömürlü iseler de, birkaç yıl sürebilen remisyonlara da rastlanmıştır.¹ Yapılan bir çalışmada DTIC monokemoterapisi, salt cerrahi tedavi ve polikemoterapi ile kıyaslanmıştır. Polikemoterapide insan melanom hücre kültürlerinde kısa süreli duyarlık testlerine göre belirlenen DTIC, Vincristine, Ftorafur, Hydroxycarbamide kombinasyonu kullanılmıştır. Yüksek riskli evre I hastalarda her iki kemoterapötik yöntem, uzun vadeli sonuçları yönünden cerrahi yöntemle üstün bulunmamıştır. Evre II olgularda ise cerrahi girişimden sonra adjuvan olarak uygulanan polikemoterapi ile 5 yıllık takip sonuçları tek başına cerrahi yöntem ve DTIC monokemoterapisine göre anlamlı bir üstünlük göstermiştir. Ancak hiçbir araştırma grubunda tam remisyon elde edilememiştir.¹¹ Bugüne kadar bu doğrultuda yürütülen çalışmalar az sayıda hastayı kapsamaktadır. Bu nedenle bu tedavi seçeneklerinin etkinliklerini kanıtlamak için daha ileri çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir. Kombinasyon kemoterapisinde morbidite belirgin derecede yüksek olup hasta tedaviye alınmadan önce kar-zarar kıyaslaması dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Bir diğer girişim yüksek doz kemoterapiyi izleyerek (ki kemik iliği için letaldir) otolog kemik iliği transplantasyonu şeklindedir.¹⁸ Bugüne değin bu yöntemle 100'ün üzerinde hastaya tedavi uygulanmıştır. Yanıt oranı takriben % 48 olup % 34 olguda tam remisyon sağlanabilmiştir. Bu yöntemde yoğun hastane bakımı zorunlu olup morbidite çok yüksektir. Tedavi yönte-

minin disemine melanomlardaki etkinliği ise daha ileri araştırmaları gerektirmektedir.^{1,10}

Adjuvan kemoterapi: Yüksek risk gösteren evre I veya evre II lezyonlarda terapötik lenf nodülü diseksiyonunu izleyerek çeşitli mono- ya da polikemoterapi tedavileri denenmiştir.^{1,10,13} Adjuvan kemoterapinin rolü ve önemi *Koh* ve ark tarafından eleştirel yönden detaylı bir biçimde değerlendirilmiştir. Önceden yapılmış olan çalışmalar yetersiz hasta sayısı, yetersiz takip süresi, kontrol grubunun kötü seçilmiş olması ya da nonrandomize olmaları nedeniyle eleştiri almışlardır. Yapılan nonrandomize, yakın zamanlı prospektif çalışmalarda ise adjuvan tedavinin herhangi bir yararı gözlenmemiştir.¹ Bazı çalışmalarda belirli bir başarı bildirilirken,¹¹ başka çalışmalarda kontrol grubuna göre başarısız kalmıştır.¹³

İmmunoterapi

Melanomların kimi zaman gözlenebilen spontan regresyonları ve melanoma ile bağlantılı leukoderma gibi başkaca immunolojik kökenli fenomenler melanoma olgularında immunoterapinin irdelenmesini sağlamıştır. Çeşitli immunoterapi biçimleri denenmiştir.^{1,10,13,14}

BCG ve diğer immunostimülanlar: BCG'nin nonspesifik immunostimülasyon sağladığı bilinmektedir. Gerek evre I, II, melanomlarda ek tedavi gerekse de ilerlemiş olguların tedavisinde BCG'nin rolü konusunda birçok araştırma verisi bulunmaktadır. Çeşitli çalışmalar, intradermal metastazlara gerçekleştirilen BCG injeksiyonunun tümör regresyonunu sağlayabildiğini göstermektedir. Her ne kadar seyrek gözlenirse de bazı olgularda injeksiyon uygulanmayan lezyonlarda da regresyon sağlanmıştır. Genel bir değerlendirme yapıldığında injeksiyon uygulanan nodüllerin % 58'i ile injeksiyon uygulanmayan nodüllerin % 14'ünde belirli bir yanıt saptanmıştır. Subkutan nodüller intrakutan olanlara göre daha az yanıt vermektedirler. Visseral metastazlarda ise BCG injeksiyonu ile elde edilen sonuçlar umut kırıcı olmuştur. Adjuvan tedavide çeşitli tek tek bildiriler ve nonrandomize çalışmaların sonuçları olumlu veriler bildirmekteyse de geniş kapsamlı nonrandomize çalışmalar herhangi bir yarar olduğunu göstermemektedir.^{1,10} Başkaca immunostimülatörler de adjuvan tedavide kullanılmışlardır (*Corynebacterium parvum*) (*Levamisole*) (*Transfer factor*) (*DNCB*) ve (*Poly A, Poly B*). Ancak bunlarla elde edilen sonuçlar da yüngüldürücü olmamıştır.¹

Kemoimmunoterapi: İmmunostimulanlar ile sitotoksik ajanların birlikte kullanıldığı tedavi yöntemidir. En sık kullanılmış olan kombinasyon DTIC ile birlikte BCG uygulamasıdır. Bu iki ajanın birlikte kullanılması remisyon oranını her iki ajanın tek başına kullanımlarına kıyasla olumlu etkilemektedir. Bununla beraber bu yöntemle de survi de kayda değer bir uzama sağlanabilmiş değildir. Kemoimmunoterapi adjuvan tedavi olarak da kullanılmıştır. Wood et al tarafından gerçekleştirilen nonrandomize bir çalışmada olumlu bir yanıt bildirilmişse de bu sonuç halen tartışmalı olarak kabul edilmektedir.¹

Tümör aşılı: Melanom antijenlerine karşı konağın immün yanıtını güçlendirme amacıyla tümör aşılı denemiştir. Umut verici bir çalışma, neuraminidase muamelesi görmüş melanoma hücrelerinin tümör aşısı olarak kullanılması olmuştur.^{1,13} Olasılıkla neuraminidase, hücre yüzeyi glikoproteinlerinde terminal sialik asidi hidrolize ederek tümöre özgü antijenlerin açığa çıkmasını (unmask) sağlamaktadır. Her ne kadar havyan deneyleri ve nonrandomize çalışmalar teşvik edici ise de kontrollü randomize çalışmalar ile bunun kesinleştirilmesi zorunlu görünmektedir.

Denenen bir diğer girişim hastaların, viral onkolizatlar olarak isimlendirilen ve nonpatojenik virüsler ile superinfekte edilmiş melanoma hücreleriyle immunize edilmeleridir. Tümör hücresi ile bağlantılı viral antijenlere karşı gelişen immün yanıtın aynı zamanda tümör antijenlerine karşı gelişecek yanıtı da güçlendirdiği düşünülmektedir. Bir başka alternatif açıklama, bu virüslerin kültüre melanoma hücrelerini eriterek hücre membranını açtıkları ve böylelikle önceden saklı kalan antijenleri immunizasyona hazır hale getirdikleri yolundadır. Bugüne değin iki virüs üzerinde çalışılmıştır: Newcastle hastalığı virüsü ile vaccinia virus. Yapılan ön çalışmalar yararlı sonuçlar göstermekteyse de geniş ve kontrollü çalışmalar ile bunu kanıtlanması gerektiği düşünülmektedir.^{1,13}

Biyolojik yanıt geliştiricileri: Rekombinan interferonlar, ilerlemiş melanomu bulunan bazı olgularda etkili olarak görülmüşlerdir. 10 ile 50 milyon/Ü/m² gibi orta ve yüksek dozlarda kullanılan interferon alfa çeşitli serilerden biraraya getirilmiş 309 hastada % 15 oranında bir ortalama yanıt sağlamıştır. Birtakım ön klinik çalışmalar, bu uygulamaya cimetidine ilavesi ile yanıt oranının yükseldiğini göstermekle beraber bu gözlem henüz kanıtlanmış değildir. İnterferonun DTIC ile kombine kullanıldığı daha yeni çalışmalar halen sürmekte olup ilk sonuçlar umut verici görünmektedir.

Disemine melanomlarda yüksek doz rekombinant interlökin 2 kısmi bir başarı ile kullanılmıştır.^{1,15} Bir ön çalışmada gerek viseral gerekse de kutane metastatik tümörlerde % 50'ye varan yüksek bir parsiyel yanıt bildirilmiştir. Bununla beraber bu tedavi yöntemi şiddetli, Toksik, hiperpermeabilite sendromu riskini de taşımaktadır. Daha etkili ve daha az toksik olasılığı düşünülen sitotoksik ajanlar veya interferon ile birlikte daha düşük dozlarda interlökin 2'nin kullanılabileceği kombinasyonlar üzerine ise çalışmalar halen devam etmektedir.

Adoptif immunoterapi: Konak lenfositlerinin kültüre edilerek konağa yeniden infüzyonu şeklinde özetlenebilecek adoptif immunoterapi, immunoterapide yakın zamanda gerçekleştirilen bir aşamadır. Bu tedavide gerek lenfokin aktive killer hücreler (LAK) şeklinde isimlendirilen dolanan lenfositler, gerekse de tümörden elde edilen ve tümör infiltre eden lenfositler olarak (TIL's) isimlendirilen hücreler kullanılmaktadır. İlerlemiş melanomlarda LAK tedavisine yanıt oranı yaklaşık % 27'dir. Bildirildiğine göre TIL adoptif tedavisi daha az toksik ve daha etkilidir.¹

Monoklonal antikolar: Melanomlarla ilişkili çeşitli antijenler tanımlanmıştır. Bunlar içersinde gangliosidler GD2 ve GD3 melanoma hücrelerine karşı hedefleme tedavisi (targeting therapy) için yeterince spesifik görünmüşlerdir. Buradan çıkarak, monoklonal antikor veya konjugatlar, faz I çalışmalarda elde edilen orta derecede başarılı sonuçlarla melanoma tedavisinde kullanıma girmişlerdir.¹

Radyoterapi

Melanomlar geleneksel olarak, radyoterapiye dirençli kabul edilegelmişlerdir. Radyoterapinin esas kullanımı, cerrahi müdahaleye uygun olmayan lentigo malign veya lentigo malign melanomlar ile kemik ve beyin metastazı gösteren melanomların palyatif tedavileri olarak gündeme gelmiştir.^{1,16}

Yakın zamanda elde edilen klinik ve deneysel veriler melanomların radyoterapiye rezistan oldukları yolundaki verileri destekler niteliktedir. Uygulanan düşük dozlarda direnç, melanomlarda, diğer tümörlerde olduğundan daha fazla görünmektedir. Yüksek doz radyasyon fraksiyonlarının (> Gy/fraksiyon) komplet yanıt oranını belirgin derecede 0'dan % 25'e ve % 45'den % 71'e kadar yükseltebildiğini göstermektedir. Yanıt oranı, tümör hacmi ile ters orantı göstermektedir. Johanson ve ark yüksek doz frak-

siyon radyoterapinin kayda değer bir palyatif yarar sağlandığını ve cerrahi girişimi izleyerek gros residuel melanomu olan hastalarda veya lokal rekürrens gösteren olgularda remisyonu uzattığını, ayrıca elde edilen yanıtın DTI tedavisi veya konvansiyonel düşük doz fraksiyon tedavisi ile elde edilenden daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar radyoterapiyi, cerrahi yöntem ve nodal diseksiyona ek tedavi olarak rezidual melanom gelişme riski yüksek hastalarda kullanmışlardır. Bu uygulama ile her ne kadar iyi bir lokal ve rejyonal kontrol sağlanmaktaysa da sonradan viseral metastaz gelişme oranı yine de yüksek kalmıştır. Radyoterapi ile sistemik kemoterapinin kombine uygulanmasının genel yanıt oranında ne gibi bir olumluluk sağlayacağı araştırma aşamasındadır.^{1,16}

Yakın zamanda elde edilen kanıtlar hiperterminin radyasyon etkisini artıracığı yolundadır. Lezyonlara radyoterapi öncesi veya sırasında 30-40 dakika ile ısı (42-43° C) uygulandığında komplet yanıt oranı 1.5 ile 2 faktör arasında değişmektedir (artış yönünde). Bu çalışmalar, melanom olgularında radyoterapiye yeni bir boyut kazandırmışlardır.¹⁶

Radyasyon tedavisindeki yeni gelişmeler içerisinde misonidazole gibi radyosensitizanların kullanımı, ortovoltaj radyasyona göre daha etkili olan hızlı nötronların kullanımı (*fast neutrons*), ve termal nötrojen yakalama tedavisini (*thermal neutron captive therapy*) içermektedir. En son sözü edilen tedavide termal nötronları absorbe eden boron (1 B) melanin pigmentine yüksek afinite gösteren klorpromazin ile konjuge olarak melanom hücrelerinde birikmektedir. Nötronlar tarafından salınan enerji melanom hücrelerini tahrip ederken çevredeki normal doku hasarsız kalmaktadır. Bu tür gelişmeler, tedavide heyecan verici aşamalar olarak değerlendirilmektedirler.

Diğer Çeşitli Tedavi Yöntemleri

Hormonal Tedavi: Çeşitli bulgular melanoma olgularında hormonal tedaviye ilişkin ilgiyi yoğunlaştırmışlardır.

1- Bazı melanomlarda östrojen ve androjen reseptörleri mevcuttur.

2- Melanomlu kadınlar, erkeklere oranla daha iyi bir prognoz göstermektedirler.

3- Melanosit aktivitesi kısmen seks hormonlarının kontrolündedir.

4- Seks hormonu tedavisi, çok az veya hiç morbiditeye neden olmamaktadır.^{1,19,20}

Dietilstilbesterol'ün metastatik melanomu bulunan 35 hastadan ikisinde yanıt sağladığı bildirilmiştir. Bir antiöstrojen olan tamoxifen daha yaygın olarak kullanılabilmiştir. İlerlemiş melanomlarda etkinliğine dair çeşitli bildiriler mevcuttur.

Buna karşın birçok çalışmada ise olumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Yakın zamanlarda tamoxifen kemoterapi ile kombine olarak denenmiştir. Cisplastin'in sitotoksik etkisinin tamoxifen ile arttığı ve bunun tamoxifen'in kalsiyum antagonisti etkisine bağlı olduğu sonucuna varılmıştır. Tamoxifen'in melanoma tedavisindeki rolü halen daha araştırılmaktadır.

Hormonal tedavide bir başka teknik, melanosit stimulan hormon (MSH) kullanılarak sitotoksik ajanların melanositlere yönlendirilmesi şeklindedir. MSH ile birlikte kullanılan daunuribicin'in fare melanoma hücrelerinde in vitro olarak selektif hasar oluşturduğu saptanmıştır. Yakın zamanda anti CD 2'ye (T hücre reseptörünün CD 3 kompleksine karşı gelişmiş monoklonal antikoru) konjuge edilmiş MSH'in in vitro olarak insan melanoma hücrelerinin sitotoksik T hücre lizisini stimule ettiği gözlenmiştir. MSH'in tek başına ise melanoma hücrelerinin gelişimini inhibe ettiği gözlemlenmiştir.¹

Azelaik Asid: Azelaik asid, doğal olarak oluşan sature bir dikarboksilik asiddir. Epidermal lipidlerin *Pityrosporum ovale* ile oksidasyonu sonucu oluşan dikarboksilik asidin pitiriyazis versikolor olgularında görülen hiperpigmentasyondan sorumlu olabileceği gözleminden hareketle *Nazarro-Porro* ve ark lentigo maligna tedavisinde topikal azelaik asid uygulamasını araştırmaya başlamışlardır. Bu araştırmacılar, bugüne kadar 50'den fazla hastada % 1'lik bir krem ile tedavi girişiminde bulunmuşlar ve tüm olgularında klinik ve histolojik rezolüsyon sağlanabildiğini bildirmişlerdir.¹ Topikal azelaik asid ayrıca primer süperfisyel yayılan ve nodüler melanoması bulunan bazı hastaların tedavisinde de kullanılmış 8 aya kadar uzayabilen tedaviler sonucunda klinik ve histolojik olarak tam tümör regresyonu sağlanabilmiştir. *McLean ve Peter* lentigo malignalı dokuz hastada topikal azelaik asit kullanmışlar, bir hastada tam, üç hastada kısmi remisyon elde

ederlerken iki hastada ise tedavi sırasında invaziv lentigo malign melanoma gelişmiştir.²¹ *Doherty* ve ark. yalnızca % 13 olguda kısmi yanıt bildirirken hiçbir hastada tam yanıt sağlanmadığını vurgulamışlardır.²² Görülmektedir ki bazı lentigo maligna hücreleri azelaik asid uygulamasına yanıt vermeyebilmektedirler. Tedavi sırasında invaziv melanoma gelişebilme riski dikkate alındığında lentigo maligna'nın topikal azelaik asid ile tedavisi yalnızca yakın takibin gerçekleştirilebileceği bir araştırma merkezinde uygulanacaksa önerilmektedir.

Azelaik asidin etki mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak azelaik asidin melanositlerde mitokondrial fonksiyon ve DNA sentezini inhibe ettiğini düşündürecek kanıtlar mevcuttur. Hiperaktif ve malign melanositlere karşı gösterdiği selektif toksisite ise bu hücrelerin azelaik aside karşı membran permeabilitesinin daha yüksek oluşuna bağlanmaktadır.

Melanin Prekürsörleri: Tirozinaz, tirozin'i levadopa'ya ve sonrasında levadopa'dan melanin'e dönüştürür. Tirozinaz yalnızca melanositlerde bulunduğu ve melanoma hücreleri normal melanositelere göre çok daha fazla oranda tirozinaz içerdiklerinden melaninin biosentez yolu melanomların kemoterapisinde doğal bir hedef oluşturmaktadır. Levadopa'nın gerek in vitro gerekse de in vivo olarak melanosit gelişimini inhibe ettiği saptanmıştır. Levadopa ve onun derivesi olan dopamine ilerlemiş melanomların tedavisinde denenmişler ve belirgin klinik yanıtlar elde edilirken bir hastada da beyin lezyonunun tam olarak rezolüsyonu sağlanabilmiştir. Ne yazık ki, bu tedavi seçenekleri kardiyovasküler ve nörotoksik yan etkileri nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptirler. Yakın zamanda dopamin'in nonkardiotoksik ve nonnörotoksik bir analogu olan 3,4 dihidrobenzilamin sentetize edilmiş ve deneysel modellerde yüksek terapötik aktivite göstermiştir. Bu ajanın klinikteki kullanımını değerlendirme aşamasıdır.¹

Retinoidler: *Levine ve Meyskens* kütane melanom metastazları olan iki hastanın topikal retinoid tedavisine yanıt verdiklerini bildirmişlerdir. Bu olgulardan biri tam klinik ve histolojik remisyon gösterirken diğer hastada retiküler dermiste rezidüel lezyonun kaldığı kısmi bir yanıt sağlanabilmiştir. Sistemik vitamin A ve 13 cis retinoik asid de tedavide denenmiştir. Bugüne kadar anekdotal bildiriler dışında retinoidlerin melanoma tedavisinde terapötik bir etkileri bulunduğuna dair ikna edici bir kanıt mevcut değildir.¹

Özel Durumlar

Gebelik ve ekzojen seks hormonları: Çeşitli bildirilerde gebeliğin melanomlar üzerinde olumsuz etkisi bulunduğu söylenmiştir. Buna ek olarak plasenta ve fetus'a metastaz gösterdikleri yolundaki bilgiler de melanomların gebelik sırasında daha agresif bir seyir gösterdikleri yolunda kanıt sayılmıştır. Bu görüş, gebeliğin tek başına olumsuz bir prognostik faktör olmadığını ortaya koyan iki geniş kapsamlı retrospektif araştırma sonucu kesinliğini yitirmiştir. Bununla beraber yine aynı çalışmalarda gebe hastaların, aynı yaş grubundaki gebe olmayan kadınlara kıyasla daha sık gövde lezyonu ve rejyonel lenf düğümü metastazı gösterdikleri de vurgulanmakta ancak daha kötü bir prognozu gösteren her iki hususun da kökende gebeliğe bağlı olarak gelişip gelişmediği bilinmemektedir. Mevcut durumda gebeliğin melanoma üzerindeki olumsuz etkisi çözümlenmiş değildir. Ancak kesin olan birşey varsa gebe bir hastadaki melanoma için yeterli şekilde ve acilen tedavi girişiminde bulunularak hastanın iyileşme şansını yitirmemesi sağlanmalıdır. Bu bağlamda, iyileşme umudu olan hastalarda gebelik sekonder olarak dikkate alınacaktır. Mevcut veriler ışığında, melanoma olgularında doğrudan doğruya hastalık veya buna yönelik tedavi fetusu tehdit etmediği sürece gebeliğin sonlandırılmasının gerekliliği yolunda yeterli tıbbi kanıt yoktur. Gelecekteki olası gebelikler düşünüldüğünde ise gebeliğin süresi veya melanoma reküransı yönünden olumsuz bir etkisi yoktur. Bununla beraber şayet hasta kendi yaşamı tehlikedeyken bir çocuk dünyaya getirmek istemiyorsa gelecek üç beş yıllık dönemi içerisinde nüks riski fazla olan yüksek riskli evre I veya evre II melanomlarda bu dönem boyunca gebeliğin önlenmesi akılcı olacaktır. İlerlemiş melanoması bulunan hastalarda yaşam umudu az olduğundan bu tür hastalar gebe kalacak olurlarsa çocuk büyütebilecek kadar yaşama şansları olmadığı konusunda bilgilendirilmelidirler.

Doğum kontrol hapları ve östrojen replasman tedavisinin melanom oluşturduğu ya da mevcut melanom üzerinde olumsuz etkisi olduğu tartışmalıdır. Aşağıdaki hususlar melanomların östrojen ile bağlantılı tümörler oldukları konusunda kanıt olarak vurgulanmışlardır:

- 1- Bazı melanomlarda östrojen reseptörleri mevcuttur.
- 2- Östrojen uygulamasından sonra melanoma gelişimi veya mevcut lezyonlarda hızlı gelişme bildirilmiştir.

3- Oral kontraseptif kullananlarda melanoma insidensi kullanmayanlara göre hafifçe yüksek bulunmuştur. Bununla beraber bazı araştırmacılar ise oral kontraseptiflerin melanoma insidensi veya sürvi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmadığını gözlemlemişlerdir. *Holly* bu konu ile ilgili olarak şayet oral kontraseptiflerin kullanımı bir risk faktörü olsa bile neden olacağı risk artışının önemsiz düzeyde olacağını vurgulamaktadır. Melanomlu hastalar veya melanoma riski taşıyan hastalarda oral kontraseptifler veya östrojen replasman tedavisi kesinlikle kontrendike olarak nitelenebilir. Yüksek riskli primer melanomu veya evre II hastalığı bulunan olgularda ya da displastik nevusları bulunan hastalarda konu kesin açıklığa kavuşturuluncaya kadar diğer doğum kontrol yöntemlerinin daha güvenli olduğu kesindir.¹

Borderline melanoma/minimum deviasyon melanoma: Bu tümörler atipik yayılım gösteren melanositlerle karakterizedirler. Borderline melanoma papiller dermis ile sınırlıyken minimum deviasyon melanoma retiküler dermise uzanır. Bu tümörler diğer melanomalara göre daha az agresif bir özellik gösterirler. Bu tümörlerin atipi gösteren nevuslar mı yoksa iyi diferansiye melanomlar mı oldukları henüz açıklanabilmiş değildir. Mevcut durumda, bu tür lezyonların aynı kalınlığa sahip diğer melanomlarla aynı rezeksiyon sınırlarıyla çıkartılması uygun görülmektedir. ERLND bu olgularda önerilmemektedir. İzleme süreci de yine aynı kalınlıktaki melanomlarda olduğu gibidir. Böyle bir tanıya gidildiğinde hastaya ait preparatların tecrübeli bir patolog tarafından tekrar tekrar incelenmesi kuvvetle önerilmektedir.¹

Tedavi Seçimi

Yüksek riskli primer melanomlar için adjuvan tedavi: Adjuvan tedavide gelinebilecek en alt sınır bugün için melanoma olgularında yararı kanıtlanmış hiçbir tedavi seçeneği olmadığı düşüncesidir. Bu nedenle tedavi seçenekleri hastanın arzusuna ve başvuru merkezine dayanılarak saptanacaktır. Adjuvan tedavinin olası yararları ve yan etkileri hasta ile görüşülmelidir. Yalnızca bugün için en yaygın kabul gören tedavi yönteminin uygulanmasını isteyen hastalarda tek başına cerrahi müdahale tercih edilecektir. "Umutsuz" kalmaktansa eldeki tüm seçenekleri denemek isteyen hastalarda ise adjuvan tedavi gündeme gelecektir. Bu durumda seçilecek yöntem tamamen uygulamayı yapacak merkezin deneyimlerine kalmaktadır.

Melanom metastastazlarında tedavi: Her ne kadar ilerlemiş melanomları iyileştirmek mümkün değilse de metastatik lezyonların neden olabileceği yaşamı kısıtlayıcı semptomların önlenmesi veya hafifletilmesine yönelik etkin yöntemler kullanılabilir. Tablo 13'de çeşitli yerleşimlerdeki metastatik lezyonlar için tedavi önerileri verilmiştir (HM S-244).²³

Tablo 13. Metastatik Melanomların Tedavisinde Genel Öneriler

Metastaz Alanı	İLK SEÇENEK	İKİNCİ SEÇENEK	ÜÇÜNCÜ SEÇENEK
Deri, subkutan (Gövde, baş, boyun)			
İzole.....	Cerrahi.....	Radyoterapi/IL-BCC.....	İlaç
Multipl.....	Radyoterapi/IL-BCC.....	İlaçlar.....	-
Deri, subkutan (Ekstremiteler)			
İzole.....	Cerrahi.....	Ekstremiteler perfüzyonu.....	Radyoterapi, ilaçlar
Multipl.....	Ekstremiteler perfüzyonu/IL-BCC...	Radyoterapi.....	İlaçlar
Akciğer(İzole).....	Cerrahi.....	İlaçlar.....	-
Akciğer(Multipl).....	İlaçlar.....	-.....	-
Karaciğer.....	İlaçlar.....	-.....	-
Kemik.....	Radyoterapi +/- cerrahi.....	-.....	-
Beyin (İzole).....	Cerrahi +/- radyoterapi.....	Radyoterapi.....	-
Beyin (Multipl).....	Radyoterapi.....	-.....	-
Gastrointestinal			
İzole.....	Cerrahi.....	İlaçlar.....	-
Multipl.....	İlaçlar.....	-.....	-

İlerlemiş melanom olgularında hasta ve ailesinin görüşünün alınması zorunludur. Bazı hastalarda olası herşeyin denenmesi verilebilecek en uygun karardır. Kimi hastalar için ise uygulanacak tedaviden elde edilebilecek yararın kesin olmayışı ile yan etkiler ve hastanın evinden uzak kalması gibi faktörler birlikte değerlendirildiğinde tedavi girişimi gereksiz bulunabilir. Her hasta bu aşamada tek tek ele alınmalı ve değerlendirilmelidir.

İzleme

Optimal izleme programı rekürans veya ikinci bir primer lezyon gelişme riskine göre belirlenmelidir. Klinik olarak evre I melanomların rekürans riski esas olarak tümör kalınlığı ile tayin edilecektir. *Kell* ve ark ve *Mc Carthy* ve ark farklı kalınlıklardaki melanomlarda nüks oranına ilişkin gerekli verileri derlemişlerdir. 0.76 mm'nin altındaki kalınlıktaki mela-

nomlar için risk yaklaşık her yıl için %1'dir. 0.76-1.5 mm kalınlığındaki tümörlerde ise nüks riski daha sabit olup yaklaşık her yıl için % 5'tir. 1.5-4 mm arasında kalınlık gösteren olgularda ise rekürens riski ilk iki yıl için % 12-19 arasında değişirken beşinci yıldan itibaren bu, % 5'e düşer. Kalınlık itibarıyla 4 mm'yi aşan tümörlerde rekürens riski ile yılda % 30 üzerindedir ve sonraki üç yıl için her yılda % 12 kadardır. 5 yıl üzerindeki süreye ait olarak ise veriler yetersiz kalmaktadır. Bu verilere dayanılarak bir izleme programı önerilmiştir. *Massachussets General Hospital*'da halen yürürlükte olan bu programın modifiye şekli Tablo 14'de verilmiştir. İnce melanomlarda bile geç metastazların olabileceğinin vurgulanmasında yarar görülmektedir ve takip en az on yıl süreyle oniki aydan daha uzun olmayan aralarla sürdürülmelidir. Takip sırasında hasta rekürens dışında sekonder bir primer tümörün gelişimi yönünden de incelenmelidir. Displastik nevus bulunan veya başkaca risk faktörlerine maruz hastalar ikinci bir primer melanom gelişim risklerinin yüksek olması nedeniyle daha kısa aralarla izlenmelidirler. *Rhodes* ve ark⁴ izlemede çeşitli risk faktörlerinin rollerini değerlendirmişlerdir.

Tablo 14. İzleme Programı

KALINLIK GRUBU (mm)	SIKLIK (Ay)	SÜRE (Yıl)
< 0.76	6	1 - 2
0.76 - 1.49	6	5
> 1.50	3	2
	6	Sonraki 3 Yıl

Kontrollerde detaylı bir anamnez ile fizik muayene gerçekleştirilmelidir. Tümör rekürensini gösterebilecek tüm olası semptomlara özel dikkat gösterilmelidir. Hastaya herhangi bir yeni lezyon gelişip gelişmediği veya mevcut selim görünümdeki elemanlarda herhangi bir değişiklik olup olmadığı sorulmalıdır. Fizik muayenede cerrahi girişim alanı, olası in-transit metastazlar, rejyonel lenf nodülleri, karaciğer ve dalak özel bir dikkatle incelenmelidirler. Hastalarda uzak kütanöz veya subkütanöz metastazlar, olası bir sekonder primer melanom gelişimi veya displastik nevus varlığı yönünden tüm deri yüzeyi incelenmelidir. Semptom ve belirtilere göre daha kapsamlı bir araştırma gerekebilir. Tüm hastalarda göğüs grafisi önerilir. Laboratuvar tetkikleri ise rutin olarak yapılmamaktadır.¹

Kaynaklar

- 1- Vincent CH, Sober AJ: Therapy for cutaneous melanoma: an update. *J Am Acad Dermatol* 1990;22: 259-176.
- 2- Davis NC, McLeod GR: Diegeschichte des melanoms von Hunter bis Handley. *Haut Melanome*'de. Ed. Balch CM, Milton GW. Berlin, Springer Verlag. 1988; 1-9.
- 3- Urist MM, Balch CM, Milton GW: Chirurgische behandlung des primaren melanoms. *Haut Melanome*'de. Ed. Balch CM Milton GW. Berlin, Springer Verlag. 1988; 74-91.
- 4- Ketcham AS, Balch CM: Systeme der Klassifikation der Tumorausbreitung. *Haut Melanome*'de. Ed. Balch CM, Milton GW. Berlin, Springer Verlag.1988; 59-66.
- 5- McGevern VJ, Murad TM: Pathologie des Melanoms. *Haut Melanome*'de. Ed. Balch CM, Milton GW. Berlin, Springer Verlag. 1988; 33-57.
- 6- Gassenmaier G, Kiessenwetter F, Schell A, Zinner M: Wertigkeit der hoch auflösenden Sonographie für die Bestimmung der vertikalen Tumordurchmesser bei Malignen Melanom der Haut. *Hautarzt* 1990;41: 360-364.
- 7- Seebacher C, Heubaum F, Küster P, Steinert W, Koch R: Vergleichende Analyse in Narkose und Lokalanästhesie operierter maligner Melanome der Haut. *Hautarzt* 1990;41: 137-141.
- 8- Krementz ET, Carter RD, Sutherland CM, Ryan RF: Malignant melanoma of the limbs: An evaluation of chemotherapy by regional perfusion. *Neoplasms of the Skin and Malignant Melanoma*'da. 20. Annual Clinical Conference on Cancer 1975. Houston, Year Book Medical Publishers, 1976:375.
- 9- Krementz ET, Ryan RF, Carter RD, Sutherland CM, Reed RJ: Hypertherme regionale Perfusion beim Melanom der Extremitäten. *Haut Melanome*'de. Ed. Balch CM, Milton GW. Berlin, Springer Verlag.1988; 168-191.
- 10- Karg C, Garbe C, Orfanos E: Chemotherapie des malignen-Melanoms gegenwertiger Stand. *Hautarzt* 1990;41: 56-65.
- 11- Fiedler H, Hetschke T, Wohlrab W, Wezniak KD ve ark: Ergebnisse einer randomisierten Polychemotherapiestudie beim malignen Melanom. *Hautarzt* 1990;41: 369-374.
- 12- Benjamin RS, Gutterman JU, McKelvey EM ve ark: Systemic chemotherapy for melanoma. *Neoplasms of the Skin and Malignant Melanoma*'da. 20. Annual Clinical Conference on Cancer 1975. Houston, Yearbook Medical Publishers, 1976: 461-470.
- 13- Balch CM, Hersey P: Heutiger stand der adjuvanten therapie. *Haut Melanome*'de. Ed. Balch CM, Milton GW. Berlin, Springer Verlag. 1988; 192-212.
- 14- Gutterman JU, Mavligit GM, Kennedy A ve ark: Immunotherapy for malignant melanoma. *Neoplasms of the Skin and Malignant Melanoma*'da. 20. Annual Clinical Conference on Cancer. Houston, Yearbook Medical Publishers 1976; 497.
- 15- Dummer R, Welders H, Keilholz U ve ark: Interleukin 2: Immunologische Hintergrund und klinische Anwendung in der Tumortherapie. *Hautarzt* 1990;41: 53-55.
- 16- Withers HR, Harter D: Radiotherapy in the management of malignant melanoma. *Neoplasms of the Skin and Malignant Melanoma*'da 20. Annual Clinical Conference on Cancer. Houston, Yearbook Medical Publishers, 1976; 453.
- 17- Calvin LD, Martin CM, Sober AJ ve ark: Prognostic factors for melanoma patients with lesions 0.76-1.69 mm thickness. *Ann Surg* 1982;195: 30-34.
- 18- Kopf AW, Gross DF, Rogers GS ve ark: Prognostic index for malignant melanoma. *Cancer* 1987;59: 1236-1241.
- 19- Rampen FHJ : Sex differences in survival from cutaneous melanoma. *Int J Dermatol* 1984;23: 444-452.
- 20- Rumke P, Persijn JP, Korsten CB : Oestrogen and androgen receptors in melanoma. *Br J*

Dermatol 1980;41: 652.

- 21 – Mc Lean DI, Peter KK : Apparent progression of lentigo maligna to invasive melanoma during treatment with azelaic acid. *Br J Dermatol* 1986;114: 689.
- 22 – Doherty VR, Ashworth J, Cox N : Azelaic acid in lentigo maligna. *Br J Dermatol* 1987;116: 608.
- 23 – Balch CM, Milton GW (Eds): Behandlung des metastasierten Melanoms. *Haut Melanom*'da. Berlin, Springer Verlag, 1988; 244-265.

Güneşten Koruyucular

Prof. Dr. Ertuğrul H. AYDEMİR

Güneş ışığından korunmanın en kısa yolu, gündüz hiç dışarı çıkmadan bina içinde kalmaktır. Fakat bunun pratik geçerliliği hiç yoktur. Hafifletilmiş şekli ise günün belli saatlerinde güneş ışığına çıkmamaktır. UVB'nin 2/3'ünün Saat 10.00 ile 14.00 arası yeryüzüne indiği düşünülürse, oldukça mantıklı, yararlı ve ucuz bir yöntem olarak görülmektedir.¹ İlke olarak Saat 10.00 ile 15.00 arası güneşe çıkılmaması önerilir.¹⁻⁵ Bina dışında gölgede bulunmak ise, yeterli korunma sağlamamaktadır. Etkilenme ancak yarıya inebilir; çünkü cam, deniz, kum, kar, beton, asfalt gibi yüzeylerden yansıma oldukça fazladır.^{3,6} Şemsiye ve şapka gibi aksesuarlar da en fazla gölgedeki kadar koruma sağlarlar.^{1,3,5}

Sıkı dokunmuş, pamuklu, uzun ve kuru giysiler çok iyi korur. Dokumanın gevşekliği ve ıslaklık korumayı azaltır.^{2,3,5} Giysilerden ultraviyolenin % 20 - 30'u geçer.⁶ Sentetik iplikler yarı geçirgen bir etki yaparlar. Seyrek sentetik dokumalı özel plaj elbiseleriyle ultraviyolenin eritematojenik kısmının tutulması nedeniyle bu tür giysiler ağrısız bronzlaşma amacıyla kullanılırlar.^{5,6}

Ultraviyolelen korunma için bulutlu havalar da güvenilir değildir. Bu havalarda etki ancak % 30 - 50 oranında azalmaktadır.^{3,4,6}

Güneşten tıbbî yöntemlerle korunmanın yerel ve sistemik olmak üzere iki şekli vardır. Sistemik yol halen çok başarılı olamamıştır. Yerel korunma araçları krem, pomat, jel, losyon şeklinde olup; *sunscreen* veya *sun blocker* adları kullanılmaktadır. Bunların yerine "Gün perdesi" terimi uygun bir karşılık gibi görünmektedir.

Bugünkü kullanıma benzer gün perdesi örneklerinden birinin yüzyıllar önce Tibet'te kullanıldığını görüyoruz. Kullanılan madde katran ve bazı bitkilerden oluşmakta imiş. Fransız Guyan'ında taş devrini yaşayan Wayapi yerlileri ise yüzyıllar öncesinden geldiği sanılan, koruyucu özelliği saptanmış olan bitki özünü karışımı boyalar kullanmaktaymışlar.⁷ Folklorik kullanılan bitki özlerinden *Aloe vera* ekstresi *jojoba* yağı vardır, fakat etkinlikleri belli değildir.⁴

20. yüzyıl başlarında esmer ten modasıyla birlikte bugünkü gün perdelerinin temelleri atılmıştır. Eskiden yanık tenliler köylü, aşağı sınıf olarak nitelendirilirken; durum tersine dönüp yanık ten sağlık, zenginlik ve soyluluk simgesi olmuştur. Birinci Dünya Savaşı'ndan sonra ortaya çıkan ilk örnekler oldukça zayıf etkiliydi.^{3,5} İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra görülen bronzlaşma krizi, gelişmeyi iyice hızlandırmıştır. 1959'da ultraviyole ile deri kanseri ilişkisi gösterilmiştir.³ Ardından, diğer zararlı etkilerinin de gösterilmesi olayın yönünü değiştirmiştir. Acısız bronzlaşma için başlayan gelişme, gerçek bir korunmaya dönüşmüş, yıllardır kozmetik sayılan bu maddeler, artık ilaç olarak kabul edilmeye başlanmıştır.^{3,5}

Gün perdelerinin bugünkü tanımı şöyle yapılabilir: Ultraviyole ışınlarını absorplama, yansıtma ve dağıtma yoluyla deriye ulaşmasını önleyen ve zararlarını en aza indiren yerel ilaçlardır.^{1-3,5,6,8} Sürekli gelişen gün perdeleri ideal koruyucuya varma yolundadır. İdeal bir gün perdesinden beklenen özellikler ise şöyle sıralanabilir: ^{2,7-10}

Tablo 1. İdeal Bir Gün Perdesinin Özellikleri

-
- a) İstenilen amaca uygun dalga boylarını tam olarak önlemelidir. Bronzlaşma için yalnız UVB'nin tutulması gerekirken, bazı hastalıklarda UVA'nın da tutulması gerekebilir.
 - b) Stratum korneum kolayca girip, sıkı yapışmalıdır.
 - c) Suya, denize, terlemeye, buharlaşmaya ve sürtünmeye dayanıklı olmalıdır.
 - d) Sık uygulama istememelidir.
 - e) Uygun bazda yeterli konsantrasyonda çözünebilir.
 - f) Kokusuz ve renksiz olmalıdır.
 - g) Deri pH'sı, vücut ısısı ve ultraviyole etkisiyle bozulmamalıdır.
 - h) Toksik, iritan ve duyarlandırıcı olmamalıdır.
-

Gün perdelerinde kullanılan etkin maddeler fiziksel ve kimyasal etkili olanlar olarak ikiye ayrılabilir.^{2,3,5,8,10}

Fiziksel koruyucular doğada küçük parçacıklar halinde bulunur ve ince bir tabaka halinde deriye sürüldüğünde, ultraviyole ile birlikte görünür ışığı da dağıtıp, yansıtarak koruma işlevini yerine getirirler.^{2,3,5} Parçacıkların büyüklüğü ve tabakanın kalınlığı etkinliği değiştirir.⁵ Görünür bir tabaka yaptıkları için, kozmetik olarak kabul edilebilirlikleri azdır.^{2,3,5,7} En etkilile-

ri çinko oksittir.^{2,5,8,11} Diğerleri ise titanyum dioksit, talk (magnezyum silikat), kaolin (alüminyum silikat), ferrik klorid, ihtammol, kalsiyum karbonat, magnezyum oksit, kırmızı vazelin gibi maddelerdir.^{2,3,6,8,12} Kozmetik açıdan kötü özellikleri ve elbiseleri boyamaları nedeniyle tek başlarına kullanılmazlar. Burun, kulak ucu gibi alanlarda sınırlı kullanımın yanı sıra, kimyasal gün perdeleriyle birlikte kullanılırlar. Vitiligolu hastalarda renklendirilerek hem görünüşü düzeltmek için ve hem de koruyucu olarak kullanılabilir.^{2,5,6} Suda zor çözünür ve zor çıkarlar. Fakat sıcakta 2 - 3 saatte gevşeyip dağılırlar.^{2,3}

Kimyasal gün perdeleri genellikle UVB'yi, bazıları da kısmen UVA'yı absorplayan renksiz ve saydam maddelerdir. Bu nedenle kozmetik olarak kabul edilebilirlikleri fazladır.^{2,3,5}

Bu maddelerde ultraviyole enerjisinin absorplanmasını sağlayan faktörler maddenin moleküler yapısı ve fiziksel özelliğidir. Asıl absorplayıcı özelliği veren moleküler yapıdaki çift bağlarla, elektron veren yan gruplardır. Çift bağların sayısı arttıkça, absorpsiyon spektrumu ve yeteneği artar. Bu çift bağlar hem düz (lineer) ve hem de aromatik moleküllerde vardır. En basit aromatik örnek benzen halkasıdır¹⁰ ve bilinen kimyasal gün perdelerinin hepsinde bulunmaktadır.¹³ Absorpsiyon sırasında elektron alışverişi olur ve moleküllerin yapısına göre değişik oranda enerji absorplanır. Moleküle yan grupların eklenmesiyle absorpsiyon gücü ve spektrumu değiştirilebilir. Örneği ikisi de elektron verici olan karboksil ve amino gruplarının eklenmesiyle benzen halkası PABA'ya çevrilir ve maksimum absorpsiyon spektrumu 250 nm'den 288 nm'ye kayar. PABA'nın oktil ve dimetil esterlerinde ise 312 nm'dir. Benzofenonda olduğu gibi konjuge çift bağların eklenmesiyle daha da uzun dalga boylarına (324 nm) kayabilir.⁶

Pek çok madde bu amaçla kullanılmış, etkinlik ve yan etkilerine göre yer almışlardır. FDA'ya göre üç grupta ele alınabilirler. Birinci grup etkin ve emin grup olup, 21 maddelik bir liste halinde Tablo 2'de yer almaktadır. İkinci grupta etkili fakat henüz sınıflandırılmamış maddeler bulunur ki, bunlar sıkça kullanılmaktadır. *2-ethyl hexyl-4-phenyl benzophenone-2-carboxylic acid (Eusolex 5375)*; *3-(4-methyl benzylidene)-camphor*; *Sodium 3,4-dimethyl phenyl glyoxalate*; *Parsol 1789 (4-tert-butyl-4-methoxy di benzoyl methane* bu gruptan sayılabilir. Üçüncü grup ise etkisiz ve emin olmayanları içermektedir.^{5,12}

Tablo 2. FDA Tarafından Etkili ve Emin Bulunan Gün Perdeleri^{5,12}

BİLEŞİK	Doz Sınırları (%)
PABA	5 - 15
<i>Glyceryl amino benzoate</i>	3 - 5
<i>Amyl p-dimethylaminobenzoate (Pedimate A)</i>	1 - 5
<i>2-ethylhexyl-p-dimethylaminobenzoate (Pedimate O)</i>	1.4 - 8
<i>2-ethoxy-ethylhexyl-p-methoxy cinnamate (Cinnoxate)</i>	1 - 3
<i>Diethanolamine-p-methoxy cinnamate</i>	8 - 10
<i>Ethyl hexyl-p-methoxy cinnamate</i>	2 - 7.5
<i>2,2-dihydroxy-4-methoxy benzophenone (dioxybenzone)</i>	3
<i>2-hydroxy-4-methoxy benzophenone (oxybenzone): Eusolex 4360</i>	2 - 6
<i>2-hydroxy-4-methoxy benzophenone 5 sulphonic acid (Sulisobenzonone)</i>	5 - 10
<i>2-ethyl hexyl-2 cyano-3,3-diphenylacrylate</i>	7 - 10
<i>Ethyl-4-bis-(hydroxypropyl)-amino benzoate</i>	1 - 5
<i>2-ethyl hexyl salicylate</i>	3 - 5
<i>Methyl antranilate</i>	3.5 - 4
<i>2-phenyl-benzimidazole-5-sulphonic acid (Eusolex 232)</i>	1 - 4
<i>Triethanolamine salicylate</i>	5 - 12
<i>Red veterinary petrolatum</i>	30 - 100
<i>Titanium dioxide</i>	2 - 2.5
<i>Digalloyl trioleate</i>	1 - 5
<i>3,3,5 trimethyl cyclohexyl salicylate (Homosalate)</i>	4 - 15
<i>Lawson + dihydroxyacetone</i>	0.25 - 3

En çok kullanılanları PABA ve esterleridir. Öyle ki, bazı yazarlar gün perdelerini PABA esterleri ve diğerleri diye ikiye ayırırlar. PABA ve esterlerinden başka çok kullanılanlar benzofenonlar, sinamatlar, antranilatlar, salisilatlar ve kamfor türevleridir.^{1-5,8-14}

PABA, çok uzun süre kullanılmış, fakat bugün yan etkileri nedeniyle yerini esterlerine terketmiş bir üründür. UVB'yi, en iyi % 5 konsantrasyonda olmak üzere, iyi absorbe eder ve deriye iyi bağlanır.^{3,6,12,14} Güneşten korunma faktörü (GKF) ise 4 - 8'dir. Yan etki olarak sıklıkla kontakt ve fotokontakt allerjik dermatit ve irritasyon yapabilir. UVB etkisi ile PABA-protein bileşikleri, *cis* ve *trans* azodibenzoik asit izomerleri oluşabilir, reaksiyonları uyarıcılar olasılıkla bunlardır.^{15,16} Elbiselerde de yıkamakla çıkabilen bir leke yapar.^{2,3,12,14,16,17} Esterleri ise UVB'yi daha iyi tutar, suya karşı daha dayanıklıdır. GKF, 6 - 10 olup, UVA'ya karşı etkileri yoktur.^{2-4,6,12} Para di-amino benzoik asit (P-diABA) esterleri, PABA esterlerinden etki ve stabili-

te açısından üstündür ve daha az reaksiyon yaparlar. Yüksek molekülü olanları yağlı sıvılar olup, suya çok dirençlidir.⁸ Bunlardan amil dimetil PABA (*Eusolex 1506*), oktil dimetil PABA en çok kullanılır. Bu esterlerle de kontakt dermatit bildirilmişse de,^{3,14,15,17} çoğunda minimal ölçüde bulaşmış olan PABA veya benzokainin reaksiyona neden olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Bazı ilaçlara duyarlı olan kimselerde PABA ve esterleri ile çapraz reaksiyon sonucu allerjik ekzematöz veya değişik görünümde reaksiyonlar görülebilir. Bu ilaçlardan bilinenler metoksipsoralen, klorotiyazid, demetilklortetrasiklin, benzokain, prokain, parafenilendiamin, sülfonamidler, diüretikler ve antihipertansiflerdir. Bu gibi duyarlılıkları olanlarda PABA esterlerinden kaçınılmalıdır.^{2,3}

Benzofenon türevleri, çok kullanılan bir başka gruptur. 250 - 400 nm dalga boyundaki ultraviyoleyi absorbe ederler. GKF, 4 - 6 olup, UVB'ye karşı PABA ve esterlerinden daha az etkilidir. Buna karşılık UVA'nın bir kısmını tutarlar.^{3,12-14} Oksibenzen ve dioksibenzen, % 6 - 10 konsantrasyonlarda etkilidir. Genellikle benzofenonlar stratum korneuma iyi bağlanamaz ve suda kolay çözünür. Kombinasyonlar halinde, özellikle UVA'ya bağlı fototoksik reaksiyonlarda işe yararlar.³ Son zamanlarda bunlara karşı da aşırı duyarlılık bildirilmiştir.^{3,17,18}

Sinnamatlar da sıkça kullanılan bir gruptur. UVB'yi absorbe ederler ve güneşten koruma faktörü 4 - 6'dır.^{3,13,16,17} UVA'nın ise kısa dalga boylarına etkili olabilirler.³ Bunlar da deriye iyi bağlanmaz ve suda kolay çözünürler.^{3,13} Bunların da daha dayanıklı olan esterleri kullanılır. En çok kullanılan da 2-etil heksil p-metoksi sinnamat (*Parsol MCX, Neo-Heliopan*)'dir.¹³ Sinnamatlarla da kontakt ve fotokontakt dermatit oluşabilmektedir.^{3,13,16,17}

Antranilatlar, orto-ABA türevleridir. UVB'nin yanısıra (GKF = 4 - 6), kısmen de UVA'yı tutarlar.^{12,13} En yüksek absorpsiyon noktası 340 nm'dir.¹³ En sık mentil antranilat kullanılır.

Salisilatlar daha az kullanılırlar. Yalnız UVB'yi tutarlar ve GKF, 2 - 6'dır. Oldukça eski fakat, güçlü olmayan maddelerdir.^{7,12} İrritan etkileri çoktur. İrritan olmayan bileşiklerden mentil salisilat (% 10), homomentil salisilat (% 4 - 15) sık kullanılır.^{8,13}

Kamfor bileşikleri de UVB'yi tutarlar. Etki spektrumları 280 - 315 nm'dir (% 1 - 5). Genellikle tek başlarına değil, kombine halde kullanılır-

lar.¹³

Bu sınıflamaların dışında kalan şu maddeler sık kullanılır:

- 2-fenil benzimidazol-5-sülfonik asit (UVB)
- 2-fenil-5-metil benzoksazol (UVB)
- Dibenzalazine (UVB)

- Yine yeni bir ürün olan butil metoksi di benzoyl metanın maksimum absorpsiyon noktası 358 nm'dir. Yani UVA'yı bilinen diğer gün perdelerinin hepsinden iyi tutar. Fakat UVB'yi zayıf tutar ve toksik etkileri henüz bilinmemektedir. Kombine kullanımlar için çok uygundur.³

Avrupa'daki pek çok üründe p-metoksi-2-etil hekzil sinnamat, 2-fenil benzimidazol-5 sülfonik asit, 2-fenil-5-metoksi benzofenon ve 4-tert-butil-4-metoksi dibenzoyl metan kullanılmaktadır.^{2,5}

Gün perdelerinin etkinlikleri, **Güneşten Korunma Faktörü (GKF = SPF)** adı verilen bir ölçümle sayısal olarak değerlendirilmeye ve standardize edilmeye çalışılmıştır:

$$\text{SPF (GKF)} = \frac{\text{Korunan Derideki MED}}{\text{Korunmasız derideki MED}}$$

Faktör değeri güneşe direncin kaç kat arttığını gösterir. 15 GKF değerindeki bir madde UVB'nin % 95'ini tutar.^{2,3,6,9,11} GKF'nin tam bir standardizasyonu yoktur. Aynı faktörlü preparatlardan aynı sonuçlar alınmayabilir. Saptama sırasındaki çevre faktörleri, ışık kaynağı, kişiye bağlı faktörler, taşıyıcının özellikleri, pH'sı, ısı gibi faktörlerle değişebilmektedir.^{3,19,20} Yayıp ışınlarla değerlendirilenlerde, gün ışığında değerler düşmektedir.^{3,12} Homomentil salisilatın % 8'lik preparatı 3.5 - 4.5 GKF değeri ile standart kabul edilmiştir.⁹

GKF'yi arttırmak için bu maddelerin kombinasyonları yapılır.^{2,3,8,12} Örneğin % 8'lik oktil dimetil PABA, 8 GKF değerinde iken, % 3 oksibenzen ile birlikte 20 GKF'ye çıkar.¹² Kombinasyonlarla GKF değeri, kaynaklardan bulunabildiği kadarı ile 34'e kadar çıkmıştır.²¹ Bu kombinasyonlar absorpsiyon spektrumunu genişletmek için de kullanılır. En sık PABA esterlerinden biri ile birlikte, benzofenon, sinnamat veya salisilatlardan bir veya

birkaçı kullanılır.^{2,3,6,10,12} Bir araştırmada 30 bileşim arasında oktil metil PABA ile oksibenzen ikilisi en iyisi olarak bulunmuştur.¹⁰ Bu maddelerin yeni geliştirilen polimerleri de spektrumu genişletmektedir.⁸ Spektrumun genişliği ve absorpsiyonun maksimum noktasında çözücüler de etkili olabilmektedir.^{3,10}

Gün perdelerinin UVA'ya karşı etkinlikleri de giderek artmaktadır. «*Contralum Ultra*» adlı preparat (fenil benzimidazol-5-sülfonik asit, metil benziliden kamfor ve izopropil di benzoil metan) hem UVA'ya bağlı PLE gelişimini engellemiş²² ve hem de PUVA tedavisi sırasında lezyonsuz alanların korunmasında başarılı olmuştur.²³ İkinci çalışmada *Roc Totale* de denenmiş (sinnamik ester ve oksibenzen) ve aynı başarıyı göstermiştir.²³ UVA'dan korunmayı ölçmek için de psoralenle fotosensitize edilmiş deride «fototoksik koruma faktörü» ölçüsü geliştirilmiştir. Fakat bunun kullanımı GKF kadar yaygın değildir.³

Gün perdelerinin hiç birinde duyarlanmalar dışında ciddi yan etkiler görülmemiştir. Geniş yüzeylere kullanıldığında bile sistemik toksisite saptanmamıştır.³

Bir gün perdesinin başarısında maddenin fiziksel özellikleri ve taşıyıcıların özellikleri de önemli rol oynar. Deriye sürülen etkin maddenin suyla uzaklaştırılmaya direncine «*Substantitive* = Dayanıklılık» adı verilir. Uzun süreli bir etki için stratum korneuma bağlanma önemlidir ve bu özellik lipofilik olanlarda oldukça iyidir. İki veya daha fazla gün perdesinin bir arada kullanılması da dayanıklılığı arttırabilir.^{6,10} Yeni geliştirilen polimerlerde de dayanıklılık arttırılmaktadır. Özellikle, suda çözünmeyen fakat sabun gibi hafif alkalilerde kolayca çözünen polimerler geliştirilmektedir.^{5,8,10} Özellikle akrilatlar, benzoatlar, karboksilik asit içeren bileşikler örnek verilebilir.^{5,8} Taşıyıcılar da etkin maddeyi iyi çözerek homojen yayma dışında, ikinci bir işlev olarak suya direnci arttırabilirler. Özellikle deriye iyi tutunan, suyla çıkmayan bir çözücü dayanıklılığı arttırır.^{3,10,13} Özellikle S / Y tipi bazlar bu yönde iyidir, sık uygulama gerektirmedikleri gibi derinin nemini de korurlar.^{2,3,13,24}

Taşıyıcıların yan etkileri arasında ise yine irritasyon ve allerjik kontakt dermatit sık olmamakla birlikte ön plandadır.³ Bunların yanısıra bazı pre-zervatiflerin de bu tip reaksiyonlar gösterebildiği bildirilmiştir.¹⁸

Gün perdelerinin kronik güneş hasarına karşı da iyi bir koruyuculukları olduğu gösterilmiştir.^{2,3,5,25-27} Kronik hasardan korunmak için erken yaşlardan başlanarak GKF 15 veya üzerindeki bir preparat uygulanmalıdır. Gündelik uygulama yalnızca güneş gören alanlara yapılmalıdır.² Gerek non-melanoma deri kanserlerinin önlemede, gerekse bağ dokusu hasarını önlemede etkinlikleri gösterilmiştir.^{2,3,25-27} Uzun süre koruma sürdürüldüğünde bağ dokusundaki daha önceden var olan yıkımın da onarılabilirdiği gösterilmiştir.^{3,26} Melanomu önlemedeki etkinlikleri ise zaman içinde görülecektir. Nedeni kesin belli olmamakla birlikte ultraviyoleye bağlı immunosupresyonu önleyemediği gösterilmiştir. Bu nedenle kseroderma pigmentosum ve benzeri yüksek kanser riski olan durumlarda, gün perdelerine güvenerek ultraviyole etkisinde uzun süre kalınmamalıdır.²⁷

Pratik uygulamada iyi sonuç alabilmek için bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Uygulamanın güneşe çıkmadan 1/2 - 2 saat önce yapılması optimal etki için önemlidir. Birim alana yeterli miktarda koruyucu (2 mg / cm²) sürülmelidir.^{2,3,6,20} Güneşten korunması istenen tüm alanlar boşluk bırakmadan düzgün kaplanmalıdır. Gün perdelerinin tipinin seçimi de amaca uygun olmalıdır. Bronzlaşma için UVB'yi tutup, UVA'yı bırakan bir ürün seçilmelidir. Koruma faktörü ise deri tipine göre belirlenebilir. Deri tipi 1 - 2 olanlara 10'un üzerinde, 3 - 4 olanlara 6 - 8 faktörlü koruyucular önerilir.³ PLE ve diğer fotodermatozlarda duyarlılık hangi dalga boylarına ise ona göre seçim yapılır.^{2,4} İlaça bağlı fototoksisite veya allerjilerde çapraz reaksiyondan kaçınmak için PABA ve esterleri kullanılmamalıdır.³

Esmer tenlilerde güneş hasarının az olması gözleminden hareketle, deri renginin koyulaştırılması bir koruma yolu olarak düşünülmüştür. Çok mantıklı ve çekici gibi görünen bu yöntemde kontrollü ultraviyole uygulaması ile derideki uyarılabilir (fakültatif) deri rengi, uyarılmaya çalışılır. Epidermise granüler ve amorf biçimde yayılan melanin, kesin belli olmayan bir şekilde koruyucu etki yapar. Melanozomların ışınları saçması ve ısıya çevirmesi, radyasyonu absorplayarak oksidasyon başlatması ve melaninin, ultraviyole etkisi ile oluşan serbest radikalleri baskılaması koruma mekanizması olabilir. Ayrıca derinin ultraviyole etkisi ile kalınlaşmasının da koruyucu etkiyi arttırdığı bilinmektedir.² Bu yöntemle 3 ve 4üncü deri tiplerinde sonuç alınabilir; fakat 1 ve 2nci tiplerde etkisizdir.^{2,28-30} Bu görüşün karşısında olanlar ise bu bronzlaşma sırasında oluşan hasarın, doğrudan güneşle oluşandan farklı olmayacağını savunmaktadırlar.²

Aynı düşüncé geliştirilerek, yerel psoralenle deride hızlı bir bronzlaşma elde edilmesi bir korunma yöntemi olarak ortaya getirilmiştir.^{2,28-31} Çok düşük konsantrasyondaki psoralenlerin yeterli olabildiği gösterilmiş ve en çok 5-MOP kullanılmıştır. Eritem gelişimini önlemek için UVB'ye karşı etkili bir gün perdesi ile (etil-hekzil para metoksi sinnamat ve benziliden kamfor gibi) birlikte kullanılır.²⁸⁻³¹ Psoralensiz uygulamaya kıyasla 5 - 7 kat fazla koruma sağladığı gösterilmiştir. Bu yöntem, fototip 1 ve 2'de de etkili bulunmuştur.²⁸ Bu yöntemin risklerinin de abartıldığı kadar fazla olmadığı söylenmektedir. Gün perdelerinin varlığının fotokanserojen etkiyi kaldırdığı fareler üzerinde gösterilmiştir.^{28,31} DNA hasarına karşı da koruma, hücre kültürlerinde gösterilmiştir.²⁹

Bazı yazarlar ise psoralenlerin sitotoksik mutajenik ve karsinojenik olduğunda ısrar edip, aksini bildiren çalışmaların yetersiz olduğunu vurgulamaktadırlar.³

Tablo 3. Bazı Ürünler ve Koruma Faktörleri

ÜRÜN	Koruma Faktörü	TÜRÜ
Total Cover Sun Block (Clinique)	SPF 30	Hafif Krem
Oil Free Sun Screen (Clinique)	SPF6	Sprey-losyon
Face Zone Sun Block (Clinique)	SPF15	Hafif Krem
Eye Zone Sun Block (Clinique)	SPF14	Krem
Suntan Encourager (Clinique)	SPF4	Losyon
Ecran Total Invisible (Clarins)	Protection 9	Emülsiyon
Creme Solaire Anti Rides (Clarins)	Protection 6	Krem
Golden Beauty Sun Gel (Helena Rubinstein)	Index 2	Jel
Golden Beauty (Helena Rubinstein)	Index 4	Emülsiyon
Golden Beauty (Helena Rubinstein)	Index 6	Emülsiyon
Creme Anti Infra-Rouges (Lancome: Conquete du Soleil)	IP15	Krem
Voile Protecteur Non Gras (Lancome: Conquete du Soleil)	IP10	Sprey
Lait Solaire Hydratant Waterproof (Lancome: Conquete du Soleil)	IP6	Süt
Gelee Fraiche de Bronzage (Lancome: Conquete du Soleil)	IP4	Jel
Bronzage Extreme (Lancome: Conquete du Soleil)	Yok	Jöle
Sensitive Sun Cream (Lancaster)	6	Krem
Sun Wrinkle Cream (Lancaster)	4	Krem
Tanning Emulsion (Lancaster)	4 ve 2	Süt
Sun Block Cream (Lancaster)	Maks. Korunma	Krem
Oil Free Sun Lotion (Lancaster)	6	Yağsız Losyon
Tan Deepener (Lancaster)	Yok	Jel
Ecran Total Opaque (Roc)	15	Krem

Tablo 3. Bazı Ürünler ve Koruma Faktörleri (Devam)

ÜRÜN	Koruma Faktörü	TÜRÜ
Creme Solaire Haute Protection (Roc)	8	Krem
Gel Solaire Filtrant Non Gras (Roc)	5	Jel
Creme Solaire Hydratant (Roc)	3	Krem
Lait Solaire Hydratant (Roc)	2	Süt
Stick Ecran Total (Roc)	15 +	Ruj şeklinde
Ultrablock (Sebastian)	SPF 29	Süt
Waterproof Sunblock (Sebastian)	SPF 15	Krem
Protective Sunscreen (Sebastian)	SPF 8	Süt
Golden Tanning Lotion (Sebastian)	SPF 4	Losyon
All Over Moisture Spray for Hair Face and Body (Sebastian)	Yok	Sprey
Sun Out For Sensitive Skin 20+ (Estée Lauder)	SPC ve +20	Losyon
Advanced Protection Formula 12 (Estée Lauder)	SPC ve 12	Süt
Oil Free Tanning Formula 6 (Estée Lauder)	SPC ve 6	Süt
Golden Bronzing Oil 2 Spray (Estée Lauder)	2-/3	Spray
Age Shield Sun Cream For Face (Estée Lauder)	SPC ve 6	Krem
Anti Wrinkle Sun Cream For Face (Estée Lauder)	SPC ve 2	Krem
Bitkisel Yağ (Ambre Solaire)	2	Yağ
Tropikal Yağ (Ambre Solaire)	2	Yağ
Yağsız Güneş Yağ (Ambre Solaire)	2	Yağ
Güneş Sütü (Ambre Solaire)	3 - 5	Süt
Yüksek Korum Fak. Süt (Ambre Solaire)	12	Süt
Güneş Kremi (Ambre Solaire)	10	Krem
Bergasol 1 - 4 (Bergasol)	4 (Yakma F.1)	Süt
Bergasol 2 - 3 (Bergasol)	3 (Yakma F.2)	Yağ
Bergasol 3 - 3 (Bergasol)	3 (Yakma F.3)	Süt
Bergasol 4 - 3 (Bergasol)	3 (Yakma F.4)	Yağ
Bergasol 7 (Bergasol)	1 (Yakma F.7)	Süt
Bergasol 1 - 8 (Bergasol)	8 (Yakma F.1)	Krem
Bergasol Ekran Total (Bergasol)	Yüksek koruyucu	Yağ
Bergasol 4 - 2 (Bergasol)	2 (Yakma F.4)	Yağ

Kaynaklar

- 1 - Urbach F : Light protection and photodermatoses. *Dermatology in Five Continents*'de. Ed. Orfanos CE, Stadler R, Gollinck H. Berlin, Springer Verlag, 1987; 59-60.
- 2 - Pathak MA : Sunscreens. *Dermatologic Clinics* 1986;4: 321-324.
- 3 - Taylor CR, Stern RS, Leyden JJ, Gilchrist BA : Photoaging, photodamage and photoprotection. *J Am Acad Dermatol* 1990;22: 1-15.
- 4 - Morison JL : Light related disorders and thermal injuries. *Current Therapy in Dermatology*'de. Ed. Provost TT, Farmer EK. Philadelphia, BC Decker Inc, 1985; 161-163.
- 5 - Pathak MA, Fitzpatrick TB, Greiter F, Kramp EW : Preventive treatment of sunburn, dermatohileosis and skin cancer with sunprotective agents. *Dermatology in General Medici-*

- ne'de. Eds. Fitzpatrick TB ve ark. New York, McGraw Hill, 1987; 1507-1522.
- 6 – Wolf PD, Davidson TM : Sunscreens. *Geriatric Dermatology*'de. Ed. Newcomer VD, Young EM. New York, Igaku-Shoin, 1989; 119-124.
 - 7 – Greiter F, Bilek P, Daskoczil S : History of sunscreens and the rationale for their use. *Principles of Cosmetics for the Dermatologist*'de. Eds Frost P, Horwitz SN. St Louis, CV Mosby, 1982; 187-206.
 - 8 – Alexander P : Sunscreen, suntan, sunburn preparations. *Harry's Cosmeticology*'de. 6. Baskı. London, Leonard Hill Books, 1973; 306-333.
 - 9 – Güven KC : *İlaç ve Kozmetik Formülleri*. İstanbul, Modern Reprodüksiyon, 1985; 268-272.
 - 10 – Horwitz SN, Keith AD, Snipes W : Newer sunscreens. *Principles of Cosmetics for Dermatologists*'de. Eds. Frost P, Horwitz SN. St Louis, CV Mosby, 1982; 210-216.
 - 11 – Griffiths JAD, Wilkinson JD : Topical therapy. *Textbook of Dermatology*'de. Eds. Rook A ve ark. Oxford, Blackwell, 1986; 2529-2571.
 - 12 – Draelos ZK : *Cosmetics in Dermatology*. New York, Churchill Livingstone, 1990; 164-166.
 - 13 – Roelandts R, Vanhee J, Baname A ve ark : A survey of UV absorbers in commercially available sun products. *Int J Dermatol* 1983;22: 247-256.
 - 14 – Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH : *Dermatologie und Venerologie*. 3üncü Baskı. Berlin, Springer Verlag, 1984; 1009-1015.
 - 15 – Bruge M, Fragert S, Grunberger B : Occurrence of PABA and benzocaine as contaminants in sunscreen agents of PABA type. *Photodermatol* 1985;1: 277-285.
 - 16 – Gasparo FP : PABA: Friend or foe. *Photodermatol* 1986;3: 61-64.
 - 17 – Gasparo FP : UV induced photoproducts of PABA. *Photodermatol* 1985;2: 151-157.
 - 18 – Kalimo K, Fagerlund VL, Jansen T : Concomitant photocontact allergy to a benzophenone derivative and a sunscreen preservative. *Photodermatol* 1984;1: 315-317.
 - 19 – Garryn MA, Murphy GM, Gibbs NK, Hawk JLM : Are the protection factors assigned to proprietary sunscreen products misleading. *Photodermatol* 1986;3: 104-106.
 - 20 – Rapaport MJ : Sunscreening agents and SPF. *Int J Dermatol* 1983;22: 293-294.
 - 21 – Cesarini JP, Charden A, Binet O ve ark : High protection sunscreen formulation prevents UVB-induced sunburn cell formation. *Photodermatol* 1989;6: 20-23.
 - 22 – McFadden N : UVA sensitivity and topical photoprotection in PLE. *Photodermatol* 1984;1: 76-78.
 - 23 – Douglas WS, Railton R, Newmann PN : Sunscreens and PUVA. *Photodermatol* 1985;2: 242-252.
 - 24 – Deschamps DL : Influence of formulation on sunscreen water resistance. *Photodermatol* 1986;3: 52-53.
 - 25 – Seiji A, Jung EG : In vitro evaluation of the photoprotective efficacy of sunscreens against DNA damage by UVB. *Photodermatol* 1986;3:56-59.
 - 26 – Kligman LH, Kligman AM : The nature of photoaging - its prevention and repair. *Photodermatol* 1986;3: 215-227.
 - 27 – Young AR : Senescence and sunscreens. *Br J Dermatol* 1990;122(Suppl 35): 111-114.
 - 28 – Fitzpatrick TB, Farlot P : Photoprotection by psoralens yes or no. *J Med Chir Dermatol* 1990;17: 15-19.
 - 29 – Lane-Brown MM : Pigmentogenic properties of psoralens. *Güneş Kozmetiklerinde Yeni Gelişmeler Toplantısı*, İstanbul, 1990.
 - 30 – Young AR : Protective value of psoralen induced pigmentation. *Güneş Kozmetiklerinde Yeni Gelişmeler Toplantısı*, İstanbul, 1990.
 - 31 – Forlot PE : Photobiologic properties of psoralens - Photochemical and pharmacological aspects. *Güneş Kozmetiklerinde Yeni Gelişmeler Toplantısı*, İstanbul, 1990.

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar ve Artış Nedenleri

Prof. Dr. Hamdi R. MEMİŞOĞLU

Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek büyük artışlar olduğu gözlenmektedir.

1970'ler öncesinde, klasik olarak, cinsel yolla bulaşan hastalıklar denildiğinde sifiliz, yumuşak şankr, gonore, lenfogradüloma venereum ve granülo- ma inguinale akla gelirdi. 1970'li yıllarda herpes genitalis, 1980'li yıllarda ise AIDS cinsel yolla bulaşan hastalıkların en korkulanlarından olarak kla- sik tabloya eklenmişlerdir. Günümüzde bu kavram içerisine cinsel birleş- me ya da yakınlaşma ile çiftlerin birbirlerine bulaştırdıkları değişik hasta- lıklar da alınmaya başlamıştır. Cinsel yolla bulaşabilen hastalıklar, Tablo 1'deki şekilde sınıflandırılabilir.

Tablo 1. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

1. Ülserli hastalıklar:	4. Akıntılı hastalıklar
-Sifiliz	-Gonore
-Ulkus molle	-Nongonokoksal üretritler
-Granüloma inguinale	5. Vajinitisler
-Herpes genitalis	-Trichomonas' e bağlı vajinitis
2. Papüllü ve nodüllü hastalıklar	-Monilyal vajinitis
-Lenfogradüloma venereum	-Bakteriyel vajinitis
-Verruka vulgaris	6. İnfeksiyöz hepatit
-Molluskum contagiosum	7. AIDS
3. Paraziter hastalıklar	
-Scabies (uyuz)	
-Pedikülozis pubis	

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların epidemiyolojisine kısaca göz attığımızı- da;

XVI. yüzyılın başlarında Avrupa'da büyük epidemiler yapan sifiliz ülke- mizde Kırım savaşıdan sonra yaygın olarak görülmeye başlanmış ve özel- likle, İstanbul, Bolu, Kastamonu (Safranbolu, Bartın) ve Karadeniz sahilin- deki illerde yoğunluk kazanmıştır.

İstanbul dışındaki il ve ilçelerde hastalığın yoğunluk göstermesinin nedenlerinden en önemlileri Bartın limanının dolayısıyla Safranbolu'nun ticari amaçlarla kullanılması ile Kastamonu ve Bolu gibi illerdeki bölge halkının İstanbul'a ahçı veya değişik amaçlarla giderek çalışmalarınıdır.

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların dünyadaki ve ülkemizdeki sayılarına baktığımızda, 1943'de penisilinin sifiliz tedavisine girmesi ve bunu takip eden 8 - 10 yıl içinde ana ilaç olarak kabul edilmesiyle sifiliz sayısında dünyada önemli gerilemeler sağlandığı görülmektedir.

ABD'de 1951 yılında 14.485 olgu rapor edilmesine rağmen 1956'da tüm zamanların en düşük rakamı olarak 6.392 olgu bildirilmiş, 1965'de insidans 23.338 rakamına tırmanmıştır. Bu rakamlar 1980'e gelene kadar 21-25.000 arasında değişerek az çok sabit kalmıştır. Bu süre içerisinde sifilizin homoseksüel erkeklerde bazen pandemiler oluştururken, heteroseksüel popülasyondaki sıklığının azalmaya başladığı görülmüştür. 1970'li yılların ortalarında tüm vakaların yarısına yakın kısmının homoseksüel erkeklerden oluştuğu gözlenmektedir. 1970'li yıllardan sonra sıklık tekrar hızla yükselmiş, 1975 yılında Dünya Sağlık Örgütü dünyada her yıl 50 milyon kişinin sifilize yakalandığını bildirmiştir. 1980'de ABD'de 20.204 olan rakam 1987'de 35.147, 1988'de 40.117 olarak belirtilmiştir. Günümüzde hastalığın zenciler, *Hawai*'liler ve beyazlardaki özellikle beyaz kadınlardaki oranın arttığı gözlenirken homoseksüel erkeklerdeki sıklığının azaldığı görülmektedir. Bu büyüyen AIDS tehlikesinin homoseksüel cinsel ilişkiyi azaltmasına bağlanabilir.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıkı takipler sonucu sifilizin 1958'lere kadar azaldığı fakat daha sonra özellikle hastalığı kontrol altına almanın vermiş olduğu rahatlık ve buna bağlı olarak takip ve kontrollerin azaltılması sonucu hastalığın insidansının arttığı gözlenmiştir. Kayıtlar incelendiğinde giderek azalan sifilizin yetmişli yıllardan sonra tekrar gündeme geldiği ve 1978'de oldukça yüksek bir sıklığa eriştiği, günümüzde de belirgin bir artış gösterdiği izlenmektedir. (Tablo 2 - 5).

Diğer cinsel yolla bulaşan hastalıkların 1989 yılı ABD istatistikî bilgilerine göre (Tablo-6) 500 bin yeni herpes genitalis, 1.6 milyon genital verruka, 2 milyon gonore, 4.6 milyon Chlamydia infeksiyonu bildirildiği görülmektedir. Ülkemizdeki istatistikî bilgilere sahip olmadığımız için bizlerde bu kriterleri göz önüne almak zorundayız.

Tablo 2. Sağlık Bakanlığı (28.02.1990)
Türkiye Geneline Sifiliz Olgularının Yıllara Göre Durumu

Yıllar	Geçen Yıldan Devir	Kayıda Alınan	Kayıttan Çıkan	Yıl Sonu Mevcut
1979	11027	887	1257	10057
1980	10667	650	990	10317
1981	10317	562	734	10145
1982	10145	594	1770	8969
1983	8989	588	2278	7278
1984	7278	751	3019	5010
1985	5010	545	1478	4077
1986	4077	468	593	3952
1987	3952	357	546	3763
1988	3763	362	761	3364
1989	3364	122	141	3345

Tablo 3. Ankara Deri ve Tenasül Hastalıkları Dispanserinde Kayıtlı Sifilizli Hastalar

	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
K	16	16	17	8	14	19	13	21	25	13
E	37	28	19	20	24	18	31	50	50	31
	53	44	36	28	38	37	44	71	75	44

Tablo 4. İstanbul Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kliniğine Başvuran
Sifilizli Olgular

1987	37
1988	52
1989	46

Tablo 5. Adana İlinde Sifiliz Olgularının
Yıllara Göre Durumu

Yıllar	Geçen Yıldan Devir	Yeni Kayıt	Kayıttan Çıkan	Yıl Sonu Mevcut
1987	33	9	17	25
1988	25	2	21	6
1989	6	8	8	6

Tablo 6. 1989 Yılı ABD'ne ait İstatistiki Bilgiler

Klamidya İnfeksiyonu	4.600.000
Gonore	2.000.000
Genital Verrüler	1.600.000
Herpes Genitalis	500.000
Sifiliz	50.000

Son yılların en önemli cinsel yolla bulaşan hastalıklarından biri olan AIDS'e göz atıldığında 1990 yılında dünyadaki 150 ülkede 1.100.000 AIDS'li, 10 milyon HIV pozitif olgu bulunduğu, 2000 yılında AIDS'li olgu sayılarının 5 - 6 milyon

HIV pozitif olgu sayısının 15 - 20 milyon olacağı tahmin edilmektedir (Tablo 7).

Tablo 7. Sağlık Bakanlığı (28.02.1990) Ülkelere Göre AIDS ve HIV Pozitif Olguların Dağılımı

ÜLKELER	HIV Pozitif Olgular (No.)	AIDS (No.)	Toplam (No.)
Türkiye	65	29	94
Amerika B.D.	2	1	3
Almanya	2	0	2
İran	1	0	1
İspanya	1	0	1
İsviçre	1	0	1
İtalya	1	0	1
Japonya	2	0	2
Kıbrıs	2	0	2
Pakistan	1	0	1
Uganda	1	0	1
Zaire	0	1	1
Toplam	79	31	110

Ülkemizde 18.02.1990 tarihine kadar 31 AIDS'li, 79 HIV pozitif olgu saptanmıştır.

Tablo 8'de ülkemizde saptanan AIDS olgularının, Tablo 9'da ise bulaşma yollarının ve yıllara göre dağılımları görülmektedir.

Cinsel yolla bulaşan hastalıkların artış nedenlerine göz attığımızda;

Tablo 8. Sağlık Bakanlığı 28.02.1990 Öncesi Bulaşma Yolları ve Yıllara Göre AIDS Olgularının Dağılımı

BULAŞMA YOLLARI	Y I L L A R					TOPLAM
	1985	1986	1987	1988	1989	
Hemofili	0	1	3	0	0	4
Kan Transfüzyonu	0	0	2	3	2	7
İlaç Bağımlısı	0	0	0	3	2	5
İlaç bağımlısı + Homoseksüel	0	0	0	0	1	1
Homoseksüel ilişki	0	0	0	1	3	4
Erkek Homobiseksüel	1	1	1	1	1	5
Bilinmeyen	0	0	3	1	1	5
TOPLAM	1	2	9	9	10	31

Tablo 9. Sağlık Bakanlığı (28.02.1990 Öncesi) Bulaşma Yolları ve Yıllara Göre HIV Pozitif Olguların Dağılımı

BULAŞMA YOLLARI	Y I L L A R					TOPLAM
	1985	1986	1987	1988	1989	
Hemofili	-	-	3	1	1	5
Kan Transfüzyonu	-	-	4	1	1	6
İlaç Bağımlısı	-	-	5	6	7	18
İlaç Bağımlısı + Homoseksüel	-	-	2	1	1	4
Homoseksüel ilişki	-	-	4	7	4	15
Erkek Homobiseksüel	1	-	3	3	3	10
Bilinmeyen	-	-	11	4	6	21
Toplam	1	-	32	23	23	79

- 1 - Eğitim yetersizliği,
- 2 - Fahişelik, gizli fahişelik, eşcinsellik,
- 3 - Toplumun sosyo-ekonomik yapısında meydana gelen bozukluklar,

örneğin;

- Ahlak kavramındaki değişiklikler nedeniyle seksüel aktivitenin erken yaşta başlaması ve gittikçe artış göstermesi;

- Köylerden şehirlere ve dış ülkelere göçler;

- Gittikçe gelişen iç ve dış turizm;

- Fuhuş yaparak para kazanmaya yönelik dış turizm;

- Bazı çevrelere göre gittikçe zorlaşan, bazı çevrelere göre gittikçe kolaylaşan hayat şartları;

- Savaş;

- İkinci bir iş arama gayreti;

- Bir aylık çalışma karşılığı elde edilen asgari ücretin telekızın bir saati-ne eşit olması;

- Cinsel ilişki yöntemlerinin değişikliklere uğraması;

- Uyuşturucu ve alkol alışkanlıklarının artması;

4 – Genelev ve gizli buluşma yerleri ile mücadele ve kontrollerin yetersizliği,

5 – Konsepsiyonel yöntemler ve ilaçlar ile cinsel ilişki sonucu gebe kalma korkununun ortadan kalkışının cinsel ilişki ile oluşan hastalıkların artışı-ndaki en önemli noktalar olduğunu görmekteyiz.

60'lı yıllarda başlayan aşırı serbest, kural dinlemeyen gençlik akımları beraberinde uyuşturucu alışkanlıkları ve cinsel serbestliği de getirmiştir.

Cinsel serbestliğe ve çok eşliliğe bağlı olarak artan cinsel yolla bulaşan hastalıklardan 70'li yıllarda herpes genitalis'in 80'li yıllarda ise AIDS'in ön plana çıktığını görmekteyiz. Herpes genitalis ve AIDS gibi cinsel yolla bulaşan hastalıkların büyük korkular yaratması cinsel doyumluluğa ulaşmış toplumları tekrar tek eşliliğe yöneltmektedir.

60'lı yıllardaki cinsel yolla bulaşan hastalıklardaki artış yalnız gençlik hareketlerine değil, uzak doğudaki, Orta ve Güney Amerika'daki savaşlara da bağlanabilir.

Sosyoekonomik düzeyi düşen toplumlarda gizli ve açık fahişeliğin arttığı hatta bazı ülkelerde buna hükümetlerin göz yumduğu hatta desteklendiği görülmektedir. Tayland'da 1989 yılında, 10-12 yaşları arasında 500.000 fahişe olduğu bildirilmektedir.

Bugün dünyada turizm endüstrisi içinde seks turizminin devletlerce desteklediği ülkeler de mevcuttur ki bunlara en iyi örnek Tayland ve Filipin-

lerdir. Havaalanlarında ve lüks otellerde pahalı eskort servisleri yanında sokakta çok ucuza seksin pazarlandığı demirperde ülkelerinde devlet kontrolünde devam eden seks turizminin son yıllarda ülkemize doğru kaymıştır ki, bunu gazetede dahi görmekteyiz.

Ülkemizdeki duruma göz atacak olursak sosyal düzeyini yükseltmek isteyen fakat ekonomik yetersizliği olan kişiler de ikinci bir iş arama gereği duymakta, en kolay iş imkanını da kendini pazarlamakta bulabilmektedir.

Diğer ülkelerle yurdumuz kıyaslandığında rakamlarımızın küçük görülmesi ihbar müessesesinin çalıştırılmamasına bağlıdır. Bugün Türkiye’de üniversite hastaneleri ile devlet hastaneleri dışında (oda çok kör total) kimse ihbar müessesesini çalıştırmamaktadır.

Seks ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar son yıllara kadar ülkemiz için bir tabu idi. Ancak bu günlerde rahatça konuşulabilmekte ve yazılabilmektedir.

Ülkemizde fahişelik, eşcinsellik ve aşırı serbestlik toplumumuzda reddedilen davranışlar arasında yer almaktadır. Bakirelik halen önemli bir sosyal faktördür.

Toplumumuzda bu gibi faktörler bulunmasa idi cinsel yolla bulaşan hastalıklardaki sayı belki çok daha yüksek olabilirdi.

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıkların Önlenmesinde;

1. Fuhuşla etkin mücadele yapılmalıdır.
2. Genelevler bulaşıcı hastalıklar yönünden sıkı kontrol edilmelidir.
3. Toplum cinsellik yönünden eğitilmelidir. Çocuklarımız hala cinsiyet konusunda soru yönelttiklerinde ne cevap vereceğimizi dahi bilememekteyiz. Bu nedenle ilkokuldan, ortaokuldan sonra cinsiyet üzerine eğitim verilmelidir.
4. Cinsel hastalıklar ve bulaşma şekilleri ile bunlardan korunma yöntemleri yazılı, sözlü ve görsel basında sık sık yer verilerek açıkça topluma öğretilmelidir.
5. Bizler deri hastalıkları ve zührevi hastalıklar uzmanları olduğumuzu unutmuyarak konuya önemle eğilmeliyiz. Multidisiplineer çalışmalar yanında konuya sahip çıkmalıyız.

Genital Akıntılarda Tanı Yöntemleri

Doç. Dr. Server SERDAROĞLU, Prof. Dr. Orhan BARANSÜ

Genital akıntılarının tanı yöntemlerinden bahsedebilmek için öncelikle genital akıntılarının etyolojisini(Tablo 1) ve özellikle de cinsel ilişki ile bulaşan etkenleri(Tablo 2) gözden geçirmek gerekmektedir.

Tablo 1. Genital Akıntılarının Etiyolojisi^{1,3,9}

-
1. Mikrobiyel
 2. Travmatik (mekanik, kimyasal, termik)
 3. Allerjik (çoğunlukla ilaç allerjileri)
 4. Lokal Hastalıklar (üretra varisleri, kondilomata aküminata, liken plan vs)
 5. Sistemik Hastalıklar (Tbc, Reiter, Pemfigus, Behçet, Stevens-Johnson sendromu, Gut, Pellagra, üratüri, fosfatüri)
 6. Psşik (venerofobi vs)
-

Tablo 2. Genital Akıntı Sebebi Olan Mikrobiyel Etkenler^{1-3,6,7,9}

-
- A. Bakteriyel
- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| - Neisseria gonorrhoeae | - Chlamydia trachomatis |
| - Ureaplasma urealyticum | - Mycoplasmalar |
| - Gardnerella vaginalis | - Bacteroides cinsleri |
| - Mobilincus cinsleri | - Stafilokoklar |
| - Streptokoklar | - Shigellalar* |
| - Salmonellalar* | |
- B. Viral
- HSV Tip II
- C. Mikotik
- Candida albicans
- D. Protozoonlar
- Trikomonas vaginalis
 - Giardia lamblia*
 - Entamoeba histolitika*
-

(*) Özellikle homoseksüellerde ve rektal ilişkide bulunanlarda görülür.

Genital akıntılar ise anatomik farklılıklar nedeniyle erkek ve kadında ayrı ayrı incelenecektir:

Erkeklerdeki Genital Akıntılar

Erkeklerdeki genital akıntılar klinikte karşımıza üretrit tablosu ile gelmektedir. Bu durum cinsel ilişkiden birkaç gün ya da birkaç hafta sonra ortaya çıkan, genellikle dizüri ile birlikte olan, pürülan ya da müköpürülan olan bir akıntıyı tanımlamak için kullanılmaktadır.^{1,2} Daha nadiren ise hematüri ve pollaküri de ortaya çıkabilir.¹

Erkeklerde görülen en sık üretrit etkenleri:

- Neisseria gonorrhoeae
- Chlamydia trachomatis
- Ureaplasma urealyticum
- Mycoplasma hominis' dir.

Erkek Üretritinde Diagnostik Yaklaşım

- 1.Klinik bulgu
- 2.Üretrit tamsı(üretral akıntı, üretra kazıntısı ve idrar sedimentinde lökositlerin saptanması)
- 3.Üretritin ayrımı
 - a-Gonokoksik üretrit (GÜ)
 - b-Nongonokoksik üretrit (NGÜ)

Klinik bulgular, yani üretral akıntının özelliği bazı farklılıklar göstermekte ise de etyoloji konusunda belirgin bir fikir veremez.¹ Her ne kadar gonorede akıntı çok miktarda ve pürülan, buna karşın NGÜ'de çok miktarda ve pürülan olabildiği gibi az miktarda ve mukoid de olabildiği biliniyorsa da pek anlamlı değildir. Klamidyal üretritte sabah akıntısının belirgin olduğu ve günün diğer saatlerinde farkedilmediği şeklinde özellikler var ise de, bazan akıntı meatusta kuruyarak grimsi bir kabuk oluşur ve akıntı sabahları daha fazla gibi görünebilir.² Akıntı ve dizüri gonoreli olguların % 71'inde mevcut iken NGÜ'li olguların % 38'inde gözlenmektedir. Yani gonoreli olguların 1/3'ü ve NGÜ'li olguların 2/3'ü asemptomatik veya hafif seyirli olduğundan klinik özellikler genelde diagnostik değildir.¹ Bu nedenle öncelikle etkene yönelmeden yapılması gereken üretrit tanısına varabilmektir. Üretrit tamsı için ya üretral akıntı veya üretral kazıntı ya da idrar incelenir.

Üretral akıntı alınmak istendiğinde belirgin bir akıntı yok ise çok ince bir tamponlu çubuk üretranın fossa navikülaresine sokulur ve döndürüle-

rek alınan materyal lam üzerine yayılır.^{1,2} Daha sonra lam alevde fikse edilerek 1 dakika süreyle metilen mavisiyle boyanır.¹ Mikroskopta 1000 büyütmede her sahada 4 veya daha fazla lökosit bulunması üretrit varlığını gösterir.¹

Üretrit tanısında idrar sedimentinden de faydalanılabilir. Bunun için hastanın sabah idrarını yapmadan gelmesi veya en az 4 saat süreyle idrarını yapmamış olması gerekmektedir.^{1,2} Alınan idrarın 10 - 15 ml'si 10 dakika santrifüje edilir. Daha sonra 0,5 ml'si kalana kadar fazlası dökülür ve bu kalan 0,5 ml'lik kısım karıştırılır. İdrar sedimentinde 400 büyütme mikroskopta en az 20 lökositin en az 5 sahanın 2'sinde bulunması üretrit lehinedir.¹ Ancak üretritin anterior üretrit mi, posterior üretrit mi yoksa prostatite mi bağlı olduğunu anlamak için 3 bardak deneyi önerilmektedir.⁶ Birinci bardağa 20 ml idrar alınır ki bu anterior üretradan gelir. İkinci bardak hemen hemen idrarın tamamını kapsar. Üçüncü bardak ise rezidüel idrardır. Her üç bardaktaki idrarın da bulanık olup olmadığına bakılır. Bulanıklık üretrit için kaba bir fikir verir. Ancak idrardaki presipite fosfatlar da bulanıklık yaratabildiğinden bu kaplara % 10'luk asetik asit ilave edilerek bulanıklığın kaybolup kaybolmadığına bakılır. Kaybolmuyor ise üretrit düşünülür. Ayrıca her üç bardaktaki idrarın da sedimentinin incelenmesi üretritin lokalizasyonu açısından önemli olabilir.²

Üretrit varlığı kesinleştikten sonra ise bunun GÜ mi yoksa NGÜ mi olduğu araştırılmalıdır.¹ Öncelikle Gram boyası yapılır ve üretradan alınan iyi bir iltihap örneğinde çok sayıda lökosit saptanmasına rağmen Gram(-) diplokok yok ise tahmini olarak NGÜ tanısı konabilir.²

Kadınlardaki Genital Akıntılar

Vaginal akıntı kadın genital traktusunun en sık konulan tanısıdır. Kadının dış ve iç genital traktusunun anatomisi bu alandaki infeksiyonun semptomdan fakir oluşunun ve genellikle tedavi edilmeyişinin de sebebidir. Fakat çoğunlukla ağır komplikasyonlara neden olmaktadır. Vaginal akıntı vulvanın, vaginanın, serviksin, korpusun ve adnekslerin infeksiyonuna bağlı olarak gelişebilmekle beraber prensip olarak ekseri vaginit veya servisit sonucudur ve genellikle de vaginit ve servisit kombine olarak mevcuttur.¹

Tablo 3. Cinsel ilişki ile bulaşan ve sıklıkla vaginal akıntıya yol açan hastalıklar²

1. Servikte	2. Vaginada
– Gonore	– Trikomoniazis
– Klamidya servisit	– Kandidiazis
– Herpes genitalis	– Bakteriyel vaginoz

Bu hastalıklar olguların büyük bir yüzdesinde basit araştırma metotları ile saptanabilir. Komple negatif sonuçlar alındığında araştırmanın tekrarı gerekir. İkinci kez de negatif sonuç alındığında hastanın mutlaka jinekolojik muayenesi gerekmektedir. Çünkü vaginal akıntılar cinsel ilişki ile bulaşmayan diğer nedenlere de bağlı olabilir.¹

Vaginit ve servisit genelde kombine olarak bulunduğundan kadın genital akıntılarının incelenmesinde her iki alan da birlikte incelenmelidir. İla-
veten üretral inceleme de yapılmalıdır. Serviksin muayenesinde öncelikle spekulum takılır ve serviks steril gaz ile temizlenir. Makroskopik olarak serviksten görülebilir bir akıntı geliyorsa veya servikse sokulan tamponlu çubuk sarı renk alıyorsa müköpürülen bir servisit düşünülür. Ayrıca tamponlu çubuk ile endoservikal alandan döndürülerek alınan kazıntı örnekleri metilen mavisi ile ve Gram boyası ile boyanarak 100 büyütme mikroskopta incelenir. Her sahada 10 lökositten fazla lökosit varsa yine müköpürülen servisit tamsı konur. Daha sonra ise gonore ve klamidyal infeksiyon araştırması yapılır. Klinik bulgular tanı koymak için güvenilir kriterler olmasalar bile, servikte ödem, konjesyon ve müköpürülen bir akıntının varlığı klamidyal bir infeksiyon ile ilişkili olarak düşünülmektedir.²

Vaginitin pratik açıdan değerlendirilmesinde öncelikle indikatör kağıtlarla pH belirlenmeli, daha sonra ise posterior forniks boyunca toplanan sürüntü örneği^{1,2} üç ayrı lam üzerinde incelenmelidir:¹

1. lam ısıtılarak fikse edildikten sonra metilen mavisi ile boyanır. Bu preparat hücre içeriği ve bakteri kolonileri açısından bilgi verir.

2. lamdaki kazıntı materyali üzerine 1 damla serum fizyolojik konur ve ışık mikroskobunda *Trikomonas vaginalis* aranır.

3. lamda ise kazıntı materyali üzerine 1 damla % 10'luk KOH ilave edilir ve kokusuna bakılır. Daha sonra hafifçe ateşte ısıtılır ve kandidiazis açısından incelenir.

Tablo 4. Vajinitlerde Diagnostik Yaklaşımlar^{1,4}

	NORMAL	VAGİNİT		
		Kandidiazis	Trikomoniazis	Bakt.Vaginöz
Etyoloji	-	ekseri C. albicans	Trikomonas vaginalis	Gard.vaginalis ve anaeroblar
Semptom	-	kaşıntı, akıntı	kötü kokulu akıntı	kötü kokulu akıntı
Akıntı	berrak beyaz	beyaz ve topak topak	sarımsı ve köpüklü	beyaz-gri
Vagina inflamasyonu	-	+	+	+
pH	4.5	ekseri 4.5	ekseri 5.0	4.5 üzeri
%10 luk KOH ile koku	-	-	ekseri kötü kokulu	balık kokusu
Mikroskopi	epitel hücreleri, Döderlein basilleri	epitel hüc. lökositler, miçelyumlar	lökositler, hareketli Tr.vaginalis	"Clue cells" karışık flora

Spesifik Tanı Yöntemleri

GONORE

Neisseria gonorrhoeae 0.6-1 μm büyüklüğünde, kahve çekirdeği şeklinde ve hücre duvarı olan Gram (-) diplokoklardır.⁴ Çok basit olarak alınan materyal yayma preparatında değerlendirilebilir. Bunun için alınan materyal yağdan arındırılmış lam üzerine ince olarak yayılır, ateşte fikse edilir ve Gram boyası ile boyanır. Metilen mavisi gibi boyalar teknik olarak daha basit olmakla birlikte bugün tartışmalıdır.¹ 1939'da *Bord* tarafından tanımlanan *Mimea* grupları aynı şekilde Gram labil veya Gram (-) olan ve diplokoklara benzeyen pleomorfik çomaklardır. Bu nedenle bu gibi psödogonokoklardan kesin ayırım için mutlaka kültür gereklidir.^{1,4}

Neisseria gonorrhoeae'nın kültürü standart olarak *Thayer-Martin* besiyerinde yapılır. Bu besiyeri Vancomisin, Colistin ve Nystatin içeren çukula-tamsı agarlı selektif bir besiyeridir. Rastlantısal olarak bir proteus kültürünün sonucunu etkileyecek olursa, bu durum Trimetoprim ilavesiyle berta-

raf edilebilir. Erkek üretritinin tanısında çukulatamsı agara kemoterapötik katılmadığında kesin sonuçlar alınmasına rağmen, aynı durum kadın servisini için geçerli değildir. Vancomisin bazan *Neisseria gonorrhoeae*'nın büyümesini inhibe edebilir ve bu nedenle Vancomisin içeren selektif besiyerlerinin kullanıldığı olgularda etkenin kanıtlanmaya çalışılması yanıltıcı olabilir. Ekili besiyerinin inkubasyonu en basit olgularda 35 - 37° C'de 1-3 gün kadar olmalıdır ve ilave olarak üreme yapılan kaptaki nemli bir bez olmalıdır. Sayıca çok olan incelemelerde bekletme yeri olarak karbondioksitli kuluçka dolabı tercih edilir.

Bugünkü selektif besiyerleri diğer etkenlerin *Neisseria gonorrhoeae* gibi üremelerini engelledikleri için güvenilirdir. Ancak agarda görülen kolonilerin varlığı her zaman *Neisseria gonorrhoeae* anlamına gelmez. Özellikle diğer Neisserialar (örneğin boğaz, ürogenital ve rektal floranın bir üyesi olan *Neisseria meningitidis*) karışıklığa neden olabilirler. Bunun ayrımı için öncelikle *Neisseria gonorrhoeae* kolonilerinin makroskopik olarak incelenmesi gerekir. *Neisseria gonorrhoeae* kolonileri gri-opak, 1 - 2 mm çapında ve besiyeri zemininde hareket ettirilemeyen koloniler olarak tanınırlar. Daha sonra renk indikatörlü test çubukları ile oksidaz aktiviteleri test edilmelidir. Mikromorfoloji açısından ise Gram preparatı hazırlanmalıdır.

Etken idantifikasyonu ise biyokimyasal çalışmalara dayanır. Bunun için yarı-katı *Cystin - Trypticase - Agar* besiyerinde karbonhidrat yıkımına ait özellikleri denenir. Bu besiyerine paralel olarak glikoz, maltoz ve sakkaroz gibi farklı şekerler eklenmiştir. Şeker mayalanmasına bağlı olarak gelişen asit oluşumu renk reaksiyonuna yol açar ve indikatör kırmızıdan sarıya döner.

Kısa süreli sonuç verecek alternatifler ise direkt immunfloresan test ve koagülasyon test'dir. Özellikle önerilen koagülasyon testidir. Koagülasyon testi ile sadece *Neisseria gonorrhoeae* tanısı değil, aynı zamanda dış membran proteini olan Protein I içindeki farklılıklara dayanarak serogrupların ayrımı da sağlanır.

Yayma preparat ve kültür dışında bugün başka metodlar da geliştirilmiştir. *Enzym - Immunoassay* bunlardan biridir. Burada enzime bağlanmış poliklonal antikolar ve gonokok - antijen materyali ile kanıtlama yapılmaktadır. Sonuçlar erkek gonoresinde kültür ile iyi bir korrelasyon göstermekle beraber kadın gonoresinde halen problemler vardır.

Genetik transformasyon testleri ve hibridizasyon araştırmaları etken kanıtlanması açısından tarif edilmiş ise de rutin tanı için gelecekteki önemi henüz yetersizdir.¹

KLAMİDYA İNFEKSİYONLARI

Klamidyalar birbirinden tamamen farklı hastalık tablolarına yol açan bir sıra mikroorganizmadır. Bunlardan *Chlamydia trachomatis* D, E, F, G, H, I, J ve K serotipleri genital infeksiyonlardan sorumludur.^{1,2}

Klamidyalar zorunlu hücre içi üremeleri nedeniyle kültürde üremeleri için canlı hücrelere ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle önceleri virus olarak düşünülüyorlardı.^{1,2,4,5} Klamidyalar hücre duvarına sahip mikroorganizmalar olup, tek başlarına ATP ve GTP sentez edemezler ve bunları konakçı hücreden alarak ürerler. Ancak antibiyotikler ile çoğalmalarını inhibe eden hücre membranlarının oluşu, belirgin bir karbonhidrat metabolizmalarının oluşu ve aynı zamanda DNA ve RNA'larının bulunuşu belirgin şekilde klamidyalı bakterilere yaklaştırmaktadır. *Chlamydia trachomatis* karakteristik bir yaşam siklusunda çoğalır ve etken iki farklı form gösterir:

- 1.Elemanter cisimcik: İnfeksiyöz formdur.
- 2.Retiküler cisimcik: Üreme formudur.^{2,10}

Chlamydia trachomatis, kadın genital traktusunun konvansiyonel bir patojeni olarak kabul edilmektedir. Gerek *Chlamydia trachomatis* ve gerekse *Ureaplasma urealyticum*'un patolojik rolleri için kanıtlar henüz yetersiz bile olsa kültür, seroloji ve tedavi çalışmaları NGÜ olgularının çoğunda etken olduklarını göstermiştir.²

Chlamydia trachomatis için iyi tanı metodları olmasına rağmen diağnoz genellikle yetersizdir. Klamidyaların sekret içinde değil de, epitelde bulunduğu dikkate alınmalıdır. Bu nedenle önemli olan materyalin doğru alınmasıdır. Önce mevcut mukus veya diğer eksüdalar alandan uzaklaştırılır, daha sonra ise tamponlu bir çubuk veya klamidya tanısı için özel kalsiyum alginatlı bir tampon¹ ile materyal uygun lokalizasyondan (üretra, serviks) mukoza yüzeyine sürterek ve döndürülerek alınır.^{1,4,7,10,11}

Tanı Yöntemleri:

1 – Direkt mikroskopi ile inklüzyon cisimciği aranması:

Kazıntı materyalinde *Chlamydia trachomatis*'in glikojen içeren inklüzyon cisimcikleri iyot ile görülebilir.^{1,11} Yine bu kazıntı materyalinin Giemsa ile boyanmasıyla, hücre sitoplazması içinde kırmızı granüller olarak gösterilebilirler. Ancak bu yöntem pratik önemi olmayacak kadar duyarlıdır.^{2,4}

2 – İmmunfloresan test:

Kazıntı materyalinde monoklonal antikolar ve immunfloresan teknik ile etkenin direkt olarak kanıtlanmasıdır. Kazıntı örneği lam üzerinde fikse edildikten sonra üzerine floresan işaretli monoklonal antikor içeren solüsyon konur ve karşı boya ile boyanır. Pozitif örneklerde karşı boyanmış hücreler kırmızı boyanarak zemini oluştururken, elemanter ve retiküler cisimcikler ise elma yeşili renkte görülürler. Sonuçlanması hemen hemen bir saat süren bu test ile % 90 duyarlık ve % 98 spesiflik saptanmıştır.^{1,2,4,5,7}

3 – ELISA testi:

Kazıntı materyalindeki klamidya antijenleri yine bir antikor tarafından tanınmaktadır. Ancak bu antikora floresan yerine etrafı kromojen bir madde ile çevrili bir enzim bağlanmıştır.⁵ Kazıntıda elde edilen etken plastik küreciklerde absorbe edildikten sonra antiklamidya antikolar ile reaksiyon başlatılır ve antijen peroksidaz reaksiyonu ile kanıtlanır. Duyarlığı yüksek olan bir testdir. ELISA testi aynı zamanda özel personel gerektirmeyen ekonomik bir test olup, özellikle kitlesel araştırmalar için uygundur.¹

4 – Kültür metodları:

Chlamydia trachomatis'in kanıtlanması için en güvenilir yöntemin hücre kültüründe üretim olduğu bildirilmektedir.^{2,10} Kültür için alınan kazıntı örneği iki saat içinde laboratuvara gönderilmeli, ya da özel bir transport vasıtına (2 SP veya % 10 Sorbitol) konarak sıvı nitrojen ısısında dondurularak hücre kültürü yapılana kadar korunmalıdır.^{2,11} Kanıtlama için kazıntı örneği veya transport vasıtından santrifüje edilerek alınan sentrifüгат *Mc Coy*'a ekilir ve 2 - 3 günde ürer. Direkt kanıt tekrar monoklonal antikolar ile gerçekleşir.^{1,7}

5 – Polimeraz zincir reaksiyonu:

DNA'nın çok küçük miktarlarının bile kanıtlanmasında kullanılan bir yöntemdir. Prensibi amplifikasyon, yani immunolojik kanıt sınırları açısından etkene spesifik DNA parçalarının çoğaltılmasıdır. DNA önce 90° C'ye kadar ısıtılarak parçalanır. Daha sonra 50° C'de nükleotidler meydana gelir. 70° C'de ise polimerazlar gelişir. Bu polimerazlar DNA'nın etkene yönelik kısmını kopyalar. Olay ısının tekrar 90° C'ye yükseltilmesi ile durur ve siklus baştan başlar. Sonuçta iki DNA ipliğinden dört adet meydana gelir ve 30 sıklusa kadar devam edilir.

Bu şekilde çoğaltılan etkene yönelik DNA lar ile yapılan IF test veya ELISA testi ile duyarlık hücre kültüründen daha da fazladır.⁸

6 – Seroloji:

Genital klamidya infeksiyonlarının saptanmasında serolojik metodlar pek fazla öneme sahip değildir. Pozitif sonuçlarda tedavi gereksinimine karar verilemez. Ancak antikörlerde en az dört basamak yükselme, negatiflikten pozitifliğe dönüş (serokonversiyon) veya spesifik IgM saptanması tedavi gerektirir.^{1,11}

İmmunohistokimyasal metodların kültüre göre üstünlüğü:

- 1.Daha kolaydır.
- 2.Daha çabuktur.
- 3.Daha duyarlıdır.
- 4.Transport problemi yoktur.

Dezavantajı ise; ölü organizmaları da tesbit edebilmesidir.²

MİKOPLAZMA İNFEKSİYONLARI:

Genital mikoplazma infeksiyonları *Mycoplasmataceae* ailesinden bazı türlerin yapmış oldukları infeksiyonlardır. Bu aileye ait iki genus bilinmektedir:^{1,2,4}

Genus I: Mikoplazma

- *Mycoplasma hominis*
- *Mycoplasma genitalium*
- *Mycoplasma fermentans*

Genus II: Ureaplazma

- *Ureaplasma urealyticum*

Bu organizmalar daha önceleri PPLO (*Pleuropneumonia-LikeOrganismus*) olarak tanımlanmışlardı.^{1,4} Bunlar 0.4 - 0.8 μm çapında hücre duvarı olmayan küçük mikroorganizmalardır. Sadece plazma membranları vardır. Her iki genus da hücre ortamda üreyebilirler. Ancak üremek için kolesterol veya benzeri bir sterole gereksinim duyarlar. *Ureaplasma urealyticum*, üreaz enzimi yardımı ile üreyi parçalayarak amonyak oluşturma özelliğine sahiptir. Buna karşın *Mycoplasma hominis* argininden amonyak oluşturur. *Mycoplasma genitalium* glikozu fermente edebilirken, *Mycoplasma fermentans* ise hem arginini hem de glikozu fermente edebilir. Bu özellikleri etkenlerin ayırımında önem taşımaktadır.¹

Bugün bu mikroorganizmaların cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklardaki rolleri tartışmalıdır. *M. genitalium* ve *M. fermentans* kadın genital traktusunun sık yerleşenidirler. Bunlar önemli etkenler olarak sayılmamakla birlikte PID etyolojisinde rolleri olduğu düşünülmektedir. Gerek *Mycoplasma hominis* ve gerekse *Ureaplasma urealyticum* seksüel olarak aktif erişkinlerin % 50'den fazlasının genital mukozasında bulunmaktadır. Vajinal doğumlarda yeni doğanın kolonizasyonu fazladır, ancak bu kalıcı değildir ve yaş ile kolonizasyon azalır. Her iki etken de prepubertal erkeklerin genital-üriner traktusunda ender (% 2) bulunurken, prepubertal kızlarda (% 11) daha sıktır. Cinsel temas sonucunda ise kolonizasyon artar. Bu artış seksüel partner sayısının artışı ile daha da artmaktadır. Bu nedenle her iki etkenin de cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklardaki rollerinin, etkenin kolonizasyon hızı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Mikoplazma infeksiyonlarının tanısında en güvenilir yol kültür metodlarıdır. Klasik besiyeri peptonla zenginleştirilmiş sığır kalbi infüzyon agarına at serumu, maya ekstresi ve penisilin katılarak hazırlanır. Koloniler en iyi 36° C'de ve atmosferik ortamda ürerler.² *Ureaplasma urealyticum* kolonileri soliter ürediklerinde 10-15 μm , gruplar halinde ürediklerinde ise 200-300 μm çapında görülürler. *Mycoplasma hominis* ise 300-3000 μm çapında büyük koloniler halinde ve karakteristik olarak sahanda yumurta görünüşü¹ diye adlandırılan şekilde ürerler.^{1,7} Besiyerine amonyak için bir indikatör (mangan sülfat) ilave edildiğinde *Ureaplasma urealyticum* için spesifik olan ve *Mycoplasma hominis*'de gözlenmeyen kahverengi renk değişimi gözlenir.

Bugün dünyanın bir çok yerinde rutin olarak kullanılan besiyeri *Selektif-Agar-Medium A7* dir. Bunun içinde % 0.015'lik konsantrasyonda mangan

sülfat ve % 0.1'lik üre vardır. Bu besiyerinde *Ureaplasma urealyticum* üre-az yoluyla üreyi parçalar ve mangan sülfattan mangan dioksit oluşturur. Mangan dioksit ise *Ureaplasma urealyticum*'ların kahverengi renk değişiminden sorumludur. Prensipte olarak *Mycoplasma hominis* de aynı vasatta ürer, ancak mangan dioksit oluşturamadığından renk değişimi olmaz. *A7 media* polyammin putrescin de ilave edilebilir. Bunun amacı *Ureaplasma urealyticum*'un çoğalmasını kolaylaştırmaktır. Bu vasat ise *A7B medium* olarak isimlendirilmiştir. Hem üretral sekret hem de idrar bu besiyerlerine ekilebilir. Ancak idrar araştırılmak istendiğinde mutlaka sabah idrarı alınmalıdır. Alınan idrar 3000 devirde 10 - 20 dakika santrifüje edilir ve sediment birkaç ml idrar ile karıştırılarak ekim yapılır. 48 saat sonra kültür mediumu incelenebilir.

Daha yeni bir alternatif olarak ise sıvı ve katı fazları olan iki fazlı bir sistem (*Mycotrim-GU*) kullanılmaktadır. Her iki faz da PPLO-Buyyon, at serumu, maya ekstresi, glikoz, arginin, fenol kırmızısı ve üre; katı faz ise ilave olarak agar, kalsiyum klorid ve potasyum fosfat tamponu içerir. Araştırma materyali önce sıvı ortamda tutulur, daha sonra katı ortama nakledilir. *Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma urealyticum* fenol kırmızısı indikatörü yardımı ile pH değişikliğine bağlı olarak ayırılır. Renk değişikliği olan olgularda daha sonra katı ortama ekim yapılır. Bu deneyin duyarlılığı *Mycoplasma hominis* için % 90'ın üzerinde, *Ureaplasma urealyticum* için ise % 80'in üzerinde olarak bildirilmektedir.

Serolojik olarak *Mycoplasma hominis*'e karşı oluşan antikorların tesbiti için hemaglutinasyon testi uygulanır. Özel olarak izole edilmiş *Mycoplasma hominis* antijeni izolasyonu formalinle muamele edilmiş olan koyun eritrositlerine yüklenir. Hasta serumu ilave edildiğinde serumda antikor var ise hemaglutinasyon oluşur. Antikor yok ise eritrositler dibe çöker ve birikim yapar.

Bir başka metod ise metabolizma inhibisyon testidir. Burada uygun buyyona arginin veya üre ve fenol kırmızısı (indikatör olarak) ilave edilir. Bunun üzerine ilgili mikroorganizmalar (*Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma urealyticum*) ve araştırılan şüpheli serum konur. İlgili etkene karşı antikor mevcut ise metabolizmaları inhibe olur ve renk değişimi meydana gelmez.¹

BAKTERİYEL VAGİNOZ

(Gardnerella-Bacteroides ve Mobilincus infeksiyonları) :

Günümüzde bakteriyel vaginozlar kadınlarda görülen akıntılarının en sık nedenleridir. Ancak sayısal olarak önemi büyükse de hastalık hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Burada hastalığın iki belirgin özelliği vardır:

1. Hastalığın ortaya çıkışı bakterilere bağlıdır, ancak kesin olarak belirli bir tür söz konusu değildir.
2. Genelde vaginal bir iltihap yoktur ve bu nedenle "itis" takısı kullanılmamıştır.

Bakteriyel vaginozdaki etkenler:

1. *Gardnerella vaginalis* (*Hemofilus vaginalis*)
2. *Bacteroides* cinsleri ve diğer anaerob çomaklar ve koklar
3. *Mobilincus* cinsleri

Gardnerella vaginalis Gram varyabl bir çomaktır. İnsan kanı agarında hemoliz gösterir, ancak at kanında hemoliz göstermez. Oksidaz ve katalaz negatif olup glikozu, maltozu ve nişastayı parçalarlar. Bugün *Gardnerella vaginalis* olarak nitelenen etken bakteriyel vaginoz tanısı konan kadın hastaların % 92'sinde saptanmıştır. Aynı etkenin bakteriyel vaginozu olmayanlarda da bulunabildiği, ancak etken yoğunluğunun daha az olduğu bildirilmektedir. *Bacteroides* cinsleri ve diğer anaeroblar ise Gram (-) çomaklar olup, özellikle vagina ortamını alkaliye çevirerek *Gardnerella vaginalis*'in çoğalmasına neden olurlar. *Mobilincus*'lar ise Gram (-) veya Gram labil, virgül şeklindeki, aşırı hareketli çomaklardır.

Gardnerella vaginalis tanısı öncelikle kültür metodları ile gerçekleştirilmelidir. Rutin olarak çukulatamsı agarda üretilir. Bu besiyerinde 37° C'de % 5'lik karbondioksitli ortamda bekletilir ve 48 - 72 saat sonra değerlendirilir. *Gardnerella vaginalis*, besiyerinde yeşil renk oluşturmayan toplu iğne başı büyüklüğünde koloniler olarak görülür. Selektif ve differensiyel besiyerleri ise çukulatamsı agardan daha yüksek sensitivite gösterirler. Bunlar insan kanlı olup Tween 80'li ve Tween 80'siz olmak üzere iki tabakalıdır (HBT veya HB-medium). Bu vasatlarda *Gardnerella vaginalis* küçük, beyaz, β hemoliz yapan koloniler olarak görülür. *Gardnerella vaginalis* tanısında kullanılan diğer bir alternatif de enzime bağlı immunosorbens testidir. Testin esası *Gardnerella vaginalis*'e karşı yönelmiş poliklonal anti-

korlara dayanır. Kültürden daha duyarlı ve daha hızlı sonuç alınan bir test-dir.

Bacteroides cinsleri; % 2 agar, % 5 defibrine koyun kanı ve % 2 proteosepton içeren beyin-kalp-infüzyon mediumunda ve 35 - 37°C'de anaerob kameralarda üretilir ve 6 - 7 gün sonra değerlendirilir.

Mobilincus cinsleri'nin kültüründe ise; besiyerine ekim hemen yapılamıyorsa alınan materyalin anaerob transport mediumunda 12 saat 4 - 5°C'de (buz dolabı ısısı) saklanması önerilmektedir. Üretim için paralel yerleştirilmiş selektif vasatlar mevcuttur. Rlk medium adı verilen bu selektif besiyerleri CNA agar yanında % 0.6 maya ekstresi, % 2 pepton ve ayrıca % 5 tavşan veya koyun kanı, tinidazol ve nalidiksik asit içerir. SA-medium ise CNA agarının yanında % 1.6 tavşan veya koyun kanı, % 2 tavşan serumu, tinidazol ve nalidiksik asit içermektedir. Üreme anaerob şartlarda 5 günde gerçekleşir. Besiyerinde konveks, parlak, şeffaf ve 1 mm çapında koloniler şeklinde görülürler.¹

KANDİDİAZİS

Kandidaların yaklaşık olarak bilinen 40 türü vardır. Şüphesiz ki, patojen veya fakültatif patojen olanları 10 dan daha fazla değildir. En sık olarak ise *Candida albicans* maya infeksiyonlarına yol açmaktadır (% 90).

Kandida infeksiyonlarının tamsında bugün nativ preparasyon ve mantar kültürü uygulanmaktadır.

1.Nativ preparasyon: vaginal sekret lam üzerine alınır ve üzerine % 10 - 20 lik KOH damlatılarak lamel kapatılır. Dikkatlice ısıtıldıktan sonra mikroskopta miçelyumlar saptanır.

2.Kültür: klinik olarak mantar infeksiyonu mevcut olduğunda ve ancak nativ preparatta etken bulunamadığında önerilmektedir. Kandidalar organizmanın normal vaginal florasında bulunabildiği için kültürde kanıtlanırsa bile, bu durum tedaviye gereksinim gösteren bir infeksiyon olarak yorumlanamaz. Kültür için *Sabouraud*'nun veya *Nickerson*'un besiyeri uygundur. Ayrıca kandida türlerinin identifikasyonu da gereklidir.¹

TRİKOMONİAZİS

Trikomonas vaginalis infeksiyonu ve bunun en sık görülen formu olan trikomonas kolpiti (eritemli ve erozyonlu vagina, periüretal eritem ve köpüklü akıntı ile karakterizedir) cinsel ilişki ile bulaşan bir hastalık olup, günümüzde büyük sayılara ulaşmıştır.¹ Etken 16 μm uzunluğunda ve 10 μm genişliğinde, oval şekilli ve 5 adet kamçısı olan büyük bir mikroorganizmadır. Ancak akut hastalıkta daha küçük ve kronik hastalıkta daha büyük formda olabilir.^{1,4} Trikomonas vaginalis infeksiyonu tanısı rutin olarak nativ preparasyon ile konmaktadır. Materyalin alınma yeri arka forniks olmalıdır. Alınan materyal lam üzerinde bulunan bir damla serum fizyolojik ile karıştırılır ve lamel kapatılarak hemen 100 - 400 büyütme mikroskop altında incelenir. İnceleme alanında epitel hücreleri ve polimorf nüveli granülositler de görülebilir. Trikomonas vaginalis ise hareketli oluşu nedeniyle kolayca tanınır.^{1,3,7} Tek bir etkenin bile görülmesi kanıtlanma için yeterlidir. Bu yöntem ile spesifliklik % 100 iken, duyarlık düşünüldüğünde daha azdır. Kontrollü bir çalışmada kültürde kanıtlanmış olguların sadece yarısında nativ preparat ile kanıtlanma gerçekleşmiştir.¹

Trikomonas vaginalisin kültürel kanıtlanması için iki sıvı medium vardır ve ikisi de uygundur:

1. *Feinberg - Whittington - medium* (aynı zamanda kandida kültürü de yapılabilir)

2. *Modifiye Diamond - medium*

Feinberg - Whittington - medium; proteolitik karaciğer, glukoz, sodyum klorid, at serumu, penisilin, streptomisin sülfat ve nystatin'den ibarettir.

Modifiye Diamond - mediumu ise: At serumu, pepton, maya ekstresi, maltoz, cystein, askorbik asit, penisilin, streptomisin sülfat ve amfoterisin'den oluşmaktadır.

Arka forniksten materyal alınmış olan tamponlu çubuk sıvı mediuma konur ve 36.5°C de inkube edilir. 2 - 3 gün sonra ve 6 - 7 gün sonra kültür tübünün dibinden biraz sedimente materyal alınır ve nativ preparat hazırlanır. İnceleme sırasında tek bir preparatın izleme süresi 3 dakikayı aşmamalıdır.

Trikomonas vaginalis kanıtlanmasında *ELISA* testi de kullanılabilir. Bu test Trikomonas vaginalis'e karşı saflaştırılmış kobay antikorlarının ilavesi prensibine dayanır. Testin spesifikliğı % 100, duyarlığı ise % 77'dir. *ELISA* testi bunun dışında IgG ve IgM tipinde Trikomonas vaginalis antikorlarının kanıtlanması için de kullanılabilir. Bu yöntem ile trikomonas kolpitli kadınlarda % 68 oranında ve belirgin enfeksiyonu olmayan kadınların % 14'ünde bu tip antikorlar saptanmıştır.¹

HERPES GENİTALİS

Herpes simpleks virus (HSV) Tip II'nin yol açtığı herpes genitalis tablosu klinik olarak genellikle diagnostik olmasına rağmen, bazan atipik lokalizasyonda veya nadir görülen bir tablo şeklinde olup diagnostik problem yaratabilir. Bu problemi ortadan kaldırmaya yönelik olan ve spesifiklik, duyarlılık, teknik ve zaman açısından farklılıklar gösteren çeşitli metodlar vardır:

1. Sito-diagnostik inceleme: Dokudan veya vezikül sıvısından hazırlanan preparat Giemsa boyası kullanılarak boyanır ve ışık mikroskopunda çok nüveli dev hücreler saptanır. Oldukça basit bir metod olmakla birlikte başarı oranı; ilk enfeksiyonda % 80, rezidivlerde ise % 50 kadardır.

2. Elektronmikroskopik inceleme: Herpes viruslar fosfor wolfram asidi aracılığı ile yapılan negatif kontrast yardımı ile kısa zamanda elektron optik olarak tesbit edilirler.

3. HSV kültürü: Herpes viruslar için yapılan hücre kültürü duyarlı bir metod olmakla birlikte, önemli ölçüde iş ve zaman kayıplarına neden olur. Hücre değişiklikleri hücre tipine göre inokulasyondan 1 - 3 gün sonra ortaya çıkar ve sonuç 2 - 3 gün sonra alınır.

4. İmmunolojik metodlar: Nötralizasyon testi, immunfloresan test, indirekt hemaglutinasyon testi veya *ELISA* tekniğı gibi çeşitli immunolojik testlerde kullanılırlar. Tipe özgü monoklonal antikorların gelişiminden beri bu immunolojik metodlar, sadece doku kültüründe serotiplerin tayininde değil, kazıntı preparatlarında direkt kanıtlama için de kullanılmaya başlanmıştır.

5. Antikor kanıtlama: Hastada serokonversiyon varsa veya titrasyon dü-

zeyi öğrenilmek isteniyorsa tercih edilir. Şüphesiz ki, % 90'ın ın üzerindeki antikor titresi pozitif virus kanıtı ile uyumludur.

6. Moleküler-biyolojik metodlar: Viral DNA nın restriksiyon enzim analizi ve hibridizasyon gibi teknikler olup, virus tiplemesi gibi bilimsel amaçlar için kullanılırlar ve bu nedenle pratik değerleri de azdır.¹

Kaynaklar

- 1 - Gschnait F, Korting HC, Sary A : *Sexuell übertragbare Erkrankungen*. Viyana, Springer-Verlag, 1990.
- 2 - Robertson DHH, McMillan A, Young H : *Clinical Practice in Sexually Transmissible Diseases*. 2nci Baskı. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989.
- 3 - Nasemann Th, Saverbrey W : *Hautkrankheiten und venerischen Infektionen*. Berlin, Springer Verlag, 1981; 148.
- 4 - Körting GW, Frank P : *Diagnose und Therapie der Hautkrankheiten*. 2nci Baskı. Stuttgart, Schattaver, 1989; 272-290.
- 5 - Näher H : Neue Aspekte in der venerologischen Diagnostik und Therapie. *Aktuelle Aspekte der Dermatologie in Klinik und Praxis*'de. Ed. Lahoda F. Reinbek, Einhorn-Press Verlag, 1988; 45-51.
- 6 - Steigleder GK : *Dermatologie und Venerologie*. 3üncü Baskı. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1979; 360.
- 7 - Mensing H : Urethritisdiagnostik in der Praxis Methoden und Möglichkeiten. *Z Hautkr* 1988;63: 553-556.
- 8 - Petzoldt D : Neueste Entwicklungen bei Sexuell übertragbaren Erkrankungen. *Hautarzt* 1990;Suppl X: 119.
- 9 - Falco OB, Plewig G, Wolff HH : *Dermatologie und Venerologie*. 3üncü Baskı. Berlin, Springer-Verlag, 1984; 66.
- 10 - Krech T : Urogenitale Chlamydieninfektionen : Bedeutung und Diagnostik. *Z Hautkr* 1988;63: 326-330.
- 11 - Gschnait F : Genitale Chlamydieninfektionen. *Hautarzt* 1986;37: 312-319.

Genital Akıntılarının Tedavi Yöntemleri

Prof. Dr. Orhan BARANSÜ, Doç. Dr. Server SERDAROĞLU

Cinsel ilişki ile bulaşabilen hastalıklar içinde kadın ve erkeklerin akıntıları önemli bir konuma sahiptirler. Bu tür akıntılar yalnız estetik açılarından rahatsız edici olmayıp, aynı zamanda ciddi sağlık sorunları da yaratabilmektedirler.

Akıntı tedavisinde tek bir çözüm önerisi getirilememektedir. Etkenlere göre ve infeksiyonun süresi ile yaygınlığına göre değişik nitelik ve sürede antibiyotikler tek başlarına, ya da değişik kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır. Tedavi sonuçları istatistik açıdan % 100 sonuçlara ulaşmamaktadır. Bu durum daha çok direnç sorunundan kaynaklanmaktadır. Kullanılmakta olagelen antibiyotiklerin etkisizleşmeye başlamasının takibi gerekli olup, yeni antibiyotiklerin etkisinin denenmesi şeklinde dinamik bir süreç içinde bu hastalıkları ele almak zorunludur.

Pratik uygulamada sorunun çözümünde ilk aşama infeksiyonun klinik ve diğer yöntemlerle tanısının tam olarak konabilmesi, ikinci aşama ise, yeterli bir antibiyotik bilgisi ile uygun tedavi yönteminin saptanmasıdır.

Akıntıları yaratan etkenlerin sayısı oldukça çoktur ve bu sayı giderek artış kaydetmektedir. Ayrıca özellikle erkeklerde bir çok etken belirgin bir akıntı yapmamakta, fakat cinsel ilişki ile partnere bulaşmaktadır. Tedavi edilen hastaların temas ettiği kişilerin araştırılması ve tedavilerinin yapılması çok önemlidir. Akıntı etkenleri arasında **majör** etkenler diyebileceğimiz ve çoğunluğu oluşturanların tedavileri bunlara etkin antibiyotiklerin baştan bilinmesi ile yapılmaktadır. Diğer ve daha az görülen etkenlerin saptanması ve tedavisi ise kültür ve antibiyograma çokça bağlıdır. Bu nedenle gonore, non-gonokoksik üretrit / servisit etkenleri (Klamidya trachomatis, Ureaplazma urealitikum, Mikoplazma hominis) ile vajinit etkenleri olarak Trikomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis ve Mobilunkus (Anaerobik vaginosis) ile Kandida tedavilerine yer verilecektir.

A- Gonore Tedavisi

Tedavisi belki de en çok tartışılan ve en büyük sorunları yaratan akıntı nedenidir. Üretrit ve servisit yapması yanında rektal ve faringeal yerleşim

de özellikle bulaşıcılık açısından dikkate alınmalıdır.

Gonorenin en eski ve etkin tedavi aracı penisilindir. 1944 yılında kullanıma girmiş ve 1960'lı yıllardan itibaren direnç gözlenmeye başlanmıştır.¹ 1976 yılında ilk kez penisilinaze yapan suş saptanmış,² bundan sonra giderek dirençli suşlar dünyanın her yerinde görülebilir olmuştur. Bu nedenle, penisilin halen yaygın olarak gonore tedavisinde kullanılmakta ise de, başarı oranı oldukça düşmüştür.

Sifiliz tedavisinde kullanılan uzun etkili penisilinler, prensip olarak gonore tedavisinde kullanılamazlar.³

Akut gonorede tek doz kullanımı ile etkin olan penisilinler şunlardır: Aköz prokain penisilin G 4.8 Milyon Ü İM, iki kalçaya eşit olarak bölünerek,^{3,4} amoksisilin 3 g per os,^{1,3,4} ampisilin 2 g per os,¹ ya da daha çok önerildiği gibi 3.5 g per os.^{3,4} Tüm bu tedavi yöntemlerinde ilaç uygulanmasından bir saat önce probenesid 1 g per os alımı gereklidir.^{1,3,4} Bu ilaçları seçerken, ülkenin β -laktamaz yapan gonokoklar açısından durumunu bilmekte yarar vardır. Bu oran örneğin İngiltere'de % 2.2 iken, Uzak Doğu'da % 35 - 40 dolaylarına ulaşmaktadır.² Penisilin kullanılması ve β -laktamaz etkisinin inhibe edilmesi istenirse, amoksisilin + klavulonik asit (3 g + 250 mg) 4 saat arayla iki kez per os (probenesidsiz) ya da ampisilin + sulbaktam (750 mg + 750 mg) tek doz probenesid ile birlikte kullanmak gerekmektedir.¹

Penisiline dirençli olgularda diğer seçenekler kullanılmalıdır. Sefalosporinler bu amaçla kullanım alanı bulurlar: Seftriakson 250 mg İM,^{1,3} sefotaksim 0.5 g İM,^{1,2} sefoksitin 2 g İM probenesid ile,¹ ya da tek başına,² seftizoksim 1 g İM, sefuroksim 1.5 g İM probenesid ile, sefuroksim aksetil 1 g per os⁵⁻⁷ veya 1.5 g per os^{6,8,9} probenesid ile^{1,6-9} veya tek başına⁵ uygulanabilir.

Amerikan Sağlık Teşkilatı tarafından gonore tedavisinde kullanılması gerektiği bildirilen penisilin ve sefalosporinler şunlardır:³ Benzatin penisilin G, oral penisilin G, penisilin V, klorasillin, diklorasillin, sefradin, sefaloten, sefapirin, sefazolin, sefalekssin, sefadroksil, sefaklor.

Dirençli suşlara etkin diğer bir ilaç trimetoprim / sülfametoksazol (80 / 400 mg) günde 9 tablet tek doz olarak 5 gün süreyle kullanılabilir. Bu aynı zamanda farengeal gonore için de seftriakson kadar etkindir.³

Kinolonların hepsi, gonoreye karşı tek dozda etkilidir.¹⁰ Dozaj konusunda fazla deneyim olmamakla birlikte 2 - 4 tablet per os kullanılmaları söz konusudur.

Tetrasiklin 4 × 500 mg 7 gün süreyle, ya da doksisisiklin 2 × 100 mg 7 gün süreyle tedavi de, özellikle penisilin ve sefalosporin allerjisi olanlarda alternatif tedavi yöntemidir.³

Tiamfenikol 2.5 g per os tek doz yine akut gonorede etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır.¹

Eritromisin, penisilin kullanamayan gebelerde alternatif olarak kullanılabilir.³ Dozaj, tetrasiklinde olduğu gibidir. Dirençli suşlar için bu durumda seftriakson da önerilmektedir.¹

B- Non-gonokoksik Üretrit / Servisit Tedavisi

Bunların en önemlileri olan Klamidya, Ureaplazma ve Mikoplazmanın tedavileri gözden geçirilecektir. Bu üç etkene de etkin olan antibiyotiklerden bir bölümü **kinolon**'lardır.¹⁰ Bunların hepsi gonore ve ulkus molleye etkilidir. Norfloksasin dışındakiler ise Klamidyaya da etkilidirler. 12 saat arayla alınırlar. Metronidazol dahil, hiç bir antibiyotik ile negatif etkileşimleri yoktur. Norfloksasinin streptokok ve psödomonasa etkisi zayıftır, diğerleri ise akıntı etkeni olarak da görülebilen bir çok etkeni spektrumu içine alırlar (Dirençli stafilokoklar, *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter* vs). Bu ilaçların etkinlikleri Ureaplazma ve Mikoplazmayı de içine almaktadır.

Klamidya, Ureaplazma ve Mikoplazmaya etkili diğer antibiyotik grubu **makrolid**'lerdir. Adları, içerdikleri *makrosiklik lakton nukleus*'undan gelir. 1952'den beri kullanılmaktadırlar ve ana üyeleri eritromisindir.¹¹ 14, 15 ve 16 karbonlu makrolidler sentetize edilmişlerdir. En önemlileri diritromisin, klaritromisin, miokamisin, azitromisin ve roksitromisin'dir.¹¹ Roksitromisinin kullanımı 2 × 150 mg iken, azitromisin günlük tek dozda kullanılır. Eritromisin dışındakiler mikoplazmaya etkindir. Roksitromisinin Klamidya ve Ureaplazmaya karşı etkinliği tartışılmamakla birlikte,¹²⁻¹⁷ Mikoplazmaya karşı % 70'lere varabilen etkinlik,¹³ ya da etkisizlik¹⁸ şeklinde bildiriler de vardır. Azitromisin oral tek doz ile Klamidyaya etkili tek antibiyotiktir.¹⁹ Bir diğer doz şeması da aynı derecede etkin bulunmuştur:²⁰ Bi-

rinci gün 0.5 g per os, ikinci ve üçüncü günler 250 mg per os. Bir diğer makrolid olan miokamisin de her üç patojene karşı etkin bulunmuştur.²¹ Yeni makrolidlerin prostatik²² ve pelvik²³ dokulara penetrasyonunun da süratli ve yoğun olduğu bildirilmektedir.

Bunlar dışında tetrasiklin, doksisisiklin ve oksitetrasiklin de 7 - 14 günlük kullanımlarda bu üç etkene karşı etkindirler.¹

C - Vaginitis Tedavisi

Vaginitis etkenleri de çok sayıda olmakla birlikte majör etkenler olarak bunları üç ana grupta incelemek doğru olacaktır: Trikomonas vaginalis, anaerobik vaginosis etkenleri ve kandida (*C. albicans*).

Anaerobik vaginosis etkenleri ve Trikomonas, metronidazole duyarlıdır. Metronidazol, 1950'li yılların sonlarında bulunmuştur.²⁴ Uzun süreli alımında stabil hücre içi yoğunluğuna erişir. Tok karnına alınmasında sakınca yoktur (Uzun süreli kullanımda), hatta gastrointestinal yan etkileri azaltmak açısından tavsiye edilir. Protozoalara (Trikomonas vaginalis, Entamoeba histolitika, Giardia lamblia gibi), anaerobik bakterilerin çoğuna, fakültatif anaeroblara da etkilidir.²⁴ Alkol ile alınmamalıdır, zira disülfiram reaksiyonuna neden olur.

İleri olgularda, pelvik abse gibi ciddi durumlarda, yüksek doz tedavi önerilir: 15 mg / kg yükleme dozunu takiben 6 saatte bir 7.5 mg / kg ile devam edilir.

Olağan olgularda, örneğin akıntı gibi durumlarda ise, 2 x 500 mg 10 gün süreyle uygulanması en etkin yoldur. Partner tedavisi ise 1.5 g per os tek dozda yapılabilir.

Kandida tedavisi için çoğu kez intravaginal krem veya suppozituarlar yeterlidir. Bir antibiyotik tedavisi sırasında verilecek ise, tedavi süresince antikandidal tedaviye de devam edilmelidir. Bu durumda günlük kullanım daha uygundur ve ülkemizde bu kullanıma uygun olarak pimarisin preparatı mevcuttur. Günde tek seferde 2 vaginal tablet 10 gün süreyle kullanılır. Tek başına kullanıldığında ise intravaginal azol preparatları krem veya tablet formlarıyla kullanılabilceği gibi, oral yolla kullanılanları da mevcuttur: Ketokonazol 2 x 200 mg 5 gün süreyle,¹ ya da flukonazol 150 mg (3 tab-

let) tek dozda etkili bulunmuştur.²⁵

Kaynaklar

- 1 - Robertson DHH, McMillan A, Young H : *Clinical Practice in Sexually Transmissible Diseases*. 2nci Baskı, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989; 215-243.
- 2 - Thin RNT: Gonorrhoea. *Genital Tract Infection in Women*. Ed. Hare MJ. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1988; 175-189.
- 3 - Cates W Jr: *Quality Assurance Guidelines for STD Clinics*. Atlanta, US Dept of Health and Human Services, 1988; 24-27.
- 4 - Duncan WC: Gonorrhoea. *Sexually Transmitted Diseases*. Ed. Felman YM. Philadelphia, WB Saunders, 1983; 43-51.
- 5 - Reichman RC, Nolte FS, Wolinsky SM ve ark: Single dose cefuroxim axetil in the treatment of uncomplicated gonorrhoea: A controlled trial. *Sexually Trans Dis* 1985;12: 184-187.
- 6 - Schiff R, van Ulsen J, Ansink-Schipper MC ve ark: Comparison of oral treatment of uncomplicated urogenital and rectal gonorrhoea with cefuroxim axetil ester or clavulonic acid potantiated amoxicillin (Augmentin). *Genitourin Med* 1986;62: 313-317.
- 7 - Gottlieb A, Mills J: Cefuroxim axetil for treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1986;30: 333 - 334.
- 8 - Fong IW, Linton W, Simbul M, Hinton NA: Comparative clinical efficacy of single oral doses of cefuroxim axetil and amoxicillin in uncomplicated gonococcal infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1986;30: 321-322.
- 9 - Michel MF, Schiff R, van Ulsen J ve ark: Cefuroxim axetil versus Augmentin for oral treatment non-complicated urogenital gonorrhoea in males and females. *Recent Advances in Chemotherapy*. Ed. Ishigami J. Tokyo, University of Tokyo Press, 1985; 2292-2293.
- 10 - Neu HC: Quinolones: A new class of antimicrobial agents with wide potential uses. *Update on Antibiotics II*. Ed. Neu HC. Philadelphia, WB Saunders, 1988; 623-636.
- 11 - Neu HC: The development of macrolides: Claritromycin in perspective. *J Antimicrob Chemother* 1991;27: 1-9.
- 12 - Cevenini R, Sambri V, Moroni A, La Placa M: Comparative analysis of the effect of the roxitromycin on the development of Chlamydia trachomatis in cell cultures. *Br J Clin Pract* 1988;Suppl 55: 24-25.
- 13 - Lassus A, Seppala A: Roxitromycin in non-gonococcal urethritis. *J Antimicrob Chemother* 1987;20(Suppl B): 157-165.
- 14 - Worm A-M, Hoff G, Kroon S ve ark: Roxythromycin compared with erythromycin against genitourinary chlamydial infections. *Genitourin Med* 1989;65: 35-38.
- 15 - Vitse M, Orfila J, Lavallard C: Study of clinical efficacy and safety of roxitromycin in the treatment of non-gonococcal infections of the lower genital tract. *Br J Clin Pract* 1988;Suppl 55: 107.
- 16 - Morel P, Claudy A, Forrestier JF ve ark : Multicenter study of the efficacy and safety of roxitromycin in comparison with doxycycline in male urethritis and in non-gonococcal cervicovaginitis. *Br J Clin Pract* 1988;Suppl 55: 108-109.
- 17 - van der Villigen AH, Tjiam KH, Wagenvoort JHT ve ark: Clinical evaluation of roxitromycin in the treatment of non-gonococcal urethritis in males. *Br J Clin Pract* 1988;Suppl 55: 110-111.
- 18 - Ridgway GL: A review of the in vitro activity of roxitromycin against genital pathogens. *J*

Antimicrob Chemother 1987;20:Suppl B: 7-11.

- 19-Wise R: Macrolide progress,. *J Antimicrob Chemother* 1990;26: 5-6.
- 20-Lassus A: Comparative studies of azithromycin in skin and soft tissue infections and sexually transmitted infections by Neisseria and Chlamydia species. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:Suppl A: 115-121.
- 21-Ridgway GL, Mumtaz G, Gabriel G, Oriel JD: The activity of miocamycin (MOM) against Chlamydia trachomatis and Mycoplasmas in vitro. *Br Soc Antimicrob Chemother* 1983;12: 511-514.
- 22-Botto H, Camey M, Chretien P, Safran C: Study of the diffusion of roxitromycin in the prostatic tissue after repeat oral dosing. *Br J Clin Pract* 1988;Suppl 55: 83.
- 23-DeGrandi P, Comte R, von Moos G ve ark: Concentration of roxitromycin in plasma and gynecological tissues following repeated oral administration. *Br J Clin Pract* 1988;Suppl 55: 84-85.
- 24-Scully BE: Metronidazole. *Update on Antibiotics II*. Ed. Neu HC. Philadelphia, WB Saunders 1988; 613-621.
- 25-Henderson JT: Fluconazole - A significant advance in the management of human fungal disease. *Recent Trends in the Discovery Development and Evaluation of Antifungal Agents*. Ed. Fromptling RA. Barcelona, JR Prous Science Pub, 1987; 77-79.

Likenoid Doku Reaksiyonları

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜNER

Sözlüklerde liken kelimesinin Yunanca'dan gelme "to lick" fiilinden türediği yazılmaktadır. Bir mantar ile bir su yosununun ortak yaşamasıyla ortaya çıkan, gri ya da sarı renkli bitkilerin genel ismi olarak verilmekte ve bu görünümü veren dermatozlar da aynı isimle anılmaktadır.

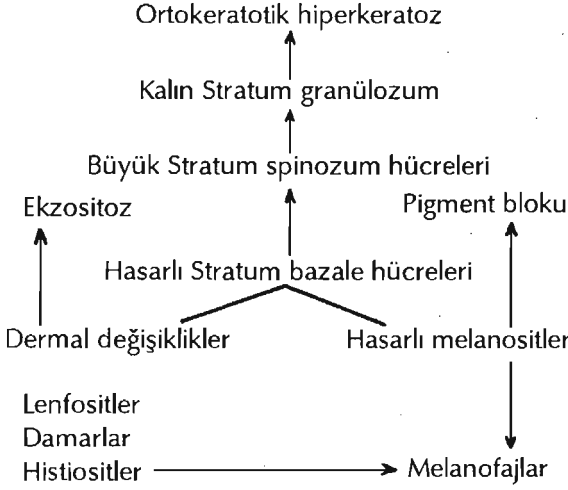
Liken planus ilk kez 1869 yılında *Erasmus Wilson* tarafından tanımlanmıştır. 1895'de *Whickham*, liken planus lezyonlarındaki striaları tarif etmiş, 1909 yılında da *Darier*, liken planusun histolojik görünümünü açıklamıştır. 1919'da ise *Graham Little* saçlı deri tutulumunu açıklamıştır.

Dermatopatoloji öğreniminde son yıllarda çeşitli dermatozlarda patojenik mekanizmaların öğrenilmesiyle doku reaksiyonu kavramı ortaya çıkmıştır. Bu tanım ile uygun olarak likenoid terimi klinisyenlerce liken planusa benzeyen üzeri düz, parlak, papüler erüpsiyonlar; patoloğlarca ise esas olarak bazal hücre likefaksiyonu ve papiller dermiste band şeklinde infiltrat ile karakterize dermatozlar için kullanılmaktadır. Bu özellikleri gösteren bir grup dermatoza da «likenoit dermatit» ismi verilmekte ve liken planus, likenoid erüpsiyonların prototipi olarak kabul edilmektedir.

Likenoid doku reaksiyonu terimi gerçek anlamıyla ilk kez 1973 yılında *Pinkus* tarafından likefaksiyon dejenerasyonu ile beraber olan bazal hücre hasarını tanımlamak amacıyla kullanılmıştır. 1982 yılında ise *Weedon* likenoid doku reaksiyonu terimini gerçek anlamda tam yerine oturtmuştur.

Histopatolojik olarak likenoid doku reaksiyonunun temelini hasarlı bazal hücreler oluşturmaktadır. Bu hasar büyük dikensi hücrelerin oluşmasına ve bunlar da stratum granülozumun kalınlaşmasına sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da ortokeratotik hiperkeratoz oluşmaktadır. Diğer yandan melanositlerde meydana gelen hasar, oluşan pigmentin melanofajlara girmesine ve pigment bloku yapmasına yol açmaktadır. Dermiste ise damar çevrelerinde temel olarak lenfositler bunun yanında da histiyositlerden oluşan inflamatuvar bir infiltrat meydana gelmektedir (Şekil 1).

Likenoid doku reaksiyonunun temeli olan bazal hücre hasarı, hücre ölümlü veya vakuoler değişiklik, yani likefaksiyon dejenerasyonundan ibarettir. Ultrastrüktürel olarak vakuoler değişiklikler intrasellüler vakuoller ve



Şekil 1. Likenoid doku reaksiyonu gelişmesi

ödem ile beraber bazal hücrelerin separasyonu ve lamina densanın bazal hücrelerin plazma membranından ayrılmasından ibarettir.

Likenoid doku reaksiyonunda epidermal hücre ölümü ekseriya bazal tabakayı içerir ki, bu hücreler bozulmuş eozinofilik sitoplazmalara sahiptirler ve bir veya daha fazla piknotik nükleer parça içerirler.

Elektron mikroskopide *Civatte* cisimcikleri karakteristik olarak apoptoz gösterirler. Apoptoz, morfolojik olarak bir hücre ölümüdür, ancak nekrozdan farklıdır.

Likenoid doku reaksiyonunda ortaya çıkan apoptoz ile nekroz birbirinden tamamen farklı olaylardır. Sitotoksik T lenfositleri, NK hücreleri veya $TNF-\beta$ 'nin yarattığı hücre ölüm tipi apoptozdur. Oysa kompleman atağından sonra ölen hücrelerin morfolojik görünümü nekrozdur. Bu bulgular epidermal hücrelere T lenfositleri tarafından yapılan atağın likenoid doku reaksiyonunun primer nedeni olduğunu doğrulayıcı, antikor ve immun komplekslerin likenoid doku reaksiyonunda primer rolü olduğunu yalanlayıcı niteliktedir.

Ancak likenoid doku hastalıklarının bir kısmında dermoepidermal bileşkede sıklıkla görülen immunoglobulin ve kompleman componentleri, likenoid doku reaksiyonunda immun kompleksler tarafından oluşturulan bir hasarın da etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak genelde subepidermal immun depozitlerin likenoid doku reaksiyonunda primer etkili olmadığı sanılmaktadır.

T lenfositlerinin, likenoid doku reaksiyonunun patogenezinde primer bir rolü olduğunun ve humoral olayların buna sekonder olarak oluştuğunun son yıllarda anlaşılması ile T hücre alt gruplarına karşı oluşan monoklonal antikorlar kullanılarak çeşitli likenoid doku hastalıklarında T hücre infiltratlarının gösterilmesine çalışılmaktadır. Son çalışmaların liken pla-

nus ve lupus eritematozsdaki hücrel infiltratın daha çok T hücrelerinden oluştuğunu göstermesine rağmen, epidermal hücre hasarında asıl etkili olan T hücrelerinin niteliği asıl araştırma konusudur. Hücrel infiltratın fenotipik tiplendirilmesi ile ilgili bilgiler çelişkiler göstermektedir. Ancak genel kanı, liken planusdan lupus eritematozusa kadar değişik likenoid doku reaksiyonlarındaki dermal infiltratlarda helper T lenfositlerinin hakim olduğudur. Bunun yanında epidermotropik T hücreleri gibi ekzositoza uğrayan T hücre alt grupları incelendiğinde TH hücre üstünlüğü göze çarpar.

Likenoid Doku Reaksiyonunda Hedef Olarak Langerhans Hücreleri

Liken planuslu hastaların lezyonlu derisinin histopatolojik muayenesinde *Langerhans* hücrelerinin arttığı bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Buna karşın *Langerhans* hücreleri liken planusun son dönem lezyonlarında azalmış olarak bulunmuştur ki, bu durum helper T lenfositlerini tanıyan Klas II MHC antijenleri ve aynı antijenleri ifade eden *Langerhans* hücreleri arasındaki bir ilişkinin sonuçta *Langerhans* hücrelerinin yokolmasına neden olabileceğini düşündürür. Bu bulgu *Langerhans* hücrelerinin likenoid doku reaksiyonunda infiltrasyon gösteren hücreler için bir hedef hücre rolünü oynadığını gösterebilir.

Liken planuslu hastaların lezyonlu derisinde geç dönem lezyonları dışında *Langerhans* hücreleri artmaktadır. Neden ? Yapılan çalışmalarda epidermisdeki *Langerhans* hücre sayısının dermal infiltrattaki *Langerhans* hücre sayısı ile doğru orantılı olduğu tesbit edilmiştir. Tekrarlayan "*Tape stripping*" ile *Langerhans* hücreleri % 95 oranında yok edilen farelerde dermotropik T hücrelerinin epidermis invazyonunun azaldığını son deneysel gözlemler göstermiştir. Bu durum *Langerhans* hücrelerinin epidermiste T hücre invazyonunda kritik bir role sahip olduğunu gösterir.

Sonuçta, Klas II MHC antijenine spesifik helper T lenfositlerinin Klas II MHC antijeni taşıyan ve epidermiste bol miktarda bulunan *Langerhans* hücrelerine olan çekimi sonucu dermoepidermal bileşkeden göç ederek epidermisi infiltre ettiğini düşünebiliriz.

HLA-DR (+) Keratinositlerin Likenoid Doku Reaksiyonundaki Rolü

Keratinositlerde HLA-DR ekspresyonu bir çok likenoid doku reaksiyonunda rapor edilmiştir. Ancak, HLA-DR'nin keratinositlerdeki aberan

ekspresyonunun epidermal T hücre migrasyonunda indükleyici bir role mi sahip olduğu, yoksa bunun yalnızca dermisdeki interferon- γ oluşturan T hücrelerinin aktivasyonu sonucunda mı meydana geldiği devam edegelen bir tartışmadır.

HLA-DR (+) keratinositler likenoid doku reaksiyonunun patogeneğinde nasıl etkili olabilir? Keratinositlerin Ia ekspresyonu epidermotropik özellikli T hücrelerinin epidermal invazyonunu oldukça artırır. Fakat epidermotropik özelliği olmayan diğer T hücreleri etkilenmemiş olarak kalır. Bu deneysel sistemde Ia ekspresyonu, mükemmel bir T hücre kemoatraktanı olarak gösterilen ve epidermal hücrelerden kaynaklanan timosit aktive edici faktörün (*ETAF*) anlamlı bir artışı ile beraberdir. Epidermotropik T hücrelerinin Ia (+) keratinositlerine kolaylaştırılmış migrasyonunun *ETAF* gibi Ia ekspresyonu ile ilişkili keratinositlerden salgılanan diğer faktörlerdeki değişikliklere sekonder olma olasılığı muhakkak ki vardır.

Sonuç olarak HLA-DR (+) / Ia (+) keratinositlerin fonksiyonları tartışmalı olmakla birlikte, bu hücrelerin en azından T hücre invazyonuna bağlı epidermal hücre hasarını devam ettirmekte önemli rolleri olduğu düşünülebilir.

Keratinosit Lenfosit Etkileşmesinde İnterferon- γ 'nın Rolü

Lenfositlerin bazal keratinositlere bağlanması bir çok likenoid doku reaksiyonunda sıklıkla gözlenir ve likenoid doku reaksiyonunun patogeneğinin anlaşılmasında önemli olabilir. Yapılan çalışmalarda helper T lenfositlerinin interferon- γ ile muamele edilmiş epitel hücrelerine tercihan adezyon gösterdiği, bu hücrelerdeki interferon- γ ile indüklenmiş HLA-DR antiijenlerinin de bu reaksiyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Araştırmalar, HLA-DR (+) keratinositlerin IFN- γ ile muamele edilmesinin periferik kandaki mononükleer lökositlerin in vitro olarak keratinositlere adezyonunu etkilediğini göstermektedir.

Sonuç olarak IFN- γ T hücrelerinin bazal keratinositlere adezyonunda rol oynamakta ve bu da likenoid doku reaksiyonundaki yaygın epidermal hücre hasarına yol açmaktadır diyebiliriz.

T Hücre Epidermotropizmde Epidermal Hücre Kökenli Sitokinlerin Rolü

T hücre kemoatraksiyonu için en kuvvetle muhtemel ajan olarak düşünülen ETAF, T hücre epidermotropizmde önemli bir rol oynamaktadır. Buna ek olarak son yıllarda IL-1, IL-2 ve lenfosit kemoatraktan faktör gibi lenfosit büyüme faktörlerinin de kemotaktik cevabı uyardığı düşünülmektedir.

Likenoid doku reaksiyonu ile karakterize olan hastalıklar Tablo 1'de görülmektedir. Bu hastalıklardan bazılarının karakteristik özelliklerini kısaca açıklayalım.

Tablo 1. Likenoid Doku Reaksiyonu ile Karakterize Hastalıklar

- Liken planus ve varyantları	- Poikiloderma
- Lupus eritematozus	- Eritema multiforme
- Liken nitidus	- Pitiriyazis likenoides
- Liken striatus	- Likenoid fotodermatit
- Likenoid aktinik keratozis	- Sekonder sifiliz
- Graft-versus-host reaksiyonu	- Liken amiloidozis
- Likenoid melanodermatit	- Nevus gerilemesi
- Keratozis likenoides kronika	- Seboreik keratoz
- Likenoid ve fiks ilaç erüpsiyonu	- Verruka plana
- Dermatomyozit	

Liken Planus

Çok nadir olmayan bu dermatozun, dermatolojik hastalıklar arasındaki insidensi % 1'dir. Cinse bağlı veya coğrafik bir dağılım göstermez. Tırnakların % 10 oranında tutulduğu liken planusda, saçlı deri tutulduğu zaman sikatrisyel alopesi oluşur. Müköz membranlar da sıklıkla tutulur. En çok ağız mukozası hastalığa yakalanır. Belirtiler retiküler, eroziv, plak veya büllöz olabilir.

Etyopatogenezinde infeksiyöz ajanlar, psikosomatik faktörler veya genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Familial liken planus; erken yaşlarda görülmesi, şiddetli oluşu, kronik seyri ve nüksler göstermesiyle sporadik tipten ayrılır. Sporadik liken planusda HLA-A3, B5 ve B8'de artış vardır. İlaçlara bağlı olan liken planus; β bloker, altın, antimalaryal ilaçlar-

la provoke olur. İlaç etkisiyle oluşan likenoid reaksiyonların patogenezi bilinmemekle birlikte, prostaglandin sentezindeki inhibisyona bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Liken planusun histopatolojik görünümünde lenfositlerden zengin bant şeklinde bir infiltrat, bazal tabakada hidropik değişiklikler ve kolloid cisimcikler görülür. Granüler tabaka kalınlaşması vardır.

Yapılan direkt immunofloresan çalışmalarda papiller dermisde IgM, C_{3c} ve fibrin ile parlak boyanan kolloid cisimcik kümeleri tesbit edilmiştir. İla-veten bazal membranda fibrinin band şeklinde depozitleri mevcuttur.

Enzim histokimyasal çalışmalarda liken planuslu derinin epidermisinde respiratuar enzim aktivitesinde önemli derecede artış tesbit edilmiştir. Artmış glikoliz seviyeleri, azalmış mitokondriyal fonksiyon mevcudiyetinde ortaya çıkar.

Lupus eritematozus / liken planus overlap sendromu aynı zamanda her iki hastalığın klinik, histopatolojik ve immunolojik özelliklerini gösteren sınırlı sayıda heterojen olguları temsil eder. Klinik tablo atipik lupus eritematozus ile tipik tipik liken planus benzeri veya atipik liken planus ile tipik lupus eritematozus benzeri veya lupus eritematozus ile liken planusun beraberliği veya farklı bir görünümde ortaya çıkabilir.

Aktinik Liken Planus

Daha çok Doğu ırkında görülen etyolojisi bilinmeyen bir klinik tablodur. Yaz aylarında güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar. Lezyonlar yüzde melanomaya benzer tarzda simetrik, asemptomatik, maküler hipomelanosis ile karakterizedir. Histolojik olarak reaksiyon melanofajların hakim olduğu likenoid bir yapıdır. Histopatolojik görünüm liken planusununkinden intermediyer forma ve sonuçta ekzematöz forma kadar değişen çok geniş bir spektrum çizer. Bütün formlarda makrofajlar ön plandadır.

Lupus Eritematozus

Epidermis, ince ve hiperkeratotiktir. Keratotik tıkaçlar mevcuttur. Papiller dermisde ödem görülür. Deri eklerinin çevresinde yerleşmeye eğilim gösteren lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Bazal tabakada hidropik dejenerasyon, hyalin cisimcikler, üst dermisde melanofajlar görülür.

Liken Nitidus

Nadir görülen bu klinik tabloda toplu iğne başı büyüklüğünde deri renginde papüller mevcuttur. Değişik derecede kaşıntı görülür. Histolojik olarak lenfosit, histiyosit, nadir epitelooid hücre, plazma hücreleri ve *Langhans* tipi dev hücrelerden ibaret sınırlı bir dermal infiltrat mevcuttur. Bazal tabakada hidropik dejenerasyon görülür. Liken nitidusda immunofloresans negatiftir.

Liken Striatus

Klinik olarak lineer epidermal nevusa benzer. Histolojik görünüm subakut dermatit tablosudur. Ancak diskeratotik hücrelerin mevcudiyeti ile karakterize bir likenoid doku reaksiyonu görünümü vardır.

Likenoid Aktinik Keratozis

Yaşlı kimselerin güneşe maruz kalan bölgelerinde görülen soliter veya multipl, viyole renkli, kepekli papüllerle kendisini gösterir. Histoloji spontan olarak gerileyen soler lentigo veya keratoza benzeyen bir likenoid reaksiyon gösterir. Kolloid cisimcikler mutad olarak görülür. Direkt immunofloresan bulguları idyopatik liken planusdakine benzeyebilir.

Graft-Versus-Host Reaksiyonu

Graft-versus-host reaksiyonu ismiyle anılan bir grup klinik ve histolojik belirtiyeye graft-versus-host hastalığı ismi verilir. Reaksiyon, transplante dokunun immunokompetan T hücreleri nedeniyle oluşur. Histo inkompatibl alıcının (konakçı) immunosuprese dokusu ile reaksiyona girer. Donör T hücrelerini yabancı olarak tanıyan yüzeyel antijen gereklidir.

Greft-versus-host reaksiyonu kemik iliği transplantasyonu, kan transfüzyonu ve utero-materno fetal transfüzyonlardan sonra oluşur.

Greft-versus-host reaksiyonu oluşması için:

- Yeterli miktarda yabancı allogenik immunokompetan hücre gereklidir. Bu grefttir.

- Hastanın hücrel immun sisteminde derin defekt olmalıdır.

- Alıcı ve greft arasındaki histokompatibilitelerde fark olmalıdır.

Bütün olgularda alıcı konjenital, akiz veya yatrogenik olarak T hücre yetmezliğine sahiptir.

Greft-versus-host hastalığı karaciğer, gastrointestinal sistem ve konakçının kemik iliği hücrelerini tutar.

Kutanöz Greft-versus-host Reaksiyonu: Akut faz greftin alınışından ortalama 100 gün sonra ortaya çıkar. İlaç erüpsiyonu veya viral enfeksiyona benzeyen makülopapüler veya skarlatiniform döküntüler vardır. Şiddetli olgularda toksik epidermal nekrolize benzeyen bir epidermal nekroliz gelişir.

Kronik fazda idyopatik liken planusun bütün spektrumunu gösteren bir klinik tablo vardır. Daha sonra bazı hastalarda skleroderma benzeri bir sendrom gelişir. Bazı hastalarda ise şiddetli bir poikiloderma görünümü vardır.

Histopatoloji: Akut fazda üst dermiste şiddetli ekzositoz ile beraber difüz bir lenfosit infiltrasyonu mevcuttur. Epidermiste çok sayıda dejenere keratinosit görülür. Bu nekrotik keratinositler lenfositler tarafından sarılmıştır. Buna satellit hücre nekrozu adı verilir. Bazal hücrelerde vakuoler dejenerasyon vardır.

Kronik fazda erken likenoid dönemde satellit hücre nekrozu hala mevcuttur. Genel histolojik görünüm liken planusa benzer. Apoptoz sonucu olarak liken planusda olduğu gibi kolloid cisimcikler ortaya çıkar.

Geç sklerotik dönemde epidermis akantozdan atrofiye kadar çeşitli değişiklikler gösterir. Dermiste kalın ve hiyalinize kollajen lifler subkutan dokuya doğru yayılır.

Keratozis Likenoides Kronika

Nadir görülen, kronik, progressif, asemptomatik bir dermatozdur. Klinik tablo lineer veya nadiren ağ şeklinde üzeri kalın, yapışık skuamlarla kaplı eritematöz, papülonodüler şiddetli bir erüpsiyonla karakterizedir. Epiglotun nodüler infiltrasyonu ses kısıklığına yol açar.

Histopatoloji; likefaksiyon dejenerasyonu ve kronik inflamatuvar infiltrat ile karakterizedir.

Likenoid Doku Reaksiyonlarında Ayırıcı Tanı

Değişik klinik tabloların histopatolojik görünümüne göre yapılacak ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken özellikler vardır.

- İnflamatuvar infiltratın natür ve dağılımı: İnfiltratın band şeklinde veya fokal oluşu, yüzeysel veya derin yerleşmesi, pilosebase foliküller veya ter bezleri çevresinde lokalize oluşunun özelliği vardır. İnfiltratın eozinofil, plazma hücresi, dev hücre veya nötrofil içermesi belirli hastalıkları düşündürülebilir.

- Epidermal hasarın tipi: Hasarın vakuoler veya mikst tarzda oluşu, hiyalin cisimcikler veya aşık nekroz mevcudiyeti, satellit hücre nekrozunun varlığı önemli olabilir.

- Pigment birikiminin yaygınlığı: Önemli bir kriter olabilir.

- Diğer önemli değişiklikler: Bazal membran kalınlaşması, aşık dermal kolloid cisimcikler, epidermal hiperplazi, amiloid birikimi, lenfositik vaskülit, fokal parakeratoz, düzensiz epitelyal hiperplazi veya vezikülobülöz değişikliklerin görülmesi, değişik hastalıkların karakteristik özellikleri olarak değerlendirilebilir.

Kaynaklar

- 1- Black MM: Lichenoid dermatitis. *An International Update in Dermatology and Dermatopathology*. 2-5 Eylül 1989, Brighton UK. 1989; 50-53.
- 2- Bleicher PA, Dover JS, Arndt KA: Lichenoid dermatosis and related disorders I. *J Am Acad Dermatol* 1990;22: 288-292.
- 3- Bleicher PA, Dover JS, Arndt KA: Lichenoid dermatosis and related disorders II. *J Am Acad Dermatol* 1990;22: 671-675.
- 4- Farmer ER: Human cutaneous graft versus host disease. *J Invest Dermatol* 1985;85: 124-128.
- 5- Hashimoto K: Apoptosis in lichen planus and several other dermatoses. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 1976;56: 187-190.
- 6- Pinkus H: Lichenoid tissue reactions. *Arch Dermatol* 1973;107: 840-846.
- 7- Ray TL: Blood transfusions and graft versus host disease. *Arch Dermatol* 1990;126: 1347-1350.
- 8- Tetsuo S, Moriya N, Saizawa KM: Role of Langerhans cells in epidermotropism of T cells. *Arch Dermatol Res* 1988;280: 33-38.
- 9- Tetsuo S, Noriko M, Majaji N: The lichenoid tissue reaction. *Int J Dermatol* 1988;27: 365-374.
- 10- Tetsuo S, Noriko M, Yukiko T, Yoshiko A, Jun H, Machiko C, Masaji N: Immunopathologic study of lichenoid skin disease. *J Am Acad Dermatol* 1988;18: 67-74.
- 11- Weedon D: The lichenoid tissue reaction. *Int J Dermatol* 1982;21: 203-206.
- 12- Weedon D: Apoptosis in lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 1980;5: 425-429.

Dermatoloji ve Endokrinoloji

Prof. Dr. Ali Tahsin GÜNEŞ

İki ayrı branşın, dermatoloji ve endokrinolojinin birleştiği noktaları ortaya koyabilmek için, önce tanımlamalarına göz atmak gerekiyor. «Deri ve görülebilir mukozaların fizyolojisi, fizyopatolojisi, benign ve malign hastalıkları ile eşeyssel geçişli hastalıkların tanı, sağaltım, rehabilitasyon ve profilaksisi ile uğraşan bilim dalı» olan dermatoloji ile «endokrin sistemin fonksiyon ve regülasyonu ile, özellikle de hormon yapımı ve etkilerinin fizyopatolojisiyle ve hastalık tabloları ile, ayrıca da nonendokrin hastalıkların hormonal tedavisi ile uğraşan bilim dalı» olan endokrinoloji, tanımlamalarından da anlaşıldığı üzere belli noktalarda kesişmektedir. Bunları kabaca 5 nokta olarak özetlemek mümkündür:

1- Deri ve ekleri, fizyolojisi, fizyopatolojisi ve patolojisi yönünden endokrin sistemle ilişki içindedir.

2- Endokrinolojinin definisyonunda sözedilen «...nonendokrin hastalıkların hormonal tedavisi ile uğraşan...» özelliği dermatoloji ile girift bir beraberlik göstermektedir. Dermatolojinin de bu tanıma uyan tartışılmaz bir yeri mevcuttur: Günlük rutinimizde, bir endokrinoterapist olarak «*urticaria, eczema, psoriasis, pemphigus...*» gibi nonendokrin hastalıklarda topikal olsun, sistemik olsun hormonal sağaltım uygulamaktayız.

3- Belli hormonlara karşı immün deri cevapları sonucunda özel dermatozlar oluşabilmektedir (otoimmün progesteron dermatozu..).

4- Endokrin hastalıkların seyrinde dermatolojik tablolar oluşabilmektedir: *Addison* hastalığında hiperpigmentasyon; *Cushing* hastalığında *striae distensae*; diabetes mellitus'da *rubeosis diabeticorum* gibi. Bu ve benzeri durumlarda endokrinopati ön planda ele alınmaktadır.

5- Sistemik endokrinopatik orijini de olabilen dermatozlar mevcuttur. Örnek olarak akne, sebore, *alopecia androgenetica* ve hirsutismus verilebilir. Çok geniş paletli bir dermatoz olan aknede ancak çok küçük bir orandaki hasta grubunda kanda yüksek hormon düzeyi belirlenebilmektedir. Dolayısıyla benzeri durumlarda dermatoz ön planda ele alınmaktadır.

Endokrin sistemin üç basamağı mevcuttur. Birinci basamağı yönetim ve

regülasyonu yapan **merkez**, ikinci basamağı büyük ölçüde veya yalnızca endokrin etkinlik gösteren **endokrin organ** ve üçüncü basamağı **hedef organ** oluşturur. Deri bu yönden ele alınırsa, derinin endokrin sistemin hem ikinci, hem de üçüncü basamağını oluşturduğu görülür. Deri, sistemik olaylar açısından bir hedef organ görevi üstlenirken, aynı zamanda sebep ve sonuç ilişkisi kendine ait hormonal patolojiler oluşturabilen bir endokrin organ niteliğini de taşımaktadır. Yani deri, kandaki hormon miktarının normal veya artmış olmasına bağlı olmaksızın, sistemik endokrinopatik hastalık benzeri tabloları otonom olarak oluşturabilmektedir; idiyoPATİK hirsutismus bu tip patolojiye en güzel örneği teşkil eder.⁵ Bu tip patolojilerde deri hücrelerinin aktif endokrin etkinliği veya cevabı primer rol oynamaktadır. Kandaki androgen miktarı yüksek olsa bile, eğer hücresel cevap yoksa klinik tablolar meydana gelememektedir. Normal kadınların % 9 ila % 18'inde hiperandrogenemi varken androgenizasyon belirtilerinin görülmemesi buna örnek olarak verilebilir.

Endokrinolojik dermatolojinin başta gelen konusu androgenlere bağlı dermatozlardır. Androgenlere bağlı dermatoz dendiğinde, bu terimden hiperandrogenemi durumundaki deri belirtilerinin değil, kandaki androgen miktarına bakılmaksızın androgene bağlı olarak oluşan tüm tabloların anlaşılması gerektiğini hatırlatmak gerekiyor. Bu tabloların başında akne, *alopecia androgenetica* ve hirsutismus gelmektedir.

Günümüzde, erkeklerde ağır yan etkilerden arınmış anti hormonal ilaçlar mevcut bulunmadığından erkeklerdeki androgene bağlı dermatozlar konu dışı tutularak, yalnızca kadınlarda görülen *hyperandrogenismus* tablolarına değinilecektir.

Deri, genital sistemden sonra androgen metabolizasyonundaki en önemli dokudur. Androgenler deri, kıl folikülü, yağ bezi ve yağ dokusundaki trofik olayları düzenler; epidermis ve dermis kalınlığı, mitoz artışı ve *turnover* androgen etkisine bağlı olaylardır. Kadında santral sinir sisteminin, genital sistemin, memelerin ve yağ dokusunun eşeye uygun olarak gelişiminde, puberte, menarş, siklus ve sekonder kıllanma olaylarında androgenler rol oynamaktadır.

Kadında testosteron yapımının % 25'i overden, % 25'i adrenalenden direkt olarak; kalan % 50'nin % 50'si overde, % 50'si ise adrenalde yapılan androstenedionun ekstrasglandular konversiyonu sonucu oluşur. Kandaki testos-

teronun % 99'u seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağlı olarak, % 1'i ise serbest halde, biyolojik aktif formda dolaşır. Serbest testosteron hücre içine diffüzyonla girer, 5 α -redüktaz enzimiyle dihidrotestosterona (5 α -DHT) dönüşür. 5 α -DHT en etkili androgen olup, spesifik sitoplazmik reseptöre bağlanır. DHT-reseptör kompleksi oluşuktan sonra (transformasyon) kompleks hücre çekirdeğine girer ve DNA'ya bağlanır (translokasyon). İlgili gen uyarılır ve mRNA sentezi meydana gelir (transkripsiyon). mRNA çekirdekten çıkıp ribozomda protein sentezini sağlar (translasyon) ve bu protein androgenik etkiyi meydana getirir.^{9,10}

Androgene bağlı dermatozların etiyojileri ana hatlarıyla şu şekilde özetlenebilir:

1- Yatrogenik nedenler: Hormonal ilaçlar (androgen, gestagen), anabolizanlar.¹⁵

2- Tümöral nedenler: Ovaryal, adrenal ve hipofizer tümörler, paraneoplastik sendromlar, ektopik sekresyon.

3- Nontümöral nedenler: Bunlar en sık nedenleri oluşturur.

a- Ovaryal androgen artışı: Hipertekoz, hilus hücresi ve stroma hiperplazileri...

b- Adrenal androgen artışı: Adrenogenital sendrom, kronik stres, *Cushing*...

c- Mikst androgen sekresyonu artışı: Polikistik over.

d- Periferik androgenik etkinlik fazlalığı: Hiç bir endokrin bozukluk tanısı konamayan bu olgular hastaların % 50'sini oluşturmaktadır.

Kadında androgenlere bağlı dermatozların temel oluşum mekanizmalarını üç ana noktada toplarız:¹⁰

1- Androgen yapımı fazlalığı.

2- SHBG azalması.

3- Hücresel androgenik etkinlik fazlalığı.

a- Androgen reseptör konsantrasyon ve bağlanma kabiliyeti fazladır.

b- Translokasyon ve transkripsiyonda değişimler olur.

c- Hipoöstrojenemi mevcuttur.

d- 5 α -redüktaz aktivitesi artmıştır.

Bu mekanizmalarla hem hiperandrogenemi, hem de normoandrogenemi durumlarında androgen etkisine bağlı semptomlar ortaya çıkabilir. Kadında androgenlere bağlı olarak oluşan bu semptomlar (akne, sebore, *alopecia androgenetica* ve hirsutismus) kutan virilizm belirtileri olarak değerlendirilirler.¹⁷

Klinik

Kutan virilizm belirtileri dermatolojide çok iyi tanınan belirtiler olduklarından bunların kliniği hakkında geniş bilgi verilmesine gerek yoktur. Ancak bütünlük açısından bazı noktalara değinmek yararlı olabilir.

En sık karşılaştığımız kutan virilizm belirtisi aknedir. Aknede primer rol sebuma verilmekte ve «aknenin ateşi sebunla yanar» yakıştırması yapılmaktadır. Testosteron yağ bezinde mitozu arttırmakta, yağ asinuslarında epitelyal proliferasyon ve dolayısıyla lipid sentezi artmaktadır.¹⁰ Artmış androgenik etkinlik ister ovaryal, ister adrenal, isterse hücrenel kaynaklı olsun, sebum ifrazına etki yaparak akne etiyojisinde yerini almaktadır.

Akne formları arasında nadiren hiperandrogenemiyle seyredenler ve sık olarak hiperandrogenemiyle seyredenler biçiminde iki ana grup ayrılabilir. Ancak bazan yüksek hormon düzeyi belirlenebilen akne formları *acne neonatorum*, *acne infantum*, *acne praemenstrualis*, *acne postpubertalis*, *pyoderma faciale* ve *acne conglobata inversa*'dır. Bunlardan *acne conglobata inversa*'da izlenen *hidradenitis suppurativa*'nın nozolojik yeri günümüzde değişmiş bulunmaktadır. 19. yüzyılda ekrin terbezi absesi, 1922'den sonra apokrin terbezi absesi olarak kabul edilmiş bulunan bu tablo, günümüzde kıl folikülü patolojisi olarak değerlendirilmektedir.^{3,13} Birincil olay kıl folikülünün kistik genişlemesi ve rüptürü olup, yangısal olaylar ikincil olarak eklenmektedir. Tablonun sağaltımında antiandrogenlerin başarılı sonuç verdiği bildirilmektedir.⁷

Geç yaşta başlayan, inatçı, kistik ve perioral lokalizasyonlu aknelerin % 50'sinde ise hiperandrogenemi saptanır. Bu tip akne, polikistik overlerin en karakteristik belirtisidir. Polikistik over tanısında ne mens bozuklukları, ne de hirsutismus bu tipteki akne kadar önemli bulgu oluşturmaktadır.² Kadınların % 1.5 ila % 3.5'inde polikistik over bulunduğu göz önüne alınırsa, dermatologların bu tip akneyle ne kadar sık karşılaştıkları ortaya çıkar.

Kutan virilizm belirtilerinden bir diğeri olan *alopecia androgenetica*, genetik determinasyon zemininde androgen etkisiyle oluşmaktadır. Kadınlarda bu tip alopesinin en sık nedeni reseptör konsantrasyonu fazlalığı olup, alopesi alanlarında androgen reseptör konsantrasyonu % 86 kadar bulunabilmektedir.¹¹ Nadir olarak hiperandrogenemi hallerinde görülen alopesinin «*alopecia androgenica*» adı altında *alopecia androgenetica*'dan ayrı değerlendirilmesinin gerektiği bazı otörlerce savunulmaktadır.¹¹ Kadınlardaki *alopecia androgenetica* kadın tipinde (*Ludwig* skalasına uygun örnekte) gelişmekteyse de, kadınlarda erkek tipi (*Hamilton* skalasına uygun örnekte) dökülmenin de nadir olmadığı belirlenmiştir. Erkek tipi dökülme premenapoz döneminde % 13, postmenapoz döneminde % 37 gibi çok yüksek bir oran gösterebilmektedir.¹⁹

Hyperandrogenismus belirtilerinden bir diğeri olan hirsutismus, derinin kılsal yönden erkekleşmesi olarak tanımlanmaktadır. «Kadın ve çocukta, androgenlere bağımlı alanlarda (maskulin lokalizasyonda) terminal kıl artışı» hirsutismus olarak isimlendirilir. Maskulin lokalizasyon olarak sakal alanı, presternal alan, perimamiller bölgeler, *linea alba* üzeri ve iç femoral bölgeler değerlendirilmektedir. Bu lokalizasyonlarda kılların, genetik determinasyon zemininde androgen etkisi ile vellus kılından terminal kıla dönüşerek hirsutismusunu oluşturduğu kabul edilmektedir.⁸ Büyük estetik ve psişik sorun olması ve neoplazi haberciliği ihtimali nedeniyle hirsutismus büyük klinik öneme sahip bir dermatozdur. Hirsutismus tanı ve ayırıcı tanısında olduğu gibi, sağaltım sonuçlarının değerlendirilmesi ve hastanın izlenmesinde de dermatoloğa önemli görevler düşmektedir. Sağaltım altındaki bir hastada kıllanmanın değerlendirimi, kesin gerileme veya kaybolma dışında, başka branş mensuplarına ancak sübjektif olarak yapılabilirken dermatoloğun elinde objektif takip ve değerlendirme yöntemleri bulunmaktadır. Fotodökümantasyon, kesilen kılların tartılması, trikometri ve trikogram yöntemleriyle klinik belirti vermeyen iki haftalık değişiklikler bile saptanabilir.^{11,12}

Tanı

Klinik tablonun etiyolojik neden veya nedenlerinin belirlenmesi için hormon diagnostığı gerekir. Hormon diagnostığı bazal sekresyonun tesbiti ve provokasyon testleri ile yapılır. Bazal sekresyon incelemeleri genelde dermatolog için yeterli olan incelemelerdir. Hormon diagnostığındaki birincil amaç tümör ihtimalinin eliminasyonudur.

Dermatologlar için en uygun şemalardan biri *Lunenfeld* şeması olup algoritmik karakter taşıyan bu şemaya riayet edilmesi durumunda hata ihtimali minimuma inmektedir. *Lunenfeld* şemasına göre hastalar iki gruba ayrılır:

1-Olguların % 90'ını oluşturan birinci grupta, hastaya ait belirtiler uzun süredir mevcuttur, sabittir, hafif şiddettedir, mens bozukluğu veya infertilite durumu yoktur. Bu olgularda hormonal teste başvurmaya gerek olmaksızın doğrudan antiandrojen sağaltımına başlanabilir.

2-Olguların % 10'unu oluşturan ikinci grupta ise, hastanın şikayetleri kısa süredir (aylardır) mevcuttur, hızla ilerlemektedir, orta veya aşırı şiddettedir, mens bozukluğu veya infertilite durumu mevcuttur. Bu hastalarda muhakkak surette androgenlere bakılması gerekir. Ayrıca prolaktin, luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) oranı ve SHBG'ye de bakılması önerilir. Bu muayenelerden amaç tümör eliminasyonu ve tedavi gerekliliği derecesinin belirlenmesidir. Testosteron 2 ng/ml üzerinde ise ovaryal tümör; dihidroepiandrosteron sülfat 7000 ng/ml üzerinde ise adrenal tümör ve prolaktin 200 ng/ml üzerinde ise makroadenom düşünülür. Bundan sonrası dermatoloğun konusu olmayıp hasta ilgili branşlara (jinekoloji, pediyatrik endokrinoloji, erişkin endokrinolojisi, onkoloji...) sevkedilmelidir. Bu durumlarda ayırıcı tanı bakımından ultrason, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans, provokasyon testleri, laparoskopi, laparotomi ve selektif kateterizasyon ile hormon dozajı tayini gibi yöntemlere başvurulur. Hormon düzeylerinin aşırı yüksek bulunmadığı olgularda ise pratik açıdan başkaca bir tetkike gerek olmaksızın dermatologca gerek duyulan antiandrojenik sağaltıma başlanabilir.

Sağaltım

Tüm endokrin hastalıklarda olduğu gibi kutan virilizm belirtilerinde de sağaltım etkisi morbostatiktir, yani etki yalnızca sağaltım süresince görülür. Bu dermatozlar uzun bir sağaltım gerektirdiğinden seçilecek medikasyonun az riskli olması temel prensiptir.¹⁸

Antiandrojenik sağaltım 1950'lerde kortikoidlerle başlamış, oral kontraseptifler 1960'larda devreye girmiş ve sağaltım paleti 70'li ve 80'li yıllarda siproteronasetat, simetidin ve spironolakton ile zenginleşmiştir.

Günümüzde yapılan antiandrogenik sağaltımın bazı ön şartları vardır: Hasta erkek olmamalıdır, hasta gebe olmamalıdır ve gebe kalmamalıdır, tablonun tümöral etiyojisi bulunmamalıdır.

Antiandrogenler fonksiyonel etkisi olanlar ve direkt etkisi olanlar olmak üzere iki ana grupta değerlendirilir. Fonksiyonel antiandrogenler kortikoidlerden, etinilöstradiolden ve östrojen-progesteron kombinasyonlarından oluşur. Direkt etkililer ise kendi aralarında nonsteroidal ve steroidal olanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Nonsteroidaller simetidin ve flutamid, steroidal olanlar ise spironolakton ve gestagenlerdir (siproteronasetat, klormadinonasetat, 17- α -metil- β -nortestosteron, 17- α -propiltestosteron).¹⁰

Simetidin 1984'den beri Amerika Birleşik Devletleri'nde antiandrogen özelliği nedeniyle kullanım alanı bulmuştur. 5 × 300 mg/gün dozda kullanılan simetidin reseptör blokajı yaparak DHT oluşumunu engellemektedir.⁴ Büyük hasta sayısı ile yapılan çalışmalar simetidin az etkili olduğunu ve kontraseptiflerle beraber daha etkili olabildiğini ortaya koymuştur.¹⁴

Spironolakton da 1984'den beri kısmen Amerikan ve kısmen de İtalyan ekolleri tarafından antiandrogenik amaçlı olarak kullanılmaktadır. Reseptör blokajı yaparak ve ovaryal/adrenal androgen sekresyonunu azaltarak etkir.¹⁶ Günlük dozu 50 - 200 mg olan spironolakton monoterapi olarak kullanıldığında mens bozukluğu yapmaktadır. Ayrıca teratojenitesi bulunduğundan monoterapi olarak uygulanması önerilmemektedir. Hem etkinliği arttığı, hem de teratojenik etkisi engellendiğinden kontraseptiflerle beraber kullanılmaktadır.¹⁶ Ancak hiperpotasemi riski bulunması, insanda meme kanseri ile ilişkili yayınlar bulunması ve farelerde tumorigenik etkisinin gösterilmiş olması nedeniyle Avrupa ekollerince kullanımı önerilmemektedir.^{10,16}

Direkt antiandrogenik etki gösteren gestagenlerden olan siproteronasetat 1969 yılından beri klinik kullanım alanı bulan bir preparattır.¹ Diğer bir antiandrogenik gestagen olan klormadinonasetata göre 3 kere daha etkin olması, etkilerinin idantik nitelikte bulunması ve piyasada mevcut olan klormadinonasetatlı kontraseptiflerin içerdiği östrojen konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle⁹ ayrıca klormadinonasetat üzerinde durulmayacaktır.

Avrupa ekollerinin antiandrogenik sağaltım şemalarında sabit bir yer tu-

tan siproteronasetat hem mono hem de kombine sağıaltım biçiminde uygulanmaktadır. Monoterapi biçiminde uygulama postmenapoz döneminde gerekli görülen antiandrogenik sağıaltım amacıyla yapılmakta, bu arada klimakterik yakınmalar da azalmaktadır.¹⁴

Siproteronasetat ile yapılan kombinasyon sağıaltımında siklusa uyacak tarzda etinilöstradiol eklentisi yapılmaktadır ve bu sağıaltım, hastalığın şiddetine göre ya monofazik, ya da bifazik biçimde uygulanmaktadır.

Monofazik sağıaltımda siproteronasetat 2 mg ve etinilöstradiol 35 mcg/gün olarak adetın ilk gününden itibaren 21 gün süre ile uygulanır. Sağıaltıma 7 gün ara verdikten sonra devam edilir. Yurdumuzda piyasada bu dozlarla uyan kombinasyon preparatı bulunmaktadır. Monofazik sağıaltım hafif şiddetteki olgularda tercih edilmektedir.¹⁴

Bifazik sağıaltım ise orta şiddetteki ya da çok şiddetli olan olgularda yeğlenir. 2 mg siproteronasetat ve 35 mcg etinilöstradiol içeren preparatın günlük dozuna ilaveten orta şiddetteki olgularda adetın ilk gününden itibaren 15 gün süre ile 25 mg/gün dozunda siproteronasetat verilir. Ağır olgularda ise monofazik sağıaltım dozuna, yine adetın ilk gününden başlayarak 10 gün süre ile 100 mg/gün dozunda siproteronasetat ilavesi yapılır.¹⁴

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan antiandrogen olan siproteronasetatın etki mekanizması şu şekilde özetlenebilir:^{9,14}

- 1- Antigonadotrop etki: LH'yi azaltarak ovaryal androgeni azaltır.
- 2- Antikortikotrop etki: ACTH'yi azaltarak adrenal androgeni azaltır.
- 3- Progestatif etki: Ovaryal androgeni azaltır, konsepsiyonu önler.
- 4- Direkt antiandrogenik etki: Deride hücre düzeyinde etkir.
 - a- Reseptörle kompetitif inhibisyona girerek DHT-reseptör kompleksinin oluşumunu engeller.
 - b- 5 α -redüktaz aktivitesini azaltmak suretiyle DHT oluşumunu azaltır.

Kombinasyon preparatında siproteronasetatın yanında kullanılan etinilöstradiol de fonksiyonel antiandrogenetik etkiye sahiptir:

- 1- Deride hedef hücrelerinde androgen etkisini önler.
- 2- SHBG bağlanma kapasitesini arttırıp serbest testosteron miktarının azalmasına yol açar.

3-Antigonadotrop etki aracılığı ile glandular androgen sekresyonunu azaltır.¹⁰

Siproteronasetat/etinilöstradiol kombinasyonu ile yapılan sağaltımda antiandrogenik klinik etki başlama süresi sebore için 3 siklus, akne için 3 siklus, *alopecia androgenetica* için 6-10 siklus olarak bildirilmektedir. Sağaltım sonuçları global olarak değerlendirildiğinde akne ve seborenin ortalama 9 ay sonra % 90 ila % 100 olguda, *alopecia androgenetica*'nın % 50-70 olguda ve hirsutismusun % 60-80 olguda etkilendiği görülmektedir.⁶

Hiperandrogenismus sağaltımında iki ayrı komponent söz konusudur. Biri kandaki yüksek androgenin inhibisyonu, diğeri ise derideki androgen etkisinin inhibisyonudur. Derideki androgen etkisinin inhibisyonu deri belirtilerinin de düzelmesini sağlamaktadır. Dermatolog için daha önemli olan etki bu ikinci etkidir, çünkü dermatoloğa gelen olguların en az % 90'ı yalnızca derideki olayı nedeniyle sağaltım gerektirmekte, kandaki hormon düzeyi normal bulunmaktadır. Dolayısıyla dermatoloji saf kutan antiandrogenik etkisi olan medikasyonlara gereksinim duymaktadır. Eğer bu tip bir sağaltım topikal uygulanabilse ve sistemik etkisi de olmasa dermatoloji için ideal bir sağaltım olacaktır. Bu tip bir sağaltım hem erkeklerde, hem gebelerde uygulanabilecek, kadınlarda ek kontrasepsiyon önlemlerine gerek kalmayacaktır. Bu amaca dönük olarak araştırılan topikal preparatlar mevcuttur: 17 α -propiltestosteron, RU 38882, propilmesterolon, medroksi-progesteronasetat, spironolakton... Bunlardan spironolakton uygulamaları başarılı sonuç vermemiştir. Propilmesterolon akne, medroksi-progesteronasetat hirsutismusta klinik düzeyde deneme aşamasındadır.¹

Tartışma

Dermatoloğun «*hyperandrogenismus*» tabloları karşısındaki görevinin önemi açıktır. Tüm hastalıklarda olduğu gibi, derideki hiperandrogenismus belirtileri de, organla ilgili ayırıcı tanılara vakıf uzmanın, yani dermatoloğun etkinlik alanı içinde bulunmaktadır. Ancak dermatologların yurdu-muzda, androgenlere bağlı konularda gereksiz bir çekingenliğe sahip olduğu kanısı hakimdir. Diğer ülkelerin dermatoloji ekollerinde, androlojinin verdiği yatkinlikle olsa gerek, endokrinolojik dermatolojiye yaklaşım çok daha aktiftir. Androgenlere bağlı dermatozlarda dermatoloğun primer ve aktif görevini göz ardı etmekle, pruritus yakınması olan hastalarda tanı ve ayırıcı tanıyı bir hepatolog veya onkoloğa bırakmak arasında pek fark olmadığı kanısındayım.

Akneyi, seboreyi veya kıllanmayı kabaca birer semptom olarak değerlendiren nondermatologların, ayırıcı tanı yetersizliği nedeniyle sıkça hataya düştükleri hepimizin malumudur; perioral dermatitlerin, Gram (-) folikülitlerin, AIDS'de «itching dermatitis»'in, lokal yatrogenik hipertrikozların, sifilitik alopesilerin ve belli kıllı nevusların yanlış değerlendirildiği sabittir. Bir organ üzerindeki belirtinin, uzmanınca ayırıcı tanıya gidilmeden, başka organ uzmanlarınca değerlendirilmesi bilimsel açıdan savunulamaz.

Organ uzmanından konsültasyonu esirgeyen bu tarzdaki zihniyetlerin bilimsel hatalara düşmeye devam edeceği de aşikardır. Tanı, ayırıcı tanıyı bilenlerce konmalı ve gerekiyorsa ekip çalışmasına başvurulmalıdır. Kompleks olaylara tek bir branş gözüyle yaklaşmak muhakkak ki, sığ bir yaklaşım olmaktadır.

«Hastaların tamamen yakını dermatoloğa gelmektedir, hastalıklı organ deridir, tanı ve en önemlisi ayırıcı tanı dermatolojinin kapsamına dahildir ve olguların % 90'ından fazlasında sağaltımın ve hasta takibinin dermatologca yapılması uygundur». Androgenik dermatozları ifade eden bu cümle, dermatoloğun çekimser değil, aktif davranması gereken bir hastalık grubuyla karşı karşıya olduğunu gözler önüne sermiyor mu?

Kaynaklar

- 1- Aydınlik S ve ark: Antandrogene in der Dermatologie. *Jahrbuch der Dermatologie*'de. Eds. Macher E ve ark. Münster, Regensberg-Biermann, 1987; 195-200.
- 2- Betti R ve ark: Incidence of polycystic ovaries in patients with late onset or persistent acne. *Dermatologica* 1990;181: 109-111.
- 3- Carmen C ve ark: Hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 1990;122: 763-769.
- 4- Don Gambrell R: Hormonal therapy. *Hirsutism*'de. Eds. Greenblatt R ve ark. Lancs, Parthenon, 1987; 137-145.
- 5- Greenblatt R: Idiopathic hirsutism. *Hirsutism*'de. Eds. Greenblatt R ve ark. Lancs, Parthenon, 1987; 131-136.
- 6- Hammerstein J: Cyproterone acetate - The European experience. *Hirsutism*'de. Eds. Greenblatt R ve ark. Lancs, Parthenon, 1987; 147-159.
- 7- Latzke H: Hidradenitis suppurativa. *Schriftum und Praxis* 1990;21: 209.
- 8- Natrajan PK: Hirsutism and the endocrine system. *Hirsutism*'de. Eds. Greenblatt R ve ark. Lancs, Parthenon, 1987; 45-60.
- 9- Neumann F: Pharmakologische Aspekte von Cyproteronacetat. *Antiandrogen-Östrogen Therapie bei Androgenisierungsserscheinungen*'de. Ed. Schindler AE. Berlin, De Gruyter, 1988; 23-41,100.
- 10- Neumann F: Grundlagen der Antiandrogen Therapie bei androgenbedingten Hauterscheinungen. *Die Behandlung der Acne vulgaris bei Frauen*'de. Ed. Nürnberger F. Berlin, De Gruyter, 1989; 9-29.

- 11-Orfanos CE (Ed): Alopecia androgenetica. *Haar und Haarkrankheiten*'de. Stuttgart, Fischer, 1979; 573-604.
- 12-Peeroboom-Wynia JDR ve ark: The effect of cyproterone acetate on hair roots and hair shaft diameter in androgenetic alopecia in females. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 1989;69: 395-398.
- 13-Plewig G ve ark: Acne inversa. *Acne and Related Disorders*'de. Eds. Marks R ve ark. London, Dunitz, 1989; 355-357.
- 14-Schindler AE: Antiandrogentherapie. *Antiandrogen-Östrogentherapie bei Androgenisierungsserschein* 'de. Ed. Schindler AE. Berlin, De Gruyter, 1988; 15-20.
- 15-Scott MJ ve ark: Dermatologists and anabolic-androgenic drug abuse. *Cutis* 1989;44: 30-35.
- 16-Shaw JC: Spironolactone in dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991;24: 236-243.
- 17-Shuster S: Primary cutaneous virilism. *Br Med J* 1972;1: 238.
- 18-Török L ve ark: Rezidivhaeufigkeit von Akne und Seborrhoe. *Dt Derm* 1990;38: 3-6.
- 19-Venning VA ve ark: Patterned androgenic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 1988;18: 1073-1077.

KAPANIŞ KONUŞMASI

Sevgili ve Aziz Arkadaşlarım,

Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu çalışmalarımızı tamamlamış bulunuyoruz. Konularını başarı ile bizlere anlatan arkadaşlarıma ve simpozyum süresince bu anlatılanları muntazam bir şekilde takip ederek tartışmalara katılan ve değerli katkılarda bulunan arkadaşlara da teşekkür ederim.

Bizim Simpozyum olarak tertip ettiğimiz bu bilimsel toplantı, iştirak eden arkadaşların çokluğu ve ilgisi ile ve konuların orijinalliği ile adeta küçültülmüş bir Dermatoloji Kongresi gibi oldu. İştirak eden değerli arkadaşların çoğunluğunu bilhassa genç dermatologların teşkil etmesi, bizlerin dermatolojinin geleceğine güvenle bakmamıza neden oldu. Bu ve bundan önceki kongre ve simpozyumlarda değerli ve başarılı araştırmalar yaparak ödül alan arkadaşlar da, kendilerinin yetişmesinde emeği ve katkısı olan hocalarına gurur verdiler, onları mutlu ettiler. Kendilerini burada bir kere daha kutluyor ve yeni, başarılı araştırmalar ve çalışmaları gelecek kongre ve simpozyumlarda kendilerinden bekliyoruz.

Beni sabırla dinleyen tüm arkadaşlara tekrar teşekkür ederim. Simpozyumumuzun yapılmasında büyük ve değerli, maddi ve manevi katkıları olan ilaç firmalarına ve bilhassa verdikleri davetlerle bizlerin simpozyum yorgunluğunu dindiren *Pfizer, İlsan-İltaş, Glaxo, Bayer, Fako* ve *Roche* firmalarına özellikle kurul adına teşekkürlerimizi sunarım.

Bütün arkadaşlarımızın gelecekteki çalışmalarında başarılarının devamını diler, kendim ve simpozyum düzenleme kurulu üyesi arkadaşlar adına saygılar sunarım.

Prof. Dr. Hafit SAVAŞKAN

Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumu
Düzenleme Kurulu Başkanı

İndeks

A

- A vitamini 64, 67
A7B medium 191
abdominal kanserler 39
ABD'de 1989'da veneryen hastalıklar 176
abortus, spontan 119
achrochordon 61
aciliyet, dermatolojide 17
aCL 119, 120
acne conglobata inversa 216
acne infantum 216
acne neonatorum 216
acne postpubertalis 216
acne praemenstrualis 216
ACTH 220
acute phase reaction 94
Addison hastalığı 213
adenosin difosfat 112
adjuvan immunoterapi 141
adjuvan kemoterapi, melanomda **149**
adoptif immunoterapi 141
adoptif immunoterapi, melanomda **151**
ADP 93
adrenal androgen 220
adrenal tümör 218
adrenalektomi 48
adrenalin 118
adrenogenital sendrom 215
adrenokortikal hormonlar 47
adrenokortikotrofik hormon 48
advanced protection formula 12 170
agar 191
age shield sun cream for face 170
AIDS 173, 222
AIDS bulaşma yolları, Türkiye'de (t)177
AIDS'li hasta sıklığı, Türkiye'de(t)176
akantozis nigrikans 84
akiz antitrombin eksikliği 117
akne 68, 213, 214, 216, 221, 222
akne vulgaris **80**
akne vulgarisde esansiyel yağ asitleri **80**
akrilat 167
aktif oksijen ürünleri 113
aktinik deri hasan 65
aktinik keratoz 62
aktinik liken planus 208
aktinik porokeratoz 69
aktinik yaşlanma bulguları (t) **62**
akuajenik kaşıntı 40
akuajenik pruritus 39
akut phase reaction 91
alanin aminotransferaz 134
 α 1 antitripsin 115
 α 2 antiplazmin 115
 α 2 makroglobulin 115
 α amino asit 64
6- α -6 etilen 48
6- α -etilen derivelere 49
 α linoleik asit 75, 77
17- α -metil- β -nortestosteron 48, 219
17- α propiltestosteron 49, 219, 221
5- α redüktaz 53, 215, 220
5- α -redüktaz inhibitörleri 49
alkalen fosfat 71, 134
alkol 51
all over moisture spray 170
allerjik genital akıntılar 181
allerjik granülomatoz 100, 103
allerjik kontakt dermatit 167
allogenik immunokompetan hücre 209
all-trans retinoik asit 67
Aloe vera 161
alopecia androgenetica 213, 214, 216, 217, 221
alopecia androgenica 217
alopesi 71, 84
altın 207
alüminyum silikat 163
amarozis 120
amfoterisin 194
amiloid 211
amino grubu 163
amoksisilin 198
ampisilin 198
anaerobik vaginozis 200
anagen faz 60
anagen / telogen oranı 60
Anderson Hastanesi melanom sınıflaması 133
Andrews'un bakteridi 69
androgen 214, 215, 221
androgenik dermatoz 222
androgenizasyon 214
androjen 48
androjenik alopesi 50
androstenedion 48, 214
4-androstenedion 47
anti wrinkle sun cream for face 170
antiandrogen 216
antiandrogen sağaltım 218
antiandrogenik sağaltım 218
antiandrojen tedavi 218
aptofosfolipit antikorlar 108
antigonadotrop etki 220,221

- antihipertansifler 165
antihistaminikler 41
antijen - antikor kompleksi 34
antikardiyolipin antikor sendromu 119
antikardiyolipin antikorü 108, 119
antikoagulan mekanizmalar 114
antikor kanıtlama, herpes simpleksde 195
antikortikotrop etki 220
antimalaryal ilaçlar 207
antimelanom antikorları 136
antitrombin III 113, 114, 122
antitrombin III eksikliği 111, 116
antitrombotik mekanizma 89
anti-DNA 101
antralin 69
antranilatlar 165
APC 115
apokrin bezler 60
apokrin terbezi absesi 216
apoptoz 204, 210
araşidonik asit 112
araşidonik asit 36, 76, 78, 79, 82
argil 52
arginin 190, 191
an jeli 64
an poleni 64
aromatik retinoid 68
arotinoid 68, 70
arotinoid etil ester 68
Arthus 103
artropatik psoriasis 69
aseton 51
asiklovir 20
asini hücreleri 43
asit proteazlar 94
asit salisilik 54
asit solüsyonlar 51
askorbik asit 194
aspartat aminotransferaz 134
asteatotik deri 40
at serumu 191, 194
ateroskleroz 91
atopik dermatit ve EFA 83
ATP 187
atrophie blanche 106, 107, 108
AT-III 91
azelaik asit 141, 153, 154
azitromisin 199
azodibenzoik asit 164
 α -norprogesterone 48
ağn eşiği 60
ağn hissi 34
- B**
- B vitamini 64
Bacteroides cinsleri 181, 193
Bacteroides infeksiyonları 192
bakteriyel vaginitis 173
bakteriyel vaginoz 184, 185, 192
balık yağı 79
balmumu 62
banyo yağları 63
bariyer fonksiyonu 61
barsak parazitleri 39
bazal hücre lifefaksiyonu 203
bazal hücreli nevus sendromu 70
bazal membran 211
bazofil 91
BCG 150, 157
BCG, melanomda 149
BCNU 125, 147, 148
Behçet hastalığı 69, 120, 122, 123, 181
BELD 147, 148
benoksapofen 81
benzatin penisilin G 198
berzen halkası 163
benzoat 167
benzofenon 163, 166
benzofenon türevleri 165
benzokain 165
benzoyl peroxide 54
bergasol ekran total 170
bergasol'ler 170
 β bloker 207
 β imidazol etilamin 34
 β karoten 67
 β laktamaz yapan gonokoklar 198
beyin kalp infüzyon mediyumu 193
bifazik sağaltım 220
bilgisayarlı tomografi 218
bilirubin düzeyleri 134
bilyer siroz pruntusu 84
bitkisel mumlar 62
bitkisel yağ 170
biyolojik yanıt geliştiricileri 150
biyopsi 101
bleomycin 147, 148
BOLD 147, 148
boron 152
böbrek yetmezliğinde kaşıntı 40
böcek sokmaları 104
bradikinin 93, 113
Breslow kalınlığı 132
Breslow ölçümü 138, 139
bronzage extreme 169
bronzlaştırıcı ajanlar 63
Budd - Chiari sendromu 119, 123
BUN 134
büllöz dermatozlar, otoimmün 19
büllöz pemfigoid 69
- C**
- C vitamini 64, 84
C₁ esteraz inhibitör 115
C1-INH 113

- C3 101, 106
C_{3c} 208
cAMP 92, 95
Candida albicans 181, 193, 200
camustine 125, 147, 148
cathepsin 94
CCNU 147
CD2 153
CD3 153
chery angioma 61
Chlamydia infeksiyonu 174
Chlamydia infeksiyonunda seroloji 189
Chlamydia trachomatis 188, 197
Chlamydia trachomatis kültürü 188
chlormadinone 49
chlormadinone acetate 48
chlorpheniramine 41
cimetidine 49 (Bkz. simetidin)
cinnoxate 164
cinsel yolla bulaşan hastalıklar 173
cinsel yolla bulaşan hastalıkların önlenmesi 179
cisplastin 147, 148, 153
11-cis retinoic acid 68
13-cis retinoic acid 48, 54, 67
11-cis retinol 67
Civatte cisimcikleri 204
Clamydia trachomatis 181, 182, 187
Clark derecelendirmesi 137
Clark düzeyleri (Clark seviyeleri) 132, 135, 140
Clark sınıflaması 139
claudicatio 123
CNA agar 193
colistin 185
contralum ultra 167
Corynebacterium parvum 149
CRBP 67
creme anti - infra rouges 169
creme solaire anti rides 169
creme solaire haute protection 170
creme solaire hydratant 170
Cushing hastalığı 213, 215
cyproterone acetate 48, 49, 53 (Bkz. siproteronasetat)
cystein 194
cystin-trypticase-agar besiyeri 186
- Ç**
- çinko 84
çinko oksit 163
çuha çiçeği yağı 83
çuha çiçeği yağı 84
çukulatamsı agar 186
- D**
- D vitamini 59, 64
D vitamini sentezi 61
dacarbazine 125, 147, 148
Darier hastalığı 69
daunorubicin 153
DBPT 147, 148
defibrine koyun kanı 193
defibrotide 95
Degos hastalığı 120
dehydroepiandrosteron 47, 48
δ-6-desaturaz enzimi 83
demetilkortetrasiklin 165
demir eksikliği anemisi 39
deniz kaynaklı yağ asitleri 79
depresyon 71
deri atrofisi 64
deri infeksiyonlarına eğilim 75
deri kanserleri 168
deri kınsıklığı 61
deri küruluşü 61
- deri ülserleri 120
deri yaşlanması 59
derin ven trombozu 117, 122, 123
dermatan sulfate 91, 114
dermatit 39
dermatitis herpetiformis 69
dermatofit 27, 29
dermatofitlerde biyolojik tanı 30, (t)31
dermatofitozlarda klinik tanı (t) 26
Dermatofitozlarda tanı kriterleri 23
dermatoheliosis 59
dermatoloji ve endokrinoloji 213
dermatolojik endokrinolojide sağaltım 218
dermatomiyozit 207
dermatophytosis 23, 26
dermis 61
dermoepidermal bileşke 33, 204
deskuamasyon 71
desmopressin 91
detrorubicine 147, 148
dev hücre 211
Dev hücreli arterit 100
Détresse cutanée aigue 17
DHA 79, 80, 81
DHT 219, 220
DHT-reseptör kompleksi 215
diabet 39
diabetes mellitus 213
diabette kaşıntı 40
Diamond medium, modifiye 194
diane 53
diazepam 125
dibenzalazine 166
dibromodulcitol 148
dibromutelitol 147
diethanolamin-p-metoksi sinamat 164

difteri antiserumu 99
 digalloyl trioleat 164
 dihidrobenzilamin 154
 dihidroepiandrosteron sülfat 218
 dihidroksiaseton 63
 dihidrottestosteron 215
 dihomog-7-linoleik asit 83
 dihidrottestosterone 47
 diklorasillin 198
 dimetoksinaftalen 82
 dioksibenzen 165
 dioksibenzon 164
 dinitromisin 199
 disfibrinojenemi **118**
 diskeratotik hücreler 209
 displastik nevus 131, 132, 156, 158
 dissemine introvasküler koagülöpati 121
 dissemine kutanöz DLE 69
 dissemine porokeratozis Mibelli 69
 distal kutan iskemi 120
 disülfram reaksiyonu 200
 diüretikler 165
 DNA 187, 189, 196, 215
 DNA hasarı 169
 DNA sentezi 82, 154
 DNCB 149
 dokosaheksaenoik asit 79
 doksisisiklin 199, 200
 dopamine 154
 doğum kontrol hapları 155
 DTIC 147, 148, 150
 dudak kuruluğu 71
 Dühring hastalığı 38
 duyu alınması 61

E

E vitamini 63, 64, 84
 econazole 55
 ecran total invisible 169
 ecran total opaque 169
 eczema 213

EDRF 92
 EFA 83, 84
 eikosanoid sistem 80
 eikosanoid sistem ve deri 75
 eikosapentaenoik asit 76, 80
 ektrin bezler 60
 ektrin terbezi absesi 216
 ekskoryasyon 38
 ekstremite perfüzyonu 157
 ekstresek koagülasyon 113
 ekstresek mekanizma 112
 ekstresek yaşlanma 59, 61, 64
 eksüdasyon 75
 ekzositoz 204, 210
 ekzositoz 210
 elastaze 94
 elastik lifler 60
 elastotik dermis 62
 elastozis 62
 eldesin 147, 148
 elektif rejyonel lenf diseksiyonu 143
 elemanter cisimcik 187
 ELISA testi 188, 189, 195
 ELISA yöntemi 119
 embriyotoksitesite, retinoidlerde 71
 emosyonel stresler 39
 endokrin organ 214
 endokrinopati 213
 endotel 99
 endotel fonksiyon bozuklukları **122**
 endotel hasarı 123
 endotel hücresi 89, 91, 94
 endotel hücresinde yapılan madde (t) 90
 endotelin 90, 93
 endothelial derivative relating factor 92
 Entamoeba histolytica 181, 200
 Enterobacter 199
 enzimler 47

enzim - immunoassay 186
 eozinofil 211
 EPA 79, 80, 81, 83
 epidermal büyüme faktörü 68
 epidermal hasarı 211
 epidermal hiperplazi 62, 211
 epidermal hipoplazi 62
 epidermal hücre kökenli sitokinler 207
 epidermal nekrolizis 210
 epidermis 168
 epidermolyse staphylococci-que 18
 Epidermophyton floccosum 23, 25
 epilepsi 120
 epitelioid hücre 209
 epitelyal hiperplazi 211
 epitelyal proliferasyon 216
 epsilon aminocaproic acid 90
 eritem 71, 75, 123
 eritem annüler santrifüj 69
 eritema elevatum diutinum **100**
 eritema multiforme 104, 207
 eritrodermi **19**
 eritrokeratoderma figurata variabilis 69
 eritromisin 20, 199
 eritrosit ekstravazasyonu 62
 erişkin endokrinolojisi 218
 erkek üretritinde diaagnoz **182**
 ERLND 143, 144, 145, 156
 eroziv liken plan 69
 esansiyel yağ asitleri 75
 Escherchia coli 199
 eser elementler 84
 estriol 64
 ETAF 206, 207
 eter 51
 ethinyl estradiol 53, 219, 220

ethylestrenol 118
 etil hidroksipropil aminoben-
 zoat 164
 etretinat 68, 69, 70
 eusolex 1506 165
 eusolex 232 164
 eusolex 4360 164
 eusolex 5375 163
 eye zone sun block 169

F

face zone sun block 169
 faktör IX 121, 122
 faktör IXa 114
 faktör V 121
 faktör Va 115
 faktör VII 112, 122
 faktör VIII 112, 121, 122,
 123
 faktör VIIIa 115
 faktör X 112, 122
 faktör Xa 114
 faktör XI 112, 121
 faktör XII 112, 113, 122
 faktör XII eksikliği 118
 faktör XIIa 114, 115# famil-
 yal liken planus 207
 FANA 101
 fast neurons 152
 favik tip 29
 Favre-Racouchot 62
 favus capitis 24
 Feinberg-Whittington medi-
 um 194
 fenformin 118
 fenilalanin mustard 146
 2-fenil benzimidazol 5 sülfö-
 nik asit 166
 2-fenil 5 metil benzoksazol
 166
 fenol kırmızısı 191
 fenotiazin 119
 ferik klorid 163
 fibrin 122, 208
 fibrinojen 91, 106, 112, 124

fibrinolitik bozukluklar 118
 fibrinolitik sistem 111, 114,
 116
 fibrinolitik 99, 111, 113, 114,
 115, 119
 fibrinolitik anomalileri 120
 fibrinopeptid A ve B 112
 fibronectine 94
 fiks ilaç erüpsiyonu 207
 fitness friksiyonlar 63
 flukonazol 200
 fluosinolon asetonid 82
 flutamide 49, 219
 foam hücreleri 94
 folikül stimüle edici hormon
 218
 fosfatidil kolin 63
 fosfatüri 181
 fosfolipidler 62, 63# fosfor
 wolfram asidi 195
 fotokontakt allerjik dermatit
 164
 fototoksik koruma faktörü
 167
 fototoksik reaksiyon 165
 fotoyaşlanma 61
 freckling 62
 früktoz 125
 FSH 218
 ftorafur 148

G

Gallium 67 sitra 136
 γ globulin 119
 γ GT 71
 γ linoleik asit 75, 83
 gamma interferon 104
 gangliosidler 151
 gangren 120
 Gardenerella infeksiyonları
 192
 Gardnerella vaginalis 181,
 192, 197
 gate-control 37
 GD2 151

GD3 151
 gebelik 111, 116, 120
 gebelik ve eksojen seks hor-
 monları 155
 gebelikte trombotik hastalık-
 lar 121
 geçici iskemik ataklar 120
 gel solaire filtrant non gras
 170
 gelee fraiche de bronzage
 169
 generalize kaşıntı 38
 generalize pruritus nedenleri
 39
 generalize püstüler psoriasis
 69
 genital akıntılarda tanı yön-
 temleri 181
 genital akıntılann etyolojisi
 (t)181
 genital akıntılann tedavisi
 197
 gestagenler 215, 219
 Giardia lamblia 181, 200
 Giemsa 195
 GKF 165, 168
 glandular androgen sekresyo-
 nu 221
 glisikoz seviyesi 208
 glikoz 125, 190, 191, 194
 glikozaminoglikan 60
 gliserid 45
 gliseril aminobenzoat 164
 gliserin 62
 gliserol 46
 golden beauty 169
 golden beauty sun gel 169
 golden bronzing oil 2 spray
 170
 golden tanning lotion 170
 gonadotropik hormon 48
 gonore 173, 174, 176, 184,
 185, 197, 199
 gonore tedavisi 197
 göğüs kanseri ve Mondor has-

talığı 124
 GPIb 94
 GPIIb 94
 GPIIIa 94
 graft-versus-host hastalığı
 209, 210
 Graft-versus-host reaksiyonu
 207, 209
 Gram (-) folikülit 68, 222
 Gram (-) sepsis 118
 granüloma annülaire 104
 granüloma fasyale 103
 granüloma inguinale 173
 growth hormon 95
 GTP 187
 Guillain - Barre sendromu
 120
 Gut 181
 gün perdeleri 161, 162, 168
 gün perdeleri, etkili ve emin
 (t) 164
 gün perdesinin özellikleri (t)
 162
 güneş kremi 170
 güneş sütü 170
 güneşten korunma faktörü
 164, 166
 güneşten koruyucular 161

H

H maddesi 34
 H₁ reseptörleri 36
 H₂ reseptörleri 36
 Hageman faktör 113
 Hallopeau tipi püstüler psori-
 asis 69
 hamilelik 39
 Hamilton skalası 217
 HbsAg 101
 HBT medium 192
 HB-medium 192
 HDL 70
 hedef organ 214
 hedefleme tedavisi, melanom-
 da 151
 hemolitik anemi 39
 Hemophilus vaginalis 192
 hemoraji 120
 hemostatik sistemde endotel
 hücresi 90
 hemostaz 89, 116, 126
 Henoch - Schönlein purpura-
 sı 100, 103
 heparan sulfat 89, 90, 114
 heparin 89, 90, 91, 116,
 122, 125
 heparin ko faktör I 91
 heparin ko faktör II 91, 114
 heparinaz 94
 hepatik kolestaz 39
 hepatik ven trombozu 119
 hepatom 121
 hepatorenal sendrom 81
 hepatotoksik etki 70
 herpes dissemineé 19
 herpes genitalis 173, 174,
 176, 184, 195
 herpes simpleks virus Tip II
 195
 HETE 76
 15-HETE 90, 93
 hibridizasyon 196
 hidradenitis suppurativa 216
 hidralazin 119
 hidrofilik maddeler 61
 hidrojen peroksidad 94
 hidrokarbon yağlar 61
 hidroksi radikalleri 94
 hidroksieikosatetraenoik asit
 76, 82
 hidroperoksieikosatetraenoik
 asit 76
 hidropik dejenerasyon 208,
 209
 hidropik değişiklik, bazal ta-
 bakada 208
 hilus hücresi 215
 hiperandrogenemi 214, 216
 hiperandrogenismus 221
 hiperkalsemi 71
 hiperkeratoz 75
 hiperkoagülabilité 111, 117,
 118
 hiperlipidemi 79
 hiperostoz 71
 hiperpigmentasyon 213
 hiperpotasemi 219
 hipersensitivite 100
 hipersensitivite vaskülit 100
 hipertekoz 215
 hipertiroidi 39
 hipertrigliseridemi 79
 hiperürisemi 71
 hipofiz hormonları 47
 hipofiz salgıları 48
 hipomelanozis 208
 hipöstrojenemi 215
 hipotiroidizmde kaşıntı 40
 hirsutismus 213, 216, 221
 histamin 34, 36, 93
 histamin trap testi 103
 histiyosit 203, 204, 209
 HIV 119, 126
 HIV pozitif olgu dağılımı, Tür-
 kiye'de 176
 HIV pozitif olgu sıklığı, Türki-
 ye'de 176
 hiyalin cisimcikler 208, 211
 hiyalüronik asit 62
 HLA A9 124
 HLA B5 124, 207
 HLA-A3 207
 HLA-B8 207
 HLA-DR(+) keratinositler
 205, 206
 13-HODE 90, 92
 Hodgkin hastalığı 40
 holokrin bezler 43
 homeostasis 59
 homomentil salisilat 165,
 166
 homosalete 164
 hormon diagnostiği 217
 hormon dozajı tayini 218
 hormonal tedavi 141

hormonal tedavi, melanomda
152
 HPETE 76
 HSV kültürü 195
 HSV Tip II 181
 humektant 61
 HUVEC 89
 HUVEC kültürü 95
 hücre yenilenmesi 61
 hydroxycarbamide 148
 13-hydroxyoetadecadienoic
 92
 hydroxyzine 41
 hyperandrogenismus 214,
 217, 221

I

Ia 206
 IgE 36
 IgG 119
 IgM 106, 208
 IL 157
 IL-1 93, 207
 IL-2 94, 104, 207

i

idiyopatik hirsutismus 214
 iğne biyopsisi, malign mela-
 nomda 136
 ihtammol 163
 ihtiyozis 69
 ilaç erüpsiyonu 210
 ilaç reaksiyonları 104
 iltihap 94
 immün cevap 61
 immün kompleksler 103, 204
 immünofloresan test 188,
 195
 immünofloresan test 195
 immünooglobulin komponent-
 lerini 204
 immünoterapi, melanomda
149
 indirekt hemaglutinasyon tes-
 ti 195

indometasin 79, 82
 infeksiyöz hepatit 39, 173
 infüzyon kemoterapisi 141
 infüzyon tedavisi **146**
 insolubl kollajen 60
 interferonlar 141
 interferonlar, melanomda
150
 interferon- γ 206
 Interleukin 1 93
 interlökin 2, melanomda 151
 intravenöz injeksiyonlar 125
 intravenöz kateterler 125
 intravenöz solüsyonlar 125
 intrensek koagülasyon 113
 intrensek mekanizma 112
 intrensek yaşlanma 59, 61,
 64

in-transit lezyonlar 131
 in-transit metastazlar 147
 isotretinoin 49, 53, 68, 71
 itching dermatitis 222
 izolasyon ekstremite perfü-
 yonu 146
 izolasyon perfüzyon tedavisi
146
 izole ekstremite perfüzyonu
 141

J

jelatin 62
 jinekoloji 218
 jojoba yağı 161

K

K vitamini 112, 115, 117,
 122
 K vitamini eksikliği 122
 Kadınlarda genital akıntılar
183
 kalevi sabunlar 51
 kallikrein 113, 114
 kalsiyum 125
 kalsiyum karbonat 163
 kalsiyum klorid 191

kamfor bileşikleri **165**
 kan transfüzyonu 209
 Kandidiazis 184, 185, **193**
 kandillila 62
 kanser 111
 kaagülasyon anomalileri **120**
 kaolin 52, 163
 kapillerler 61
 Kaposi lezyonları 126
 Kaposi - Juliusberg sendromu
 19
 karaciğer hastalığı koagülopa-
 tisi 122
 karboksil grubu 163
 karboksilik asit 167
 kann içi basınç artışı 122
 kamauba 62
 karsinoid sendrom 39
 karsinoid sendromda kaşıntı
 40
 karsinoid tümör 121
 karsinomlar 119
 katran 54
 kaşıntı 33, 75
 kaşıntılı deri 37
 keilit 71
 kel 24
 kemik iliği 210
 kemik iliği transplantasyonu
 209
 kemoimmünoterapi 141
 kemoimmünoterapi, mela-
 nomda **150**
 kepeklenme 49
 keratinosit 61, 68, 76, 79,
 206, 210
 keratinosit siklusu 68
 keratodermi palmpplantaris
 69
 keratolizis 69
 keratotik tıkaç 208
 keratozis likenoides kronika
 207, **210**
 kerion celsi 24
 ketokonazol 55, 200

kıvrak degradasyonu 71
 kıl bulbusu 60
 kıllı nevus 222
 kimyasal temizlenme 61
 kinin 113
 kinin oluşumun 113
 kinin sistemi 111
 kininojen 113
 kinolonlar 199
 Klamidya 199
 klamidya infeksiyonları 176, 187
 klamidya infeksiyonlarında tanısını 188
 klamidya servisi 184
 Klamidya trahomatis 197
 klaritromisin 199
 Klas I antijenleri 104
 Klas II MHC antijenleri 205
 klasik PAN 100
 klavulonik asit 198
 klorasillin 198
 klomadinonasetat 219
 kloroform 51
 klorotiyazid 165
 klorpromazin 39, 119, 152
 koagülasyon fizyolojisi 111
 koagülasyon sistemi 99
 kofaktör V 112
 KOH 27
 KOH muayenesi 193
 kolanjiyokarsinom 121
 kolesterol 45, 62, 70, 80, 190
 kolesterol esterleri 45
 kollajen 60
 kolloid cisimcikler 208, 210
 kolloid cisimcikler, dermal 211
 komedon 22
 kompleman aktivasyonu 113
 kompleman komponentleri 103, 204
 kompleman komponentleri 204

konakçı 209
 kondiloma aküminata 181
 kondroidin sülfat 114
 kongenital nevuslar 131, 132
 konjenital herediter ihtiyoziform 69
 konjestif yağlı deri temizliği 52
 konjonktivit 71
 kontakt dermatit 164
 korea 120
 kortikoid 219
 kortikosteroidler 82
 kortikosteroidler, sistemik 41
 kortikoterapi 20
 koyun kanı 193
 kranial venöz tromboz 123
 kreatin fosfokinaz 71
 kriyoglobulin 101
 kriyoglobulinemi 103, 108
 kronik böbrek yetmezliği 39
 kronik ürtiker 103
 kseroderma pigmentozum 70, 168
 kserozis 40
 kuru deri 39
 kurukel 23
 kutan nekroz 120
 kutan poliartentis nodosa 126
 kutan virilizm 216
 kutanöz graft-versus-host reaksiyonu 210
 kutanöz periartentis nodosa 104
 kutanöz vaskülitler 100

L

labil hipertansiyon 120
 lait solaire hydratant waterproof 169
 LAK 151
 laktik asit 64
 laktik dehidrogenaz 134
 laktöz 125
 lamina densa 204
 Langerhans hücreleri 59, 205
 Langhans dev hücreleri 209
 lanolin 62
 lanolin alkol 62
 lanolin asit 62
 laparoskopi 218
 laparotomi 218
 lateks / RF 101
 lawson + dihidroksiaseton 164
 LE / LP overlap sendromu 208
 lenf nodülü metastazı 144
 lenfogradüloza venereum 173
 lenfokin aktive killer hücreleri 151
 lenfokinler 94
 lenfoma 39, 121
 lenfomatoid granülomatozis 100, 104
 lenfosintigrafi, melanomda 136
 lenfosit 203, 204, 206, 207, 208, 209, 210
 lenfositik infiltrasyon 208
 lenfositik vaskülit 103, 211
 lenfositik vaskülitte ayıncı tanısını 104
 lenomatoid papülozis 104
 lentigo 61
 lentigo malign melanom 138, 143, 154
 lentigo maligna 132, 153
 lesitin 62
 levadopa 154
 levamisole 149
 LH 218, 220
 liken amiloidozis 207
 liken nitidus 207, 209
 liken planus 39, 203, 204, 207
 liken planus, aktinik 208
 liken planus, familyal 207

- liken planus, idyopatik 209, 210
liken planus, sporadik 207
liken sklerotrofik 69
liken striatus 207, 209
likenoid aktinik keratozis 207, 209
likenoid doku reaksiyonları 203, 204, 207, 209
likenoid doku reaksiyonu gösteren hastalıklar (t) 207
likenoid doku reaksiyonlarında ayırıcı tanı 210
likenoid doku reaksiyonu gelişimi (t) 204
likenoid fotodermatit 207
likenoid ilaç erüpsiyonu 207
likenoid melanodermatit 207
linea alba 217
lineer epidemal nevus 209
linoleik asit 63, 75, 77, 81
lipid manto 45, 46, 63
lipid mantonun görevleri (t) 46
lipid mantonun oluşması 44
lipid metabolizması 70
lipid sentezi 216
lipidler 71
lipofilik maddeler 63
lipooksijenaz yolu 76, 82
lipozomlar 63
lipozomlu jel 63
lityum 84
livedo retikularis 120
livedo vaskülit 106, 108, 120
livedo vaskülitte ayırıcı tanı 108
lizil hidroksilaz 60
lokal yatrogenik hipertrikoz 222
lokalize püstüler psoriasis 69
lökemia 121
lökosit 94
lökositoklastik vaskülit 102, 103
lökositoklastik vaskülitte ayırıcı tanı 103
lökotrien 76
lökotrien B 82
lökotrien B₄ 76, 78, 81, 83
lökotrien C₄ 76
lökotrienler 78, 82, 93, 94
lösemi 39
Ludwig skalası 217
Lunefeld şeması 218
lupus antikoagülan 119
lupus eritematozus 204, 207, 208
luteinize edici hormon 218
Lyell Sendromu 17, 18, 20
L-asparaginaz kemoterapisi 117
- M**
- magnetik rezonans 218
magnezyum oksit 163
magnezyum silikat 163
makroadenom 218
makrofaj 118
makrolidler 199
makrosiklik lakton nükleusu 199
malign hastalıklar 103
malign lenfoma 108
malign melanom prognozu, kalınlık(t) 137
malign melanomda biyopsi 130
malign melanomda cerrahi tedavi 140
malign melanomda kemoterapi (t) 148
malign melanomda patoloji 132
malign melanomda tedavi seçenekleri 141
malign melanomda tedavi 129, 140
maligniteler 120
malignitelerde trombotik hastalıklar 121
maling melanomda klinik tanı 130
maltoz 194
mangan dioksit 191
mangan sülfat 190
maskulin lokalizasyon 217
Massachusetts General Hospital kriterleri 142
Massachusetts hastanesi önerileri 135
Massachusetts kriterleri (t) 143
mast hücreleri 34, 36, 59, 91
mastocytosis 40
maya ekstresi 191, 193, 194
Mc Coy besiyeri 188
MD Anderson Hastanesi Sınıflaması (t) 134
MDA 92
medroksi-progesteron asetat 221
Meibom bezleri 44
Meissner korpüskülleri 60
mekanik korunma 61
melanin 154, 168
melanin prekürsörleri 141, 154
melanin sentezi 60
melanin stimulan hormon 153
melanofaj 203, 208
melanom 121, 208
melanom evrelendirme sistemi (t) 133
melanom metastazlarında tedavi 156
melanoma, borderline 156
melanoma, minimum deviasyon 156
melanomda gün perdeleri 168
melanomda kemoterapi 147
melanomlarda tedavi seçimi 156

- melanomun izleme programı (t) 158
 melanomun izlenmesi **157**
 melanosis 129
 melanosit 61, 203, 204
 melanozom 168
 melphalan 146
 meme kanseri 219
 Mendes da Costa 69
 mentil antranilat 165
 mentil salisilat 165
 metabolizma inhibisyon testi 191
 metastatik melanomda cerrahi 146
 methyl CCNU 148
 metil antranilat 164
 metil ECNU 147
 metoksipsoralen 165
 metotreksat 70
 metronidazol 200
 Microsporium 23, 24, 25
 mikolojik tanı kriterleri (t) 30
 Mikoplazma 199
 mikoplazma infeksiyonları **189**
 mikozis fungoides 70
 mikrobiyel genital akıntı etkenleri 181
 mikrosporik tip 29
 mikst deri 50
 mikst esansiyel kriyoglobulinemi 100
 Mimea grupları 185
 mineral oil 61, 64
 miokamisin 199
 miokamisin 200
 misonidazole 152
 mitogenik proteinler 95
 mitokondriyal fonksiyon 208
 mitotik oran 132, 137
 Mobilincus cinsleri 181
 Mobilinkus 197
 moleküler biyolojik metodlar 196
 molluskum contagiosum 173
 Mondor hastalığı 122, **124**
 moniletiks 69
 monilyal vaginitis 173
 monofazik sağaltım 220
 monoklonal antikorlar 141
 monosit 89
 Montgomery tüberkülleri 44
 5-MOP 169
 Morbilincus cinsleri 193
 Morbilincus infeksiyonları **192**
 mRNA 215
 MSH 153
 mukokutanöz lenf düğümü sendromu 100
 multipl karboksilaz yetmezliği 84
 musculus arrector pili 44
 Mycoplasma fermentans 189, 190
 Mycoplasma genitalium 189, 190
 Mycoplasma hominis 182, 189, 190, 191, 197
 Mycoplasmataceae 189
 Mycotrim-GU 191
- N**
- nalidiksik asit 193
 NaOH 27
 natif preparat 26
 natural moisturizing factor 64
 necrolyse toxic epidemique 17
 nefrotik sendrom 117, 120
 Neisseria gonorrhoeae 181, 182, 185, 186
 Neisseria meningitidis 186
 nekrobiyozis lipoidika 104
 nekroz 102, 211
 Nekrozan sellülitler **19**
 nemlendirici kremler 62
 neovaskülarizasyon 107
 neo-heliopan 165
 neuraminidase 150
 nevus genişlemesi 207
 Newcastle virusu 150
 Nickerson besiyeri 193
 Nikolsky belirtisi 18
 nikotik asit 118
 nitrojen mustard 125
 nitrosurea 147, 148
 NK hücreleri 204
 NO 92
 NO (EDRF) 90, 92
 nodüler metastazlar, melanomda 145
 nodüler uyuz 104
 nodülokistik akne 68, 70
 nongonokoksal üretritler 173
 nonkonjestif yağlı deri 50
 nonkonjestif yağlı deri temizliği 52
 nonspesifik immunostimulanlar 141
 nonsteroidal antiandrojenler 219
 non-gonokoksik servisit tedavisi **199**
 non-gonokoksik uretrit tedavisi **199**
 non-gonokoksik üretrit 197
 non-östrojenik steroidler 48
 norfloksasin 199
 nomoandrojenemi 216
 norprogesteron 49
 nortestosterone 49
 nöroblastom 121
 nörotik kaşınma 38
 nötralizasyon testi 195
 nötrofil 211
 nötrofil kemotaksisi 81
 nötrofil migrasyon inhibitörü 81
 nükleer atipi 62
 nystatin 185, 194

- O**
- obstrüktif bilyer hastalıklar 39
- oil free sun lotion 169
- oil free sun screen 169
- oil free tanning formula 6
170
- oklüzif varsayım 108
- oksibenzen 164, 165, 166
- oksibenzen 167
- oksitetrasiklin 200
- oktil dimetil PABA 165, 166
- oktil metil PABA 167
- onkoloji 218
- oral kontraseptif 39, 117,
120, 155, 156, 218
- oral kontraseptif kullanımı
116
- oral kontraseptifler ve trom-
botik 122
- oral retinoidler 67
- ortokeratotik hiperkeratoz
203, 204
- ortovoltaj radyasyon 152
- orto-ABA 165
- osteoporoz 71
- otoimmun büllöz dermatoz-
lar 19
- otoimmun hastalıklar 119
- otoimmun progesteron der-
matozu 213
- ovaryal androgen 215, 220
- ovaryal tümör 218
- Ö**
- östrojen 48, 49, 122, 155,
219
- östrojen reseptörleri, mela-
nomda 155
- P**
- P maddesi 36
- PABA 65, 163, 164, 165,
168
- PABA esterleri 65, 164, 166
- Pacini korpüskülleri 60
- PAF 90, 93, 94
- PAI 91
- PAI₁ 90
- PAI₂ 90
- palpabl purpura 102
- PAN 108
- PAN grubu vaskülitler 100
- pangamik asit 64
- pankreas karsinomu 121
- pannikülit 126
- pantetin 64
- pantonel 64
- pantotenik asit 64
- papüloktistik akne 68
- para diaminobenzoik asit
164
- parafenilendiamin 165
- parafin 45, 61
- parakeratoz 211
- parestezi 123
- Parkinson hastalığı 51
- parsol 1789 163
- parsol MCX 165
- pediculosis capitis 38
- pedikülozis 39
- pedikülozis pubis 173
- pedimate A 164
- pedimate O 164
- pediyatrik endokrinoloji 218
- pellagra 181
- pemfigus 181, 213
- penisilin 194, 198, 199
- penisilin C 20, 198
- penisilin V 198
- pepton 193, 194
- perioral dermatit 222
- PGD₂ 82, 92
- PGE₁ 92
- PGE₂ 82
- PGF₂ 82
- PGG₂ 92
- PGH₂ 92
- PGI₂ 92, 95
- photoaging 59
- pigment 211
- piknotik nükleer parça 204
- pimarisin 200
- piridoksin 84
- 2-pirolidon-5 karboksilik asit
64
- pirolidon karboksilik asit 62
- pityriazis versikolor 153
- pityriyazis likenoides 207
- pityriasis simplex 55
- Pityrosporum ovale 55, 153
- plasenta 118
- platelete activating factor 93
- plazma hücreleri 209, 211
- plazmin 115
- plazminojen 115, 118
- plazminojen aktivatörleri
118, 123
- PLE 168
- PLEVA 104
- plueropneumonia-like orga-
nismus 190
- poikilodema 207, 210
- poliaromatik retinoid 68
- poliarteritis nodosa 100
- polihidrik alkoller 62
- polikistik over 215, 216
- polimeraz zincir reaksiyonu
189
- polimorf ışık erüpsiyonu 167
- polisitemia vera 39
- Poly A 149
- Poly B 149
- poly unsaturated fatty acids
76
- polycytemia vera 40
- porokeratozis Mibelli 70
- portal ven trombozu 119
- postmenapoz 217, 220
- postoperatif tromboembo-
lizm 122
- potasyum 125
- potasyum fosfat 191
- POVD 95
- PPLO 190

PPLO-buyyon 191
 prekallikrein 113
 premenapoz 217
 primer hiperkoagülabilité **115**
 primer melanom rezeksiyonu 140
 probenesid 198
 proERLND 144
 progesteratif etki 220
 progesteron 122, 219
 prognostik değerlendirme, melanomda 137
 prognostik indeks 137, 138
 prokain 165
 prokain penisilin G 198
 prokainamid 119
 prolaktin 218
 prolil hidroksilaz 60
 propilen glikol 62, 64
 propilen glikol 64
 propilmesterolon 221
 prostaglandin 76, 82, 207
 prostaglandin D₂ 78
 prostaglandin E 36
 prostatiklin 79, 89, 90, 92, 112, 123
 proteaz 36
 proteaz kallikrein 113
 proteaz nexin 115
 protective sunscreen 170
 protein 215
 protein C 91, 114, 119
 Protein C eksikliği **117**
 protein Ca 114
 protein hidralizatları 125
 protein I 186
 protein S 90, 91, 115
 Protein S eksikliği **117**
 proteoglikan 68, 89, 91
 protrombin kompleksleri in-füzyonu **122**
 protrombin konsantreleri 120
 protrombin zamanı, melanomda 134
 provokasyon testleri 218

prufiyon maskeleri 52
 prurigo 33
 prurigo nodülaris 33
 pruritus **33, 221**
 psikojenik pruritus 39
 psişik genital akıntılar 181
 psoriasis 69, 70, 213
 psoriasis ve yağ asitleri **82**
 psoriasisde etretinat tedavi izleme **71**
 psoriatik artropati 70
 psödoepitelyomatöz hiperplazi 138
 psödosikatriks 61, 62
 psödotromboflebit 126
 psödotümör serebri 71
 PUFA 76, 80
 pulmoner arter anevrizması 123
 pulmoner emboli 116, 117, 122, 123
 purpura 62
 purpura fulminans 117
 purpura pigmentoza 104
 pyoderma faciale 216

Q

Quincke ödemi 17, 19, 20

R

radyoterapi 157
 radyoterapi, melanomda **151**
 ranitidine 49
 Raynaud fenomeni 123
 refere kaşıntı 37
 Reiter hastalığı 69, 181
 renal ven trombozu 123
 RePUVA 69
 resorcin 54
 restriksiyon enzim analizi 196
 retikulum hücre karsinomu 121
 retiküler cisimcik 187
 retinal ven trombozu 119

retinoidlerin biyolojik özellikleri 67
 retinoidlerin klinik farmakolojisi **68**
 Retinoidlerin metabolik etkileşimi **70**
 retinoidler, melanomda **154**
 retinoik asit 65, 154
 ribozom 215
 riketsiya infeksiyonları 104
 riketsiya infeksiyonu - vaskülit **103**
 Rik medium 193
 RNA 187
 Roaccutane 53
 Roc totale 167
 roksitromisin 199
 romatoid artrit 103
 romatoid vaskülit **100**
 rozasea 50, 68
 RS-43179 82
 RU 38882 221
 rubezis diabetorum 213
 rubor 123

S

S - fazı 68
 Sabouraud besiyeri 30, 193
 saçkıran 23
 saçlı deri tanı kriterleri 23
 salisilatlar 166, **165**
 Salmonella 199
 sanlık ile kaşıntı 39
 sarkoidal granülomlar 126
 satellit hücre nekrozu 210, 211
 satonozolol 118
 SA-medium 193
 scabies 38, 173
 sebace hiperplazi 61, 62
 sebore **43, 49, 68, 213, 216, 221, 222**
 sebore tedavisi **53**
 seborrede deri bakımı 51
 seborreik dermatit 84

- seboreik keratoz 61, 207
sebum 45, 47
sebum yapımı 61
sefadroksil 198
sefaklor 198
sefaleksin 198
sefalosporin 198, 199
sefaloten 198
sefapirin 198
sefazolin 198
sefoksitin 198
sefotaksim 198
sefradin 198
seftizoksim 198
seftriakson 198, 199
sefuroksim 198
sefuroksim aksetil 198
sekonder böbrek amiloidozu
71
sekonder hiperkoagülabilité
120
sekonder sifiliz 207
seks hormonu bağlayan glo-
bulin (SHBG) 215
selektif kateterizasyon 218
selektif-agar-medium A7 190
selenium sulfid 54
selenyum 84
semustine 147, 148
senil angioma 61
senil pruritus 39
sensitive sun cream 169
serbest yağ asitleri 45
serebral infarktüs 120
serebrovasküler tromboz 120
serin proteaz 111, 114, 115
serin proteaz inhibitörleri
114
serin proteaz kallikrein 113
serotonin 40
serum hastalığı 100
serum kreatinini 134
serum protein elektroforezi
101
servisit 183, 184
servisit etkenleri 197
setil alkol 62
Sezary sendromu 69
SHBG 218, 220
Shigella 181, 199
sialik asit 150
sifilitik alopesi 222
sifiliz 119, 173, 176
sifiliz dağılımı, Adana'da (t)
175
sifiliz dağılımı, Ankara'da (t)
175
sifiliz dağılımı, İstanbul'da (t)
175
sifiliz epidemiyolojisi 173,
174
sifilizin Türkiye'deki durumu
(t) 175
sifiliz, sekonder 207
sigara 118, 123, 124
siklooksijenaz yolu 76, 77,
82
simetidin 218, 219
sinnamatlar 165, 166
sinnamik asit 64
sinnamik ester 167
siproteronasetat 218, 219,
220
sistemik kemoterapi, mela-
nomda 141
sistemik lupus eritematozus
103
sistemik nekrotizan vaskülit
100
sitodiagnostik inceleme 20,
195
sitotoksik T lenfositleri 104,
204
siyanoz 123
Sjögren sendromu 103
skarlatiniform döküntü 210
skin tag 61
skleroderma 108, 210
skualen 45, 61
skuamöz metaplazi 68
SLE 108, 119, 120
Sneddon hastalığı 120
Sneddon - Wilkinson hastalı-
ğı 69
sodium dimetil fenil glioksa-
lat 163
sodyum klorid 194
sodyum PCA 64
soğuğa duyarlılık 123
soler keratoz 209
soler lentigo 209
solid faz radyoimmunoassay
119
solubl kollajen 60
sorbik asit 64
sorbitol 62, 188
soufre precipite 51
SPF 166
spironolakton 49, 218, 219,
221
spontan kaşıntı 37
sporadik liken planus 207
stabil pıhtı 112
Stafilokoklar 199
star-burst tipi livedo 105
stearik asit 62
stearil stearat 62
steroidal antiandrogenler 219
Stevenes-Johnson sendromu
18, 181
stick ecran total 170
stratum bazale 204
stratum granülozum 204
stratum komeum 46, 61,
165
stratum papillare 135, 139
stratum retikülaré 135
stratum spinozum 204
streptokok infeksiyonu 103
streptomisin sülfat 194
stria 63
striae distensae 213
stroma hiperplazisi 215
subakut dermatit 209
substantitive 167

- subtreshold 34
sulisobenzon 164
sun block cream 169
sun blocker 161
sun out for sensitive skin 170
sun out for sensitive skin 20+ 170
sun wrinkle cream 169
sunscreen 161
suntan encourager 169
superoksit anion 94
superficial spreading melano-
ma 138
sükroz 125
sülfatlı proteoglikanlar 114
sülfonamidler 165
süper oksit dismutaz 63
sürrenal 47
sycosis parasitaria 24
- T**
- T helper lenfositler 205
T hücre epidemotropizmi 207
T hücre kemoatraksiyonu 207
T hücre yetmezliği 209
T hücreleri 206, 209
T hücreli deri lenfoması 70
T lenfositler 204, 205
Takayasu hastalığı 100, 101
talamokortikal traktus 34
talk 163
tamoxifen 148, 153
tan deepener 169
tanning emulsion 169
tape stripping 205
targeting therapy 151
tavşan kanı 193
taxol 147, 148
TDICCCNU 147
technetium 99 m 136
telejiyektazi 62
temporal arterit 100
temriye 25
ter yapımı 61
terapötik lenf nodülü diseksi-
yonu 145
teratojenite, retinoidlerde 71
temoregülasyon 61
testis 47
testosteron 39, 47, 214, 215,
216, 218, 220
tetrasiklin 81, 199, 200
TH hücreler 205
Thayer - Martin besiyeri 185
thermal neutron captive the-
rapy 152
Thyson bezleri 44
tiamfenikol 199
TIL adoptif tedavisi 151
tinea barba 24
tinea capitis profunda 24
tinea capitis superficialis 23
tinea corporis 25
tinea cruris 25
tinea inguinalis 25
tinea pedis ve manum 25
tinea unguium 25
tinidazol 193
tirotoksikozda kaşıntı 40
tirotrofik hormon 48
tirozin 63, 154
tirozinaz 154
tissue plasminogen activator
90
tissue thromboplastin 93
titanyum dioksit 163, 164
TNF- β 204
TNM sınıflaması 133, (t) 135
TNM sınıflamasına göre evre-
lendirme 136
toksik epidermal nekrolizis
210
total cover sun block 169
TPA 118
TPAI-1 118
TPAI-2 118
transamin 90
transaminazlar 71
transepidermal su kaybı 61,
75
transfer factor 149
transformasyon 215
transkripsiyon 215
translasyon 215
translokasyon 215
transvers miyelitis 120
travma 116
travmatik genital akıntı etken-
leri 181
tretinoin 65
Trichomonas vaginalis 197,
200
trichomonas vaginiti 173
trichophytin intraderm deri
testi 31
Trichophyton 23, 24, 25
Trichophyton schoenleini 24,
25, 29
trietanolamin salisilat 164
triglicerid 70, 80
trikofitik tip 29
trikogram 217
trikometri 217
trikomona kolpiti 195
Trikomona vaginalis 181,
184, 194, 195
Trikomoniazis 184, 185, 194
trimetoprim 185
trimetoprim / sülfametoksa-
zol 198
trombin 91, 93, 113, 116
tromboanjitis obliterans
100, 122, 123
tromboemboli 111
tromboemboli tedavisi 116
tromboflebit 91, 120, 122
tromboksan A₂ 78, 79, 112
tromboksan A₃ 79
trombomodulin 90, 108,
115, 119
trombosit 89
trombosit agregasyonu 99

trombosit aktivasyonu 113
 trombosit sayısı melanomda
 134
 trombositoz 111
 trombotik deri hastalıkları
 111
 trombotik hastalık değerlendirilmesi 125
 trombotik tıkaç 111
 tromboz 125
 tromboz riski 116
 tropikal yağ 170
 Trousseau sendromu 121
 Tr-F" 92
 TT 90
 tuvalet sütü 52
 tümör aşılma 141
 tümör aşılma, melanomda
 150
 tümör infiltrate eden lenfositler
 151
 Tween 80 192
 TXA₂ 92, 93
 TXB₂ 95
 t-PA 90, 91, 95

U

UK 90
 ulkus molle 173, 199
 ultrablock 170
 ultrason 218
 ultraviyole 59, 168
 Unio internationalis centra
 cancrum 133, 134
 Ureaplasma urealyticum 181,
 182, 187, 189, 190, 191,
 197
 uretra varisleri 181
 urokinaze 90
 urticaria 213
 UVA 65, 78, 79, 162, 163,
 164, 165, 166, 167, 168
 UVB 65, 78, 79, 161, 162,
 163, 164, 165, 166, 168,

169
 UVC 78, 79
 uyuz 173
 uyuşturucu kullananda trom-
 boflebit 125

Ü

üç bardak deneyi 183
 üratri 181
 üre 64, 191
 Üreaplasma 199
 ürtikaryen vaskülit 104
 ürtiker 37

V

Vaccinia virus 150
 vaginal akıntı nedenleri (t)
 184
 vaginit 183, 184
 vaginitde diagnostik yaklaşım
 (t) 185
 vaginitis tedavisi 200
 vaginitisler 173
 vaks esterleri 45
 vancomisin 185, 186
 vasküler cevap 61
 vaskülit 91, 99
 vaskülit sınıflamaları (t) 100
 vaskülitlerde etyopatogenez
 99
 vaskülitlerde morfolojik sınıfla-
 ma 101
 vazelin 61, 64
 vazelin, kırmızı 163, 164
 vazopressin 118
 VDRL 119
 vena kava inferior sendromu
 119, 123
 vena kava superior sendromu
 123

venerofobi 181
 veneryen hastalık artış neden-
 leri 176

venöz staz nedenleri 124
 venöz tromboz 117
 veruka genitalis 174, 176
 veruka plana 207
 veruka vulgaris 173
 vertebra anomalileri 71
 vincristine 147, 148
 vindesin 147, 148
 viral infeksiyon 210
 virus tiplmesi 196
 vitamin A 64, 67
 vitamin A asiti 54, 154
 vitamin A derivelere 48
 vitamin B 64
 vitamin C 64, 84
 vitamin D 59, 64
 vitamin E 63, 64, 84
 vitamin K 112, 115, 117,
 122
 vitiligo 163
 VLDL 80
 voile protecteur non gras
 169
 von Willebrand faktör 65,
 93, 112
 VWF 90, 91, 93

W

warfarin 116
 warfarin tedavisi 117
 waterproof sunblock 170
 wax esterleri 62
 wax'lar 61
 Wegener granülomatozu
 100, 103

X

Xa 91

Y

yağ asinusları 216
 yağ bezi 47

yağ bezi faaliyetinin inhibitör-
leri 48
yağ bezinin yapısı 43
yağ fazında emülsiyonlar 51
yağ salgısı inhibitörleri (t) 49
yağ salgısı ve endokrin sistem
47
yağlı deri 43
yağsız güneş yağ 170
yaranlamaya cevap 61

yaşlanan deride azalan fonksi-
yonlar 61
yaşlı derinin histolojik özellik-
leri 60
yüksek dansiteli lipoprotein
70
yüksek koruma fakt. süt 170
yüzeyel gezici tromboflebit
123, 124, 126
yüzeyel tromboflebit 116,
117, 121

yüzeyel tromboflebit tedavisi
122
yüzeyel yayılan melanom
138, 140

Z

zinc prithionate 54
zinc prithione 54
Zumbusch sendromu 18
zymogen 111, 112, 115